

Antipsychotika zur Rückfallprophylaxe

Neue Daten aus einer Cochrane-Analyse

Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2063–71

Fragestellung: Wie effektiv ist die Rückfallprophylaxe mit Antipsychotika für schizophrene Patienten?

Hintergrund: Frühere Studien haben die Effektivität von Antipsychotika zur Rückfallprophylaxe nur unzureichend untersucht, viele Fragen sind offengeblieben. Die Autoren haben daher eine neue Analyse zum Zusammenhang einer Antipsychotika-Einnahme und verschiedenen Outcomes durchgeführt.

Patienten und Methodik: In die Cochrane-Analyse wurden bis Juni 2012 veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, die a) Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie untersucht hatten, die b) nach Erreichen einer Stabilisierung entweder mit einem Antipsychotikum weiterbehandelt oder bei denen dieses abgesetzt wurde. Das primäre Outcome-Kriterium war der Rückfall zwischen sieben und zwölf Monaten.

Ergebnisse: 65 RCT mit Daten von 6493 Patienten konnten eingeschlossen werden. Antipsychotika senkten signifikant die Rückfallraten nach einem Jahr (Antipsychotika: 27% vs. Placebo: 64%; Risk Ratio [RR] 0,40; number needed to treat to benefit [NNTB] = 3). Weniger Patienten unter Antipsychotika als unter Placebo mussten

wieder stationär aufgenommen werden (10% vs. 26%; RR 0,38; NNTB = 5), wobei allerdings insgesamt nur weniger als ein Drittel der Patienten mit Rückfällen wieder stationär aufgenommen werden mussten. Weniger stabil war die Datenlage für die Reduktion aggressiver Ereignisse (2% vs. 12%; RR 0,27) und die Verbesserung der Lebensqualität. Die Gabe von Antipsychotika war mit signifikanten Nebenwirkungen assoziiert: Dazu gehörten höhere Raten an Gewichtszunahme (10% vs. 6%; RR 2,07), Bewegungsstörungen (16% vs. 9%; RR 1,55) und Sedierung (13% vs. 9% RR 1,50). Subgruppenanalysen zeigten, dass folgende Faktoren ohne Einfluss waren: Remissionsgrad der Patienten und Dauer der Stabilität vor Einschluss, Art des Absetzens (abrupt oder graduell) oder die Verwendung von Erst- oder Zweitgenerationsantipsychotika. Depotantipsychotika senkten das Rückfallrisiko besser als orale Substanzen (RR 0,31 vs. 0,46, $p=0,03$). Die größten Effekte wurden unter Gabe der Erstgenerationssubstanzen Depot-Haloperidol und Fluphenazin gesehen.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass Patienten mit Schizophrenie von einer Erhaltungstherapie mit Antipsychotika profitieren. Die Vorteile der Therapie müssen aber gegen Nachteile durch potenzielle Nebenwirkungen abgewogen werden.

Kommentar: Die Analyse von Leucht und Kollegen von der TU München zeigt auf einer stabilen Datenbasis, dass schizophrene Patienten, die mit einem Antipsychotikum behandelt werden, signifikant niedrigere 1-Jahres-Rückfallraten als unter Placebo haben. Eine Rückfallprophylaxe nach der zweiten Episode einer Schizophrenie ist daher eindeutig indiziert, und an dieser Empfehlung hat diese Analyse nichts geändert. Interessanter sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse, die (wieder einmal) bestätigen, dass die Zweitgenerationsantipsychotika gegenüber den Antipsychotika der ersten Stunde keine Effektivitätsunterschiede aufweisen und – im Gegenteil – sogar zwei Erstgenerationsantipsychotika (Haloperidol und Fluphenazin) die besten rückfallprophylaktischen Effekte haben. Für mich neu war auch, dass es keinen Unterschied machte, ob Antipsychotika schnell oder graduell abgesetzt werden. Dies bestätigt die Hypothese der Supersensitivitätspsychose, die davon ausgeht, dass es unter einer Antipsychotikatherapie zu einer Hochregulation von Dopaminrezeptoren kommt, die bei schnellem oder graduelltem Absetzen zu einem erhöhten Relapsrisiko führt. Dennoch sollte man – um auf Nummer sicher zu

gehen – an der klinischen Empfehlung eines langsamen Ausschleichens festhalten. Interessant war auch, dass die Unterschiede zwischen Antipsychotika und Placebo umso geringer wurden, je länger die Patienten behandelt wurden. Dies sollte weiter untersucht werden und häufiger zu der klinischen Frage führen, ob Antipsychotika bei langzeitstabilen Patienten nicht doch häufiger erfolgreich abgesetzt werden können. Welche Fragen bleiben weiter offen? Die Zahl der Studien machte es nicht möglich, die Mortalität durch Antipsychotika oder den Einfluss auf sozialpsychiatrisch relevante Outcomes wie Beschäftigungsverhältnisse oder soziale Teilhabe zu untersuchen. Darauf müssen zukünftige Studien verstärkt ihr Augenmerk richten. Auch war ein Rückfall meist über ein Neuauftreten von Positivsymptomen definiert – hier müssen in Zukunft auch andere funktionale wichtige Symptome wie Negativsymptome oder kognitive Symptome mehr beachtet werden. Auch haben die Studien die Patienten nur maximal zwei Jahre nachbeobachtet, was bei dieser lebenslangen Erkrankung zu kurz ist.

Klaus Lieb, Mainz