

Aktueller Überblick und Bewertung der Studien

Die Langzeittherapie der Schizophrenie

Hans-Peter Volz¹, Dieter Naber², Christian Deckert³

¹Krankenhaus für Psychiatrie und Psychotherapie Schloss Werneck

²Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

³Hamburg

psychoneuro 2003; 29 (1): 118–122

Mit der Arbeit von Csernansky et al. (9) liegt eine methodisch hochwertige Langzeitstudie vor, die einen wissenschaftlich exakten Vergleich der rezidivprophylaktischen Eigenschaften eines konventionellen Neuroleptikums und eines Atypikums ermöglicht. Auch Patienten, welche vermeintlich stabil auf ein konventionelles Neuroleptikum eingestellt sind, können von einer Umstellung auf Risperidon profitieren. Bis zum Vorliegen weiterer Studienergebnisse kann der therapeutische Einsatz von Risperidon in der Langzeittherapie von chronischen Schizophreniepatienten gut empfohlen werden.

O bwohl es sich bei der Schizophrenie um eine – in den meisten Fällen – chronisch verlaufende Erkrankung handelt, sind Studiendaten bislang hauptsächlich in der Akutphase der Erkrankung erhoben worden. Aufgrund des Beginns in der Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter haben die Patienten meist einen langen Krankheitsweg vor sich. Weniger als 20% erfahren nach ihrer ersten Erkrankungsepisode eine vollständige Gesundung (1).

Welche Erwartungen an eine Langzeittherapie der Schizophrenie gestellt und welche therapeutischen Konsequenzen aus den bisherigen Studienergebnissen abgeleitet werden können, wird im Folgenden aus der Sicht verschiedener Versorgungseinrichtungen dargestellt.

Rezidivprophylaxe: ein essenzielles Therapieziel

Durch die Einführung der klassischen, konventionellen Neurolep-

tika (NL) konnte die Behandlung der Schizophrenie deutlich verbessert werden. Konventionelle Präparate greifen jedoch nahezu ausschließlich am dopaminergen System an und besitzen in erster Linie aufgrund dieses Wirkmechanismus unerwünschte motorische Nebenwirkungen. Die Einführung der neueren Atypika hat zu einer deutlich verbesserten der Wirksamkeit auf negative und kognitive Symptome sowie zur besseren Verträglichkeit mit einer Minderung der motorischen und affektiven Nebenwirkungen geführt. Die Substanzklasse der Atypika umfasst Präparate wie Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Zotepin und Ziprasidon. Neben der dopaminergen Blockade inhibieren diese Substanzen auch andere neuronale Transmittersysteme. Insbesondere der serotonergen Hemmung scheint ein hoher Stellenwert zuzukommen. Bisher geht die derzeitige Therapieempfehlung der DGPPN davon aus, dass „antipsychotisch wirksame Substanzen,

d.h. typische und atypische Antipsychotika, Psychopharmaka der ersten Wahl bei allen Formen und in allen Verlaufsphasen der Schizophrenie sind“ (2). Anders in den USA. Hier gelten Atypika schon seit langem als Mittel der ersten Wahl und dies mittlerweile auch in Australien und Großbritannien.

Die Empfehlung der DGPPN zur Langzeittherapie stellt u. a. Compliance-Gesichtspunkte in den Vordergrund. Es wird in den Leitlinien festgehalten, dass „bei der Wahl des Medikamentes, der Dosisfindung und der Applikationsform besonders Vorerfahrungen berücksichtigt werden, sodass ein möglichst günstiges Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil mit hoher Compliance erreicht werden kann“ (2).

Viele der Studien, in denen konventionelle mit den atypischen Neuroleptika verglichen wurden, konnten neben einer besseren Verträglichkeit auch ein geringeres Rezidivrisiko unter Atypika zeigen (u.a. 3–8). Allerdings waren die meisten der bislang veröffentlichten Studien zu kurz angelegt.

Zahlreiche Langzeitstudien haben methodische Einschränkungen: Zum Teil handelt es sich nicht um doppelblind angelegte Untersuchungen, die Patienten wurden anfangs offen behandelt (z.B. 5, 6), die Studien schlossen Patienten ein, deren

Zustand sich akut verschlechtert hatte oder die auf eine fixe Dosierung einer Studienmedikation eingestellt wurden, ohne dass Dosisanpassungen möglich waren (z.B. 3). Die bisherigen methodischen Einschränkungen unterstreichen die Forderung nach einer Studie, die durch optimiertes Studiendesign die oben genannten Probleme ausschließt.

Neue Studiendaten zur Langzeittherapie

Im Januar 2002 wurde eine randomisierte, prospektive Doppelblindstudie veröffentlicht, die die rezidivprophylaktischen Eigenschaften des Atypikums Risperidon über einen Behandlungszeitraum von bis zu 2,5 Jahren mit dem konventionellen NL Haloperidol vergleicht (9).

In 40 amerikanischen Behandlungszentren wurden 397 Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit einer nach DSM-IV-Kriterien diagnostizierten und stabilen Schizophrenie in die Studie einbezogen. Als stabil galten Patienten, die über mindestens 30 Tage die gleiche NL-Dosis einnahmen und zusätzlich anhand klinischer Kriterien vom Studienleiter als stabil gewertet wurden.

Primärer Zielparame-ter war der Verbleib in der Studie und somit die Rezidivfreiheit des Patienten. Die folgende Aufzählung zeigt die Kriterien, bei denen ein Rezidiv angenommen wurde:

- bei stationärer psychiatrischer Aufnahme
- bei Inanspruchnahme einer intensiveren psychiatrischen Versorgung (z.B. tagesstationär versus ambulant)
- bei einem 25%-igen Anstieg des Gesamtscores der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) gegenüber den Ausgangswerten oder einem absoluten Anstieg um 10 Punkte (bei einem Ausgangsscore ≤ 40)
- im Falle einer absichtlichen Selbstverletzung
- bei klinisch signifikanten Suizid- oder Mordgedanken oder gewalttätigem Verhalten mit Fremdgefährdung
- bei einer erheblichen klinischen

Verschlechterung. Änderungscore der Clinical Global Impressions (CGI) von 6 („viel schlimmer“) oder 7 („sehr viel schlimmer“).

Das Studiendesign ermöglichte eine flexible, verblindete Dosisanpassung (Risperidon 2 bis 8 mg; Haloperidol 5 bis 20 mg), wobei die am Studienende ermittelten täglichen Durchschnittsdosierungen 4,9 mg Risperidon und 11,7 mg Haloperidol betrug. Die durchschnittliche Behandlungsdauer unter Risperidon war signifikant länger (364 vs. 238 Tage; $p < 0,02$).

Am Ende des knapp 2,5-jährigen Beobachtungszeitraums hatten unter Risperidon deutlich weniger Patienten einen Rückfall erlitten als Patienten unter Haloperidol (25,4% vs. 39,9%). Die Kaplan-Meier-Schätzung des Rezidivrisikos zum Studienende ergab einen signifikanten Vorteil von Risperidon versus Haloperidol (34% vs. 60%; $p < 0,001$) (Abb. 1).

Für eine mit Risperidon durchgeführte Prophylaxe ergibt sich eine relative Risikoreduktion von 48%. Ähnliche Werte fanden sich auch für die Subgruppenanalyse der Studienpatienten. Die Werte für das jeweilige Rezidivrisiko unter den beiden Substanzen lassen sich auch nach einer Umstellung reproduzieren. Betrachtet man die Patienten, die von

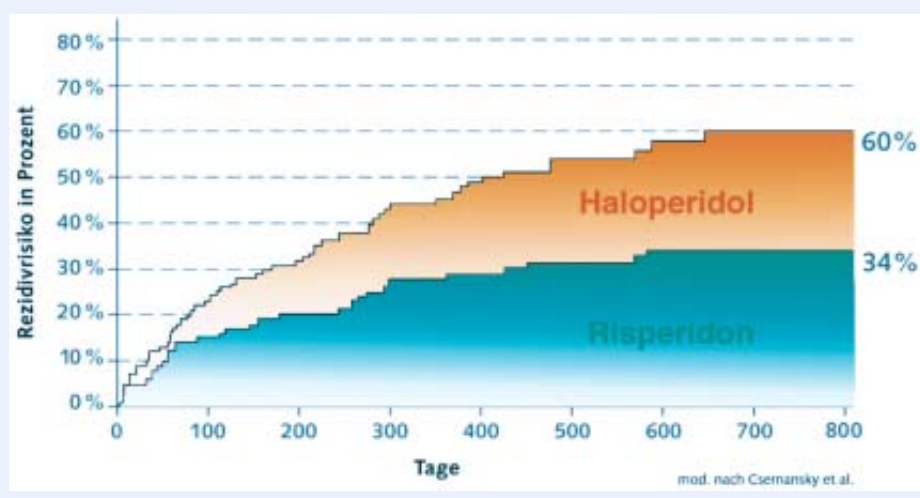
Haloperidol auf Risperidon umgestellt wurden, wird das Rezidivrisiko von 60% auf 29% gesenkt. Im Vergleich dazu steigen die Werte bei den Patienten, die von Risperidon auf Haloperidol umgestellt wurden, von 28% auf 60% an. Dies spricht für die hohe Qualität der Studiendurchführung (Abb. 2).

Neben dem günstigen Langzeiteffekt von Risperidon fand sich auch eine schnell eintretende Symptombesserung, gemessen an der Änderung des PANSS-Gesamtscores nach einer Woche (Abb. 3). Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, weil die Patienten beim Einschluss in die Studie von den teilnehmenden Kollegen als klinisch stabil eingeschätzt wurden.

Diskussion der neuen Studienergebnisse

Ein auffälliger Aspekt der neuen Studie ist die hohe Compliance in beiden Therapiegruppen. Laut Kontrollmaßnahmen (Zählen der Tabletten) während der Studiendauer fanden sich Complianceraten in beiden Gruppen (Risperidon 97% vs. Haloperidol 96%), die mit der klinischen Realität nur bedingt übereinstimmen. Erfahrungsgemäß setzen mindestens die Hälfte aller Patienten die Medikation nach sechs Monaten ab, was insbesondere für das konventionelle NL Haloperidol gilt.

Abb.1 Rezidivrisiko



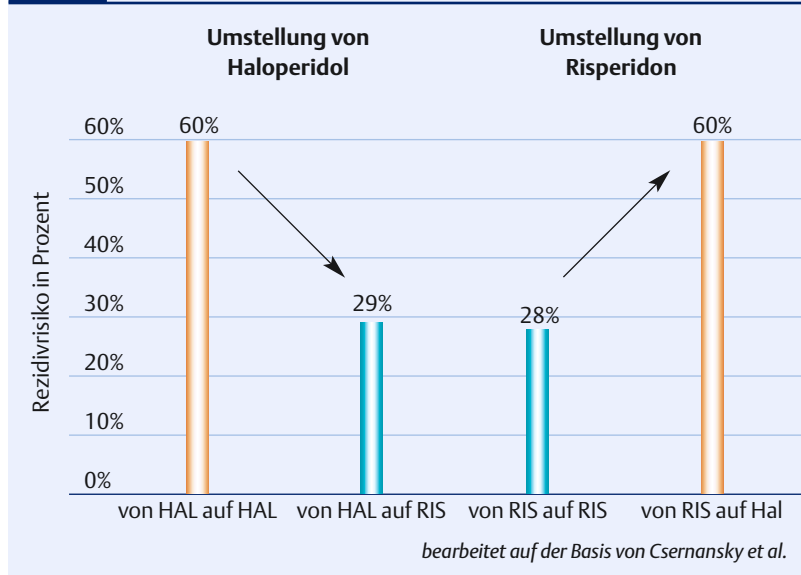
Rezidivrisiko anhand einer Kaplan-Meier-Analyse der Zeit für die Risperidon- und Haloperidol-Behandlung. Zum Studienende bestand ein signifikant höheres Rezidivrisiko in der Haloperidol-Gruppe (60 vs. 34 %, $p < 0,001$).

Damit gibt die vorliegende Studie erste Hinweise, dass über den grundlegenden Faktor der Compliance wirkstoffimmanente Eigenschaften eines NL dessen Eignung zur Rezidivprophylaxe maßgeblich mitbestimmen. Die deutlich bessere Rezidivprophylaxe von Risperidon ist damit nicht allein durch die gute Verträglichkeit und die damit gegenüber konventionellen NL verbesserte Compliance zu erklären, sondern ergibt sich insbesondere aus der besseren Wirksamkeit des Atypikums.

So zeigte sich eine signifikant bessere Reduktion der schizophrenen Gesamtsymptomatik unter Risperidon, während es unter Haloperidol zu einer Verschlechterung kam. Dies betraf Positiv- und Negativsymptomatik gleichermaßen (Abb. 4). Die Besserung der Negativsymptomatik und der kognitiven Funktionen sind der maßgebliche Grund für eine bessere soziale Reintegrationsfähigkeit und damit für eine günstigere Langzeitprognose.

Die Risperidon-Wirkung auf die Positivsymptomatik stellt sich unerwartet deutlich dar. Ein offener Punkt bleibt, warum sich die Haloperidol-Gruppe im Studienverlauf weiter verschlechterte. Das Ergebnis deckt sich aber mit Beobachtungen aus dem klinischen Alltag, in denen gerade Langzeitpatienten nach der Umstellung auf ein Atypikum noch einmal eine

Abb. 2 Rezidivrisiko bei Umstellung



Veränderung des Rezidivrisikos bei Umstellung der an der Studie partizipierenden Subgruppen auf die Studienmedikation. Die Umstellung von Haloperidol auf Risperidon führt zu einer Reduktion des Rezidivrisikos von 60 auf 29 Prozent (linker Teil der Graphik). Umgekehrt waren die Daten dahingehend reproduzierbar, dass sich ein nahezu äquivalenter Anstieg des Rezidivrisikos von 28 auf 60 Prozent zeigte, wenn eine Umstellung von Risperidon auf Haloperidol erfolgte (rechter Teil der Graphik).

merkliche Besserung der Gesamtsymptomatik erreichen können.

Die Tatsache, dass „stabil eingestellte“ Patienten von dem einen NL auf das andere umgestellt wurden, ist aufgrund des Studiendesigns notwendig, lässt sich aber nur schwer in die Realität übertragen. Die meisten Kollegen ständen der Umstellung eines als stabil geltenden Patienten aufgrund des Exazerbationsrisikos während des Medikamentwechsels sicherlich kritisch gegenüber.

Die Mittelwerte der verwendeten Tagesdosen von Risperidon (4,9 mg) und Haloperidol (11,7 mg) waren vergleichbar mit denen in der klinischen Praxis. Da es sich um eine doppelblinde Studie mit der Option der flexiblen Dosisanpassung handelte, ist das Studienergebnis eine Bestätigung der klinischen Erfahrungen der letzten Jahre.

Praktische Relevanz der neuen Studienergebnisse

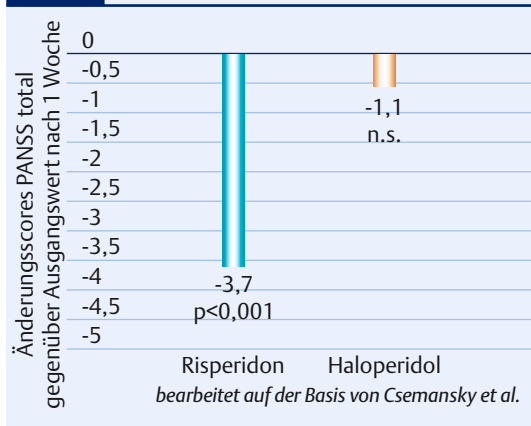
In der methodisch gut ausgearbeiteten Csernansky-Studie (9) ist das moderne NL Risperidon dem klassischen NL Haloperidol in den Bereichen Rezidivprophylaxe und

Besserung psychopathologischer Symptome (Abb. 4) gleichermaßen überlegen wie in der Verträglichkeit hinsichtlich extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen und tardiver Dyskinesien.

Der PANSS-Score nach einer Woche (Abb. 3) zeigt den Nutzen von Risperidon bereits sehr früh an, in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 1) trennen sich die Rezidivwahrscheinlichkeiten schon nach zweimonatiger Behandlungsdauer. Die frühe Wirkung von Risperidon wird der Akutversorgung von Schizophreniepatienten sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich gerecht.

Die hoch signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um ca. 50% in der Langzeitprophylaxe ist ein wichtiger Aspekt für die soziale Reintegrationsfähigkeit bei schizophren Erkrankten. Ein Rezidiv bedeutet meist zwangsläufig das Verlassen der ambulanten Betreuung und einen negativen Effekt auf dem Gesamtweg des Erkrankten. Erfahrungen aus dem klinischen Bereich zeigen, dass gerade chronisch kranke Patienten leicht aus ihren gewohnten sozialen Strukturen herausfallen. Daraus er-

Abb. 3 PANSS-Gesamtscore



Änderung des PANSS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach einwöchiger Behandlung mit Risperidon (links) oder Haloperidol (rechts). Die Punktwertverbesserung war für Risperidon signifikant (p<0,001 gegenüber dem Ausgangswert)

gibt sich das Ziel, die soziale Reintegrationsfähigkeit in jeder Hinsicht zu fördern. Zudem haben Untersuchungen gezeigt, dass das soziale Reintegrationspotenzial neben der Rezidivfreiheit maßgeblich von der kognitiven Leistungsfähigkeit abhängt (z.B. 11). Wichtig ist daher, dass die antipsychotische Therapie die kognitiven Fähigkeiten nicht oder nur geringfügig beeinträchtigt.

Rezidivfreiheit gibt dem behandelnden Arzt, seinem Patienten sowie den Angehörigen Sicherheit und ist der Schlüssel zu guten Therapieerfolgen. Eine stichprobenartige Befragung der Universität Hamburg unter Patienten, welche den Unterschied zwischen einer langfristigen Atypikatherapie (über ein Jahr) und einer konventionellen NL-Therapie (über zwei Jahre) kennen gelernt haben, ergab, dass 95% über einen gravierenden Qualitätsunterschied zu Gunsten der Atypika berichten (Karrow et al., zur Veröffentlichung eingereicht).

Bislang wurden diese Vorteile für die Atypika nur vermutet oder man stützte sich auf Ergebnisse aus offenen oder Kurzzeitstudien. Erstmals konnten nun die rezidivprophylaktischen Vorteile des Atypikums Risperidon

in einer doppelblinden Langzeitstudie aufgezeigt werden.

Für einen stabil auf Haloperidol eingestellten Patienten bedeutet dies, dass er selbst bei regelmäßiger Tabletteneinnahme mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit als unter Risperidon zu rechnen hat (vgl. Abb. 1 und 2).

Anzumerken ist, dass es sich bei den Vorteilen von Risperidon nicht per se um einen Substanzklasseneffekt handelt. Vielmehr ist zu diskutieren, inwieweit die Rezeptorspezifität bzw. der Wirkmechanismus zu dem beobachteten Vorteil von Risperidon führt (9, 10). Der Beweis für einen Rezidivschutz in dieser Form steht bei den anderen Atypika noch aus. Dieses hat die deutsche Zulassungsbehörden dazu veranlasst, unter den modernen Neuroleptika vorerst nur Risperidon dezidiert für die Rezidivprophylaxe zuzulassen.

Neue therapeutische Konsequenzen

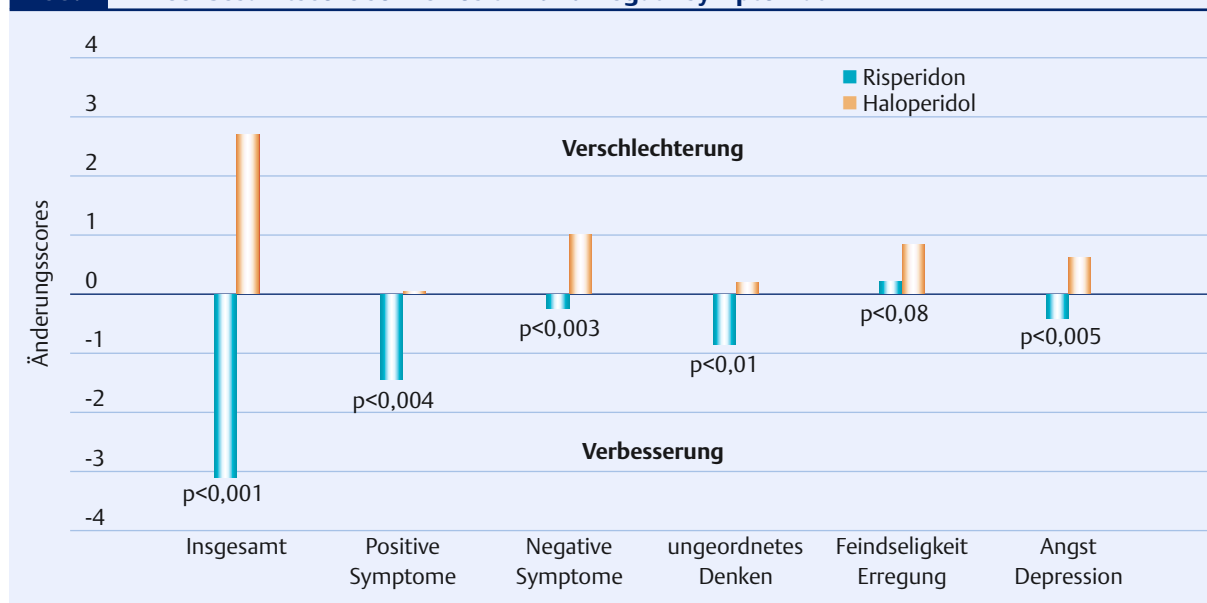
Bei chronischen Patienten mit einer entsprechenden Symptomatologie kann längerfristig das Atypikum Risperidon gut eingesetzt werden. Die Tatsache, dass Risperidon seit August letzten Jahres auch in

Depotform zur Verfügung steht (Risperdal *Consta*®), lässt unter dem Aspekt der Langfristigkeit der Therapie neue Möglichkeiten der Erzielung einer möglichst kontinuierlichen antipsychotischen Behandlung erwarten.

Die häufig angewandte klinische Praxis, zunächst 14 Tage lang ein konventionelles NL zu verabreichen und dann auf ein Atypikum umzustellen, wird von vielen psychiatrischen Kliniken bereits seit längerer Zeit kritisch betrachtet. Die neuen Studienergebnisse unterstützen diese Befürchtung nicht nur, sie deuten sogar auf eine deutliche Verschlechterung der Langzeitprognose mit Gefährdung der psychosozialen Sicherheit hin. Die Therapiegewohnheiten in der Region Hamburg haben sich nach Erfahrungen der Autoren in den letzten ein bis zwei Jahren geändert. Katamnestiche Daten zeigen, dass 80 bis 85% der Patienten nach ihrer Entlassung weiter mit Atypika behandelt werden.

Die beste Langzeitprophylaxe ergibt sich aus einer Einbindung des Patienten in ein Gesamtkonzept. Eine gemeinsame pharmakologische Therapiestrategie von Klinik und ambulantem Bereich ist essenziell,

Abb. 4 PANSS-Gesamtscore sowie Positiv- und Negativsymptomatik



Mittlere Veränderungen des Gesamtwertes und der verschiedenen Subscores der Positive and Negative Syndrome Scale für Schizophrenie, dargestellt als Änderungswerte zum Studienende gegenüber den Ausgangswerten für die Behandlung mit Risperidon und Haloperidol. Negative Änderungsscores bedeuten eine Symptomverbesserung, positive eine Symptomverschlechterung (Graphik mod. nach 9).

um den Patienten möglichst lange in seinem Umfeld zu halten und gegebenenfalls Klinikaufenthalte zu vermeiden oder zu verkürzen. Nach Erfahrungen aus dem niedergelassenen Bereich hat sich der Übergang aus der Klinik in die ambulante Versorgung zu einem kontinuierlichen Prozess entwickelt. Therapieempfehlungen, welche die Klinik auspricht, werden in der ambulanten Weiterbetreuung fortgeführt. Dem Patienten ist es heute möglich, sich in der ambulanten Versorgung zu „halten“. Das heißt, Krisen, die früher zu einem erneuten Krankenhausaufenthalt geführt haben, können mithilfe verschiedener ambulanter Angebote besser abgefangen und bewältigt werden. Für einen niedergelassenen Nervenarzt ist es in der praktischen Tätigkeit sehr wichtig, die Therapie der Schizophrenie nach gesicherter Diagnose immer als Langzeittherapie zu betrachten. Dem Patienten sollte verdeutlicht werden, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt. Die Medikation sollte daher nicht schaden, sicher vor Rückfällen schützen und von allen Versorgungseinrichtungen weiter verordnet werden.

Summary

The study of Csernansky et al. (9) reports one of the first adequately designed and analysed trials to demonstrate the efficacy of the atypical neuroleptic drug risperidone in the maintenance treatment of schizophrenia in comparison to the conventional antipsychotic drug haloperidol. Adult outpatients with clinically stable schizophrenia and conventional antipsychotic treatment can benefit from a switch to risperidone. Until new data is published the use of risperidone as a first-line treatment for patients with schizophrenia is recommended to induce remission and to prevent relapse.

Key Words

Schizophrenia – prevention – relapse – risperidone – haloperidol

Literatur

1. Cannon M, Jones P. Schizophrenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 604–613

2. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) AWMF-Leitlinien-Register Nr. 038/009

3. Daniel DG et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. The Sertindole Study Group. Psychopharmacol Bull 1998; 34: 61–69

4. Speller JC et al. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. Haloperidol. Br J Psychiatry 1997; 171: 564–568

5. Essock SM et al. Clozapine's effectiveness for patients in state hospital results from a randomized trial. Psychopharmacol Bull 1996; 32: 683–697

6. Tran PV et al. Oral olanzapine versus oral haloperidole in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychosis. Br J Psychiatry 1998; 172: 499–505

7. Hirsch SR et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. J Clin Psychiatry 2002; 63: 516–523

8. Glick ID, Berg PH. Time to study discontinuation, relapse, and compliance with atypical or conventional antipsychotics in schizophrenia and related disorders. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 65–68

9. Csernansky JG et al. A Comparison of Risperidone and Haloperidol for the Prevention of Relapse in Patients with Schizophrenia. N Eng J Med 2002; 346: 16–22

10. Geddes J. Prevention of Relapse in Schizophrenia. N Eng J Med 2002; 346: 56–58

11. Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL: The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. Schizophrenia Research 1997; 25: 21–31

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Hans-Peter Volz
Krankenhaus für Psychiatrie
und Psychotherapie
Schloss Werneck
Balthasar-Neumann-Platz 1
97470 Werneck