

# Antipsychotika der ersten und zweiten Generation: die Unterschiede

Auch die Atypika erfordern eine differenzierte Indikation

Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien hat den Anspruch der neueren («atypischen») Neuroleptika, in der Behandlung schizophrener Patienten besser zu sein, überprüft.

## THE LANCET

Die vergleichsweise hohen Kosten der Neuroleptika der zweiten Generation haben zu einer fortdauernden Debatte über ihren höheren Behandlungsnutzen im Vergleich zu den Neuroleptika der ersten Generation geführt. Frühere Reviews hatten den Nachteil, dass sie jeweils nur auf einen Parameter, die globale Wirksamkeit, abstellten, obwohl die Antipsychotika der zweiten Generation doch gerade für sich in Anspruch nehmen, ein besonders breites Wirksamkeitsspektrum aufzuweisen. Als besondere Vorteile werden die im Vergleich zu konventionellen Neuroleptika geringeren extrapyramidalen Nebenwirkungen sowie die besseren Wirkungen auf Negativsymptome, auf Depression und auf die Lebensqualität von Schizophreniepatienten herausgestrichen. Die Autoren, Psychiater von der Technischen und der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie Koautoren aus Schanghai und Baltimore, wollten mit dieser neuen Metaanalyse möglichst viele der für die Vorteilsdiskussion ausschlaggebenden Aspekte abbilden.

## Methodik

Die Autoren suchten für ihre vom US-amerikanischen Institute of Mental Health finanzierte Analyse randomisierte kontrollierte Studien zu neuen oral verabreichbaren und zu verschiedenen Zeitpunkten in die Therapie eingeführten «atypischen» Neuroleptika, nämlich Amisulprid (Solian®), Aripiprazol (Abilify®), Clozapin (Leponex®, Clopin® eco 25/100), Olanzapin (Zyprexa®), Quetiapin (Seroquel®), Risperidon (Risperdal®), Sertindol (Serdolact®) sowie die in der Schweiz bisher nicht eingeführten Ziprasidon und Zotepin. In den Studien waren diese jeweils mit Neuroleptika der ersten Generation in der Behandlung von Schizophrenien oder verwandten Störungen (schizoaffektiv, schizophreniform, wahnhaft, unabhängig von den benützten diagnostischen Kriterien) verglichen worden. Die Autoren verwendeten akzeptierte Qualitätskriterien und schlossen auch nur Studien ein, bei denen die Neuroleptika der zweiten Generation in optimaler Dosierung eingesetzt worden waren.

## Resultate

In die Analyse eingeschlossen wurden 239 Publikationen von 150 doppelblinden Studien mit insgesamt 21 533 Teilnehmenden. Vergleichsmedikation aus der Gruppe der «alten» Neuroleptika war in 95 Studien Haloperidol (Haldol®) und in 28 Studien Chlorpromazin (Chlorazin®); in jeweils wenigen weiteren Studien war der Vergleich mit Perphenazin (Trilafon®), Fluphenazin (Dapotum®), Flupentixol (Fluanxol®), Perazin, Tiothixen oder Levomepromazin (Nozinan®) erfolgt. *Tabelle 1* zeigt die Wirksamkeit der neun berücksichtigten Neuroleptika der zweiten

## Merksätze

- In dieser Metaanalyse waren bei der Einschätzung der Gesamtwirksamkeit Aripiprazol, Quetiapin, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin nicht signifikant von den Neuroleptika der ersten Generation verschieden.
- Vier Atypika – Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon – erwiesen sich als wirksamer.
- Die «number needed to treat» (NNT) für einen zusätzlichen Responder beträgt für Amisulprid 6, Clozapin 7, Olanzapin 11 und für Risperidon 15.
- Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon waren bei gesonderter Aufschlüsselung auch in der Behandlung von Positiv- und Negativsymptomen bei Schizophrenie wirksamer.
- Obwohl sie ebenfalls als «atypische» Neuroleptika gelten, waren Aripiprazol, Quetiapin, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin in der Therapie der Negativsymptome nicht überlegen.
- In der Analyse waren alle Neuroleptika der zweiten Generation mit viel weniger extrapyramidalen Nebenwirkungen assoziiert. Mit Ausnahme von Clozapin, Olanzapin und Risperidon waren die Atypika den niederen Neuroleptika der ersten Generation in dieser Hinsicht aber nicht überlegen, eine robuste Überlegenheit war nur bei Clozapin zu erkennen.
- Mit Ausnahme von Aripiprazol und Ziprasidon führten alle Antipsychotika der zweiten Generation im Vergleich mit Haloperidol zu einer signifikant höheren Gewichtszunahme; im Vergleich zu niederen Neuroleptika der ersten Generation bestand jedoch kein Unterschied.
- Im Vergleich mit Haloperidol waren Clozapin und Quetiapin signifikant stärker, Aripiprazol signifikant schwächer sedierend. Gegenüber niederen Neuroleptika der ersten Generation kam es jedoch nur unter Clozapin zu einer signifikant ausgeprägteren Sedation.

## KOMMENTAR

Prof. Henning Wormstall  
Psychiatrische Dienste, Spitäler  
Schaffhausen



### In den therapeutischen Alltag umsetzen!

Von Zeit zu Zeit stellt sich der klinisch tätige Arzt die Frage, wie der schon lange gespeicherte Wissensstoff (semantisches Gedächtnis) konkret überprüft oder aktualisiert (episodisches Gedächtnis) werden kann. Als eine Möglichkeit, am «Puls der Zeit» zu bleiben, können Kongressbesuche, Qualitätszirkel oder das Studium von neueren Studien und Metaanalysen dienen. Die hier besprochene «Lancet»-Metaanalyse zeichnet sich auf dem Boden einer robusten Datenbasis (150 Doppelblindstudien mit über 20 000 Patienten) durch ihre grosse Praxisrelevanz aus, die ein direktes Umsetzen in den therapeutischen Alltag ermöglicht. Als roter Faden dient der Vergleich der sogenannten atypischen Neuroleptika aus der zweiten Generation (SGA) mit den neuroleptischen Klassikern (insbesondere Haloperidol und niederpotente Neuro-

leptika). Deutlich wurde, dass die atypischen Neuroleptika in keiner Weise eine homogene Medikamentengruppe bilden, sondern sich bezüglich Nebenwirkungen, Zusatzeffekten oder in ihrer Hauptwirkung von älteren

Präparaten differenziert abgrenzen, aber gelegentlich auch nicht unterscheiden. So verursachten alle SGA zwar weniger «typische» extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS), jedoch waren nur Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon in Bezug auf die Behandlung von positiven oder negativen Symptomen (Hauptwirkung) überlegen. Antidepressiv waren (ausser Risperidon) die untersuchten SGA wirksamer, bezüglich Gewichtsneutralität hingegen nur Aripiprazol besser als das altbekannte Haloperidol. Auf den heutzutage wichtigen Zusammenhang zwischen Studiendesign, Pharmasponsoring und Studienresultat sind die Autoren fundiert eingegangen. Wünschenswert wäre es, wenn dem Thema Lebensqualität in zukünftigen wissenschaftlichen Untersuchungen mehr Bedeutung beigemessen würde. Erstaunlich ist, dass auch nach einem halben Jahrhundert Haloperidol dessen optimale Dosierung (innerhalb der gängigen Eckpunkte von 5–20 mg) immer noch nicht schärfer definiert werden konnte. ■

Generation im Vergleich zu älteren Neuroleptika hinsichtlich der Gesamt-, der Negativ- und der Positivsymptomatik sowie auf Depression und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.

Offene und einfach verblindete Studien erzielten sowohl für verschiedene Bereiche der klinischen Wirksamkeit als auch für die kolportierte Verträglichkeit signifikant höhere Effektgrössen als die doppelblinden Untersuchungen, sie wurden deshalb von der Analyse ausgeschlossen.

Bei der Einschätzung der *Gesamtwirksamkeit* waren fünf Antipsychotika der zweiten Generation – Aripiprazol, Quetiapin, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin – nicht signifikant verschieden zu Neuroleptika der ersten Generation. Vier – Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon – erwiesen sich als wirksamer. Die «number needed to treat» (NNT) für einen zusätzlichen Responder beträgt – soweit berechenbar – für Amisulprid 6 (95%-Konfidenzintervall 4–10), Cloza-

pin 7 (5–13), Olanzapin 11 (7–24) und für Risperidon 15 (9–36). Diese vier Atpika waren auch in der Behandlung von Positiv- und Negativsymptomen bei Schizophrenie wirksamer. Obwohl sie ebenfalls als «atypische» Neuroleptika gelten, waren Aripiprazol, Quetiapin, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin in der Therapie der *Negativsymptome* nicht überlegen. Bei den Positivsymptomen ergab sich ebenfalls keine Überlegenheit, Quetiapin war sogar weniger wirksam (Tabelle 1). Anders war das Muster bei der Beeinflussung von *Depression*: Hier wirkten Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Aripiprazol und Quetiapin besser als Neuroleptika der ersten Generation, während die Wirkung von Risperidon nicht signifikant war.

Nur 14 Langzeitstudien berichteten über *Rückfallraten*. In dieser Hinsicht signifikant besser waren demnach Olanzapin (relatives Risiko [RR] 0,67 [0,49–0,92]; NNT 17 [8–100]), Risperidon (RR 0,74 [0,63–0,87], 11 [7–33]), und Sertindol

(RR 0,17 [0,04–0,73], 14 [8–50]). Für Amisulprid, Aripiprazol und Clozapin bestand keine Überlegenheit.

Daten zur *Lebensqualität* lieferten lediglich 17 Studien. Nur Amisulprid, Clozapin und Sertindol waren hier besser als Neuroleptika der ersten Generation. 3 Studien mit Olanzapin fanden keinen Unterschied in der Patienteneinstellung gegenüber der Therapie als indirekten Hinweis auf die Beeinflussung der Lebensqualität.

Lehrbücher unterscheiden bei den Neuroleptika der ersten Generation zwischen hochpotenten (z.B. Haloperidol) und niederpotenten Wirkstoffen, die zwar ähnlich wirksam, aber in den Nebenwirkungen unterschiedlich sind. In der Analyse waren alle Neuroleptika der zweiten Generation mit viel weniger *extrapyramidalen Nebenwirkungen* assoziiert (Tabelle 2). Mit Ausnahme von Clozapin, Olanzapin und Risperidon waren die Atpika den niederpotenten Neuroleptika der ersten Generation aber nicht überlegen; eine robuste Überlegenheit, basierend auf zwei Studien, war nur bei Clozapin zu erkennen.

Mit Ausnahme von Aripiprazol und Ziprasidon führten alle Antipsychotika der zweiten Generation im Vergleich mit Haloperidol zu einer signifikant höheren *Gewichtszunahme*. Im Vergleich zu niederpotenten Neuroleptika der ersten Generation bestand jedoch kein Unterschied. Im Vergleich mit Haloperidol waren Clozapin und Quetiapin signifikant stärker, Aripiprazol signifikant schwächer sedierend. Gegenüber niederpotenten Neuroleptika der ersten Generation kam es jedoch nur unter Clozapin zu einer signifikant ausgeprägteren *Sedation*.

Die Autoren konnten für verschiedene modifizierende Faktoren wie Studienfinanzierung durch die Pharmaindustrie, Wahl der Vergleichsdosierungen oder prophylaktische Medikation von Anti-Parkinson-Mitteln keinen konsistenten Einfluss dokumentieren.

### Diskussion

In der Wertung ihrer Analyseergebnisse widmen die Autoren dem Anspruch vieler Pharmafirmen, dass ihre «atypischen»

**Tabelle 1: Wirksamkeit von neun Antipsychotika der zweiten Generation im Vergleich zu Neuroleptika der ersten Generation**

Wirkstoff	Gesamtsymptomatik	Positivsymptome	Negativsymptome	Depression	Lebensqualität
Amisulprid (Solian®)	besser	besser	besser	besser	besser
Aripiprazol (Abilify®)	n.s.	n.s.	n.s.	besser	n.s.
Clozapin (Leponex®, Clopin® eco 25/100)	besser	besser	besser	besser	besser
Olanzapin (Zyprexa®)	besser	besser	besser	besser	n.s.
Quetiapin (Seroquel®)	n.s.	n.s.	n.s.	besser	n.s.
Risperidon (Risperdal®)	besser	besser	besser	n.s.	n.s.
Sertindol (Serdolect®)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	besser
Ziprasidon (in CH nicht eingeführt)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Zotepin (in CH nicht eingeführt)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

besser = Hedges' g -0,13–0,52, entsprechend einer geringen bis mittleren Effektstärke; n.s. = Effektstärke nicht signifikant

**Tabelle 2: Nebenwirkungen von neun Antipsychotika der zweiten Generation im Vergleich zu Neuroleptika der ersten Generation**

Wirkstoff	Extrapyramidale Nebenwirkungen		Gewichtszunahme		Sedation	
	im Vergleich zu Haloperidol*	im Vergleich zu niederpotenten Neuroleptika** der ersten Generation	im Vergleich zu Haloperidol*	im Vergleich zu niederpotenten Neuroleptika** der ersten Gen.	im Vergleich zu Haloperidol*	im Vergleich zu niederpotenten Neuroleptika** der ersten Gen.
Amisulprid (Solian®)	geringer	n.s.	mehr	n.s.	n.s.	k.D.
Aripiprazol (Abilify®)	geringer	k.D.	n.s.	k.D.	seltener	k.D.
Clozapin (Leponex®, Clopin® eco 25/100)	geringer	geringer	mehr	n.s.	häufiger	seltener
Olanzapin (Zyprexa®)	geringer	geringer	mehr	k.D.	n.s.	n.s.
Quetiapin (Seroquel®)	geringer	n.s.	mehr	n.s.	seltener	n.s.
Risperidon (Risperdal®)	geringer	geringer	mehr	k.D.	n.s.	n.s.
Sertindol (Serdolect®)	geringer	k. D.	mehr	k.D.	n.s.	k.D.
Ziprasidon (in CH nicht eingeführt)	geringer	geringer	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Zotepin (in CH nicht eingeführt)	geringer	geringer	mehr	n.s.	n.s.	n.s.

geringer = relatives Risiko (RR); mehr = Differenz in Kilogramm; seltener/häufiger = Anzahl der Pat.; n.s. = nicht signifikant; k.D. = keine Daten

\* Anti-Parkinson-Medikamente notwendig; \*\* mind. 1 extrapyramidale Nebenwirkung

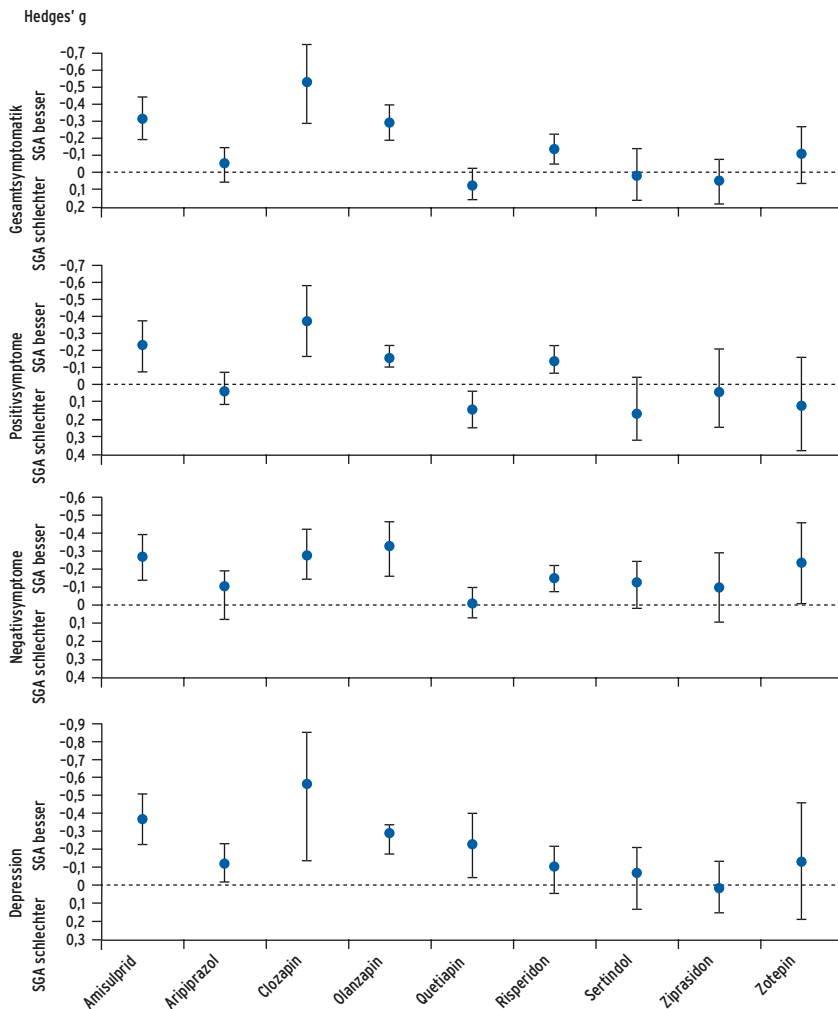


Abbildung: Antipsychotika der zweiten Generation im Vergleich zu Antipsychotika der ersten Generation – Wirksamkeit in verschiedenen Bereichen. Daten als Hedge's g (95%-Konfidenzintervall [KI]). NB: Resultate sind mit  $p < 0,05$  signifikant, wenn die 95%-KI nicht mit der x-Achse überlappen. SGA = Antipsychotika der zweiten Generation (second-generation antipsychotic drugs).

Neuroleptika die Negativsymptome wirksamer bekämpfen, einigen Raum: «Unsere Metaanalyse bestätigt diese verbreitete Vorstellung nicht, da die Wirkungen einiger Antipsychotika der zweiten Generation sich von den Neuroleptika der

ersten Generation nicht signifikant unterscheiden. Die wirksamsten Medikamente schnitten in allen Wirksamkeitsbereichen besser ab, während die anderen nur so wirksam waren wie Neuroleptika der ersten Generation, obwohl die Effekt-

größen für Negativsymptome oft höher waren als für Positivsymptome.» Anders waren die Ergebnisse für den Outcome Depression. Hier scheint Risperidon den Neuroleptika der ersten Generation nicht überlegen, während Aripiprazol und Quetiapin besser wirken, was auch mit der Evidenz ihrer Effektivität bei Major Depression übereinstimmt.

Zum Ausmass der berechneten Effektgrößen bemerken die Autoren, dass sie für die Atypika nach gängiger Klassifikation nur gering bis mittelstark waren, halten aber auch fest, dass Schizophrenien die Patienten gewöhnlich ein Leben lang betreffen, weshalb auch kleine Nutzen wichtig sein können.

Als wichtige Botschaft betonen die Autoren Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen der Antipsychotika der zweiten Generation. Sie sind keine homogene Medikamentenklasse, ebenso wenig wie die Neuroleptika der ersten Generation. Vielmehr gibt es wichtige Unterschiede bei den Eigenschaften Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Kosten und Pharmakologie (z.B. ist Amisulprid kein Serotoninhemmer): «Eine unzutreffende Verallgemeinerung schafft Verwirrung, und deshalb dürfte die Klassifizierung aufgegeben werden.»

Stefan Leucht et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31–41. Nachdruck der übersetzten Abbildung mit Genehmigung von Elsevier.

Interessenlage: Der Erstautor deklariert Vortrags- und Beratungshonorare der Antipsychotika anbietenden Firmen Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Janssen, Lundbeck und Pfizer.

Halid Bas

LESERZUSCHRIFT

Entlisberg – zu den Vorfällen im Zürcher Pflegeheim

Die Neuigkeiten vom Entlisberg lassen kaum Zweifel offen: Hier waren Sadisten und nicht Überforderte am Werk. Führungsetage und Fachleute bemühten sich schnellstens, die Pflegenden als bestens qualifizierte, aber überforderte Schafe der schwarzen Sorte hinzustellen. Das ist eine gefährliche Fehldiagnose. Überforderungen sind im Medizinalbereich häufig. Psychisch integre Menschen, die dabei Fehler begehen, reagieren mit Scham und Schrecken und bemühen sich meist um Wiedergutmachung. Sie verstecken sich, weinen sich bei Vertrauten aus, versinken in Depression, aber sie starten keinen voyeuristischen Karneval.

Eine sorgfältige Beobachtung der Menschen, wozu insbesondere die ärztliche Warte Gelegenheit bietet, zeigt, dass das Sadistische vielerorts schlummert und leicht hervorbrechen kann. Diesbezüglich naive Führungsleute sind fehl am Platz, da sie dessen Auftreten begünstigen. Grausamkeiten werden durch Befehle, Disziplin und Kontrollen behindert. Das eigentliche, hintergründige Klima gründet aber in Werten wie Ehre und Pflicht, die wiederum von Kultur zu Kultur anders sind. Solche Dinge müssen der Führungsetage vertraut sein.

Kurz, die Reduktion auf Überforderung verkennt die Gefahr, macht die falsche Kategorie zu den Tätern und lenkt von der Inkompetenz der medizinischen, pflegerischen, administrativen und politischen Führung ab.

Max Kälin MD, Dr. med. Dr. sc. nat., Badenerstrasse 334, 8004 Zürich