

Psychosen: Vorhersage des Therapieerfolgs einer antipsychotischen Behandlung

Antipsychotika sind ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung von Psychosen. Eine sichere Vorhersage des Therapieansprechens ist zu diesem Zeitpunkt nicht möglich, da gewöhnliche klinische Studien Aussagen über Patienten im Durchschnitt, nicht aber über Patienten im Einzelnen zulassen. Darüber hinaus ist unklar, wie gross der Spielraum für eine Personalisierung der antipsychotischen Behandlung überhaupt ist. Möglicherweise bestehen die wesentlichen individuellen Unterschiede in der Anfälligkeit auf Nebenwirkungen, was zukünftige Studien klären werden.



Maria Susanne Neumeier

von **Maria Susanne Neumeier¹, Werner Surbeck¹ und Philipp Homan^{1,2}**

Einleitung

Die Therapie von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis stellt nach wie vor grosse Herausforderungen an die Kliniker. Die Heterogenität von Symptomatik, Verläufen und womöglich auch des Ansprechens auf Therapien erfordern multimodale Therapiekonzepte. Ein entscheidender Baustein zur Akutbehandlung und Rückfallprophylaxe von Psychosen ist die Pharmakotherapie mit Antipsychotika. Zum heutigen Zeitpunkt ist es jedoch nicht möglich, vorherzusagen, wie ein einzelner Patient auf die Therapie ansprechen wird (1). Warum das so ist und worin die Schwierigkeiten einer individuellen Vorhersage bestehen, soll diese Arbeit beleuchten.

Dafür müssen wir uns zunächst klarmachen, dass die Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Studien für den durchschnittlichen Patienten gelten, der durchaus vom Einzelfall, mit dem wir es in der Praxis zu tun haben, abweichen kann. So müssen Wirkungen und Nebenwirkungen von Antipsychotika in randomisierten, plazebokontrollierten Studien untersucht werden, dem Goldstandard für klinische Studien. Die hierbei gewonnenen Daten beziehen sich allerdings auf Gruppenunterschiede, nicht jedoch auf Unterschiede zwischen einzelnen Patienten. Das erzeugt ein Spannungsfeld zwischen den Ergebnissen aus selbst hochwertigen klinischen Studien und deren Anwendbarkeit in der klinischen Praxis. Denn diese Studien beziehen sich auf Patienten im Durchschnitt, wohingegen der durchschnittliche Patient in der Praxis gar nicht existiert. So erklärt sich möglicherweise die unter Klinikern und auch Forschern weitverbreitete Annahme, dass Patienten sehr unterschiedlich auf antipsychotische Medikation ansprechen (2). Diese Annahme begründet die Idee der personalisierten Medizin, welche auch in der



Werner Surbeck



Philipp Homan

Behandlung psychiatrischer Patienten in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat. Personalisierte Medizin bedeutet, eine der einzelnen Person angepasste, wirksamere und schonendere Behandlung zu finden, als die für den Durchschnitt empfohlene. Im Folgenden wollen wir den Begriff des Therapieansprechens klären, die Wahl eines geeigneten Medikaments diskutieren sowie modifizierende Faktoren und den Bedarf einer personalisierten Medizin bei der Behandlung von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis erläutern.

Begriffe des Therapieansprechens

Zunächst müssen wir festhalten, vor welchen Schwierigkeiten die sichere Feststellung eines Ansprechens beim einzelnen Patienten steht. So können wir zwar feststellen, die Positivsymptomatik eines Patienten habe sich verbessert, und können das auch Response oder Remission nennen; wir können jedoch nicht beurteilen, wie viel von dieser Verbesserung tatsächlich im Zusammenhang mit der antipsychotischen Therapie steht. Das vor dem Hintergrund, dass die Symptome der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis über die Zeit teilweise deutlich variieren können (3), was den Beweis eines kausalen Zusammenhangs einer Symptomänderung durch den Wirkstoff im Einzelfall verunmöglicht. Dennoch wird eben dieser Zusammenhang in den im Folgenden erläuterten Begrifflichkeiten Response und Remission suggeriert.

Wir müssen daher mit der Anwendung dieser Begriffe vorsichtig sein. In klinischen Studien werden diese Begriffe zwar verwendet, kommen dort aber in Gruppenvergleichen zum Einsatz, wodurch sich das gerade angesprochene Problem erübrigt. Eine geeignete Fragestellung könnte lauten: Um wie viel höher ist die Response- oder Remissionsrate unter Antipsychotika im Vergleich zu Plazebo? Das kann mit randomisierten, klinischen Studien in der Tat auch beantwortet werden, nicht jedoch die Frage, ob ein einzelner Patient tatsächlich auf das antipsychotische Medikament angesprochen hat.

In der Literatur konnte für einen Teil der Begriffe eine einheitliche Definition gefunden werden. Zur Verlaufsbeurteilung der charakteristischen Symptomatik der Er-

¹ Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Zürich, Schweiz

² Department of Psychiatry, Zucker School of Medicine, Hampstead, NY, USA

krankungen aus dem schizophrenen Formenkreis werden üblicherweise Instrumente wie die PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (4), die BRPS (Brief Psychiatric Rating Scale) (5) oder die CGI (Clinical Global Impression) (6) herangezogen. Als *minimales Ansprechen* (Response) wird dabei eine 20-prozentige Verbesserung, ausgehend vom Ausgangswert (Baseline), bezeichnet. Als *gutes Ansprechen* bezeichnet man eine Verbesserung von 50 Prozent oder mehr (7). Zur Definition von *Remission* werden in der Regel die Andreasen-Kriterien (8) herangezogen, wonach Remission erreicht ist, sobald mit der PANSS ein höchstens mild ausgeprägter Schweregrad in ausgesuchten Domänen (Wahn, konzeptionelle Desorganisation, Halluzination, Manierismen, ungewöhnliche Denkinhalte, verflachter Affekt, sozialer Rückzug, Mangel an Spontaneität) festgestellt werden kann (9). Im *Recovery*-Konzept wird der Fokus neben (Teil-)Remission auf das psychosoziale Funktionsniveau und die soziale Integration Betroffener gelegt (9).

Welches Medikament für welchen Patienten?

Wir haben im letzten Abschnitt gezeigt, was kontrollierte, klinische Studien über das Therapieansprechen aussagen können, nämlich nur etwas über Gruppenunterschiede oder Patienten im Durchschnitt. So wissen wir aus hochwertigen Studien und Metaanalysen, mit welcher Effektstärke wir im Durchschnitt beim Ansprechen, bei der Remission oder einfach der Reduktion der Positivsymptomatik rechnen dürfen. Wir wissen jedoch nicht, was das für den individuellen Patienten bedeutet, den wir in der Praxis behandeln. Die Frage, auf welches Medikament er ansprechen wird und welches Medikament daher für ihn gewählt werden sollte, lässt sich somit nicht zufriedenstellend beantworten. Es ist noch nicht einmal klar, ob überhaupt mit einem messbaren Abweichen vom durchschnittlichen Behandlungseffekt zu rechnen sein muss. Dieser Fragestellung, ob einzelne Patienten tatsächlich – wie allgemein vermutet (2) – in ihrem Ansprechen auf Antipsychotika vom Gruppenschwermittel abweichen, widmete sich eine kürzlich erschienene Studie (10). Durch Vergleich der Variabilität der Placebo- und Behandlungsgruppen konnte interessanterweise kein Hinweis gefunden werden, dass Patienten sich messbar in ihrem Ansprechen unterscheiden (11). Das Ansprechen auf Antipsychotika scheint also homogener zu sein, als vielfach angenommen wird. Auch scheinen sich die einzelnen Antipsychotika weniger in ihrer Wirksamkeit zu unterscheiden, als manchmal angenommen wird: In einer aktuellen Metaanalyse (12) über 32 orale Antipsychotika wurden lediglich leichte Unterschiede in der Wirksamkeit einzelner Substanzen gefunden, die sich wiederum auf die Ebene von Gruppenunterschieden beziehen. Hiervon ausgenommen ist Clozapin, da wir bei diesem Medikament von stärkeren Effekten ausgehen können und wir unter sorgfältiger Abwägung des Nebenwirkungsprofils im Blick behalten sollten, dass dieses Medikament oft zu selten und zu spät eingesetzt wird (12). Größere Unterschiede scheint es also, abgesehen von Clozapin, weder beim Ansprechen noch in der Wirksamkeit der einzelnen antipsychotischen Präparate zu geben. Anders könnte es sich jedoch mit den Nebenwirkungen verhalten: Hier könnte es tatsächlich Unter-

schiede in der individuellen Anfälligkeit sowie zwischen den einzelnen Präparaten geben (11). Dennoch möchten wir im Folgenden nun jene Faktoren diskutieren, bei denen auf Gruppenebene ein Einfluss auf das Therapieansprechen gezeigt werden konnte.

Faktoren mit Einfluss auf das Therapieansprechen

Zunächst müssen wir den wichtigen Begriff des ökologischen Fehlschlusses (*ecological fallacy*) einführen. Er bezieht sich auf Schlussfolgerungen, die wir aus Metaanalysen nur auf der Ebene von ganzen Studien ziehen, nicht jedoch auf einzelne Patienten übertragen können. So könnte es beispielsweise sein, dass sich auf der Ebene von Studien in einer sogenannten Metaregression ein positiver Zusammenhang zwischen Patientenalter und Therapieansprechen zeigt, der jedoch auf der Ebene der einzelnen Patienten nicht vorhanden ist. Das ist also im Blick zu behalten, wenn wir im Folgenden Faktoren nennen, die auf der Ebene ganzer Studien einen positiven Einfluss auf das Therapieansprechen gezeigt haben.

Man kann dabei zwischen krankheitsbezogenen, behandlungsbezogenen und patientenbezogenen Faktoren unterscheiden. Hinsichtlich *krankheitsbezogener Faktoren*, scheinen sich eine längere Erkrankungsdauer (13), der Beigebrauch von Substanzen (14) und eine gering ausgeprägte Psychopathologie (15) negativ auf Behandlungsansprechen und Remission auszuwirken. Remission scheint durch ausgeprägte Psychopathologie (Positivsymptomatik und Negativsymptomatik) (16) gefährdet. Der Einfluss von initial höhergradiger Psychopathologie auf verbessertes Ansprechen, jedoch nicht auf Remission, begründet sich vermutlich unter anderem in der Definition dieser Begrifflichkeiten. So erreichen Patienten mit einer initial stark ausgeprägten Psychopathologie oft eine deutliche Veränderung zu ihrer Ausgangsmessung, können jedoch trotz deutlich verbessertem Zustandsbild die Schwelle zur Remission nicht erreichen (17). Bezüglich affektiver Komorbiditäten liegen unterschiedliche Erkenntnisse vor. Mehrheitlich konnte gezeigt werden, dass sich ein depressives Syndrom nachteilig auf den Gesamtverlauf auswirkt (18). Dahingegen konnten einige Studien darlegen, dass eine vorliegende subdepressive Symptomatik sich günstig, bezogen auf die Remissionswahrscheinlichkeit, verhält (19).

Unter den *behandlungsbezogenen Faktoren* wird eine kürzere Dauer bis zum Beginn der antipsychotischen Behandlung (DUP = duration of untreated psychosis), eine höhere Behandlungsdhärenz (20) in Zusammenhang mit besserem Behandlungsansprechen (21) und häufigerer Remission (21) beobachtet. Es konnte vor Kurzem gezeigt werden (22), dass Negativsymptomatik und DUP wichtige Prädiktoren für einen Krankheitsrückfall sein können. Langzeitstudien, die vor allem chronifizierte Patienten erfassten, brachten hervor, dass ein frühes medikamentöses Ansprechen positiv mit dem späteren Therapieansprechen korrelieren kann (17). Bei den verlaufsmodifizierenden, *patientenbezogenen Faktoren* wurden Zusammenhänge zwischen geringem Ansprechen und einer positiven Familienanamnese für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (23) erkannt. Niedrigere Wahrscheinlichkeit für Remis-

sion konnte bei männlichem Geschlecht (24), niedrigerem Bildungsniveau (24), Patienten ohne feste Partnerschaften (24) und konflikthafter Familienbeziehungen (25) beobachtet werden. Dass das männliche Geschlecht kein Risiko für reduziertes Ansprechen (26), jedoch für geringere Remission aufweist, zeigt sich vor allem in Langzeitstudien (24). Hierfür scheinen vermehrter Substanzabusus (25), mangelnde Behandlungsdhärenz (27), häufigere Krankheitsrückfälle (15) sowie Schwierigkeiten im Hinzuziehen medizinischer Unterstützung (26) ursächlich zu sein. Die in diesem Absatz diskutierten Beobachtungen beziehen sich auf diverse Antipsychotika. Eindeutige substanzspezifische Faktoren in Bezug auf das Therapieansprechen liegen zurzeit nicht vor. Das gilt, trotz intensiven diesbezüglichen Forschungsbemühungen, insbesondere auch für Clozapin (28).

Schlussfolgerung und Ausblick

Es hat sich gezeigt, wie sehr wir bei der Frage der Vorschau des Therapieansprechens zunächst auf eine genaue Klärung der Begriffe angewiesen sind. Es ist im Einzelfall keineswegs einfach festzustellen, welchen Einfluss eine antipsychotische Therapie auf das Ansprechen oder die Remission hatte. Dafür müsste man jeden einzelnen Patienten auch unter einer Kontrollbedingung (Plazebo) beobachten können, was in der Praxis natürlich nicht möglich ist. Dennoch können wir uns in der Praxis auf die aus kontrollierten, klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse verlassen, auch wenn sie sich nur auf Patienten im Durchschnitt beziehen. Darüber hinaus konnten wir darlegen, dass die Patienten im Einzelnen in ihrem Therapieansprechen weniger von diesem Durchschnitt abzuweichen scheinen, als vielfach angenommen wird. Bei den Nebenwirkungen von Antipsychotika könnte das jedoch anders sein: Hier mag es tatsächlich Unterschiede in der individuellen Anfälligkeit sowie zwischen den einzelnen Präparaten geben. Zukünftige Studien könnten das mit geeigneten statistischen Modellen überprüfen und damit Aufschluss geben über den tatsächlichen Bedarf an personalisierter Medizin in der Psychiatrie.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. univ. Dr. phil. Philipp Homan
Zentrum für Akute Psychische Erkrankungen, Klinik für
Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Lenggstrasse 31
8032 Zürich
E-Mail: philipp.homan@bli.uzh.ch*

Merkmale:

- Die Evaluation des Therapieansprechens setzt einen sorgfältigen Umgang mit Begrifflichkeiten und statistischer Evidenz voraus.
- Informationen über Medikamente und modulierende Faktoren beziehen sich meist auf Gruppenvergleiche.
- Patienten scheinen sich weniger, als oft angenommen wird, im Ansprechen zu unterscheiden.
- Antipsychotika (mit Ausnahme von Clozapin) unterscheiden sich nur wenig in ihrer Wirksamkeit.

Literatur:

1. Falkai P, Schennach R, Lincoln T, Schaub A, Hasan A: Schizophrene Psychosen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, editors. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 5. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. 1583–674.
2. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD: Heterogeneity of response to antipsychotics from multiple disorders in the schizophrenia spectrum. J Clin Psychiatry. 2000 Dec; 61(12): 964–972; quiz 973.
3. Kupper Z, Tschacher W: Symptom trajectories in psychotic episodes. Compr Psychiatry. 2002; 43(4): 311–318.
4. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. Schizophr Bull. 1987; 13(2): 261–276.
5. Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale: Psychol Rep [Internet]. 2016 [zitiert 5. Februar 2020]; Verfügbar unter: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2466/pr0.1962.10.3.799>
6. Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976. 612 S.
7. Leucht S: Measurements of Response, Remission, and Recovery in Schizophrenia and Examples for Their Clinical Application. J Clin Psychiatry. 2014; 75(suppl 1): 8–14.
8. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR: Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. Am J Psychiatry. 2005; 162(3): 441–449.
9. AWMF: Detail [Internet]. [zitiert 8. Dezember 2019]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html>
10. Winkelbeiner S, Leucht S, Kane JM, Homan P: Evaluation of Differences in Individual Treatment Response in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2019 Jun 3; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1530. [Epub ahead of print]
11. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N et al: Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2019; 394(10202): 939–951.
12. Homan P, Kane JM: Clozapine as an early-stage treatment. Acta Psychiatr Scand. 2018; 138(4): 279–280.
13. Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen HC: A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. BMC Psychiatry. 2012; 12: 150.
14. Selten JP, Veen ND, Hoek HW, Laan W, Schols D, van der Tweel I et al: Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort. Schizophr Res. 2007; 97(1–3): 79–87.
15. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M et al: Rates and predictors of remission in first-episode schizophrenia within 1 year of antipsychotic maintenance treatment. Results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. Schizophr Res. 2014; 152(2–3): 478–86.
16. Addington J, Addington D: Symptom remission in first episode patients. Schizophr Res. 2008; 106(2): 281–285.
17. Carbon M, Correll CU: Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci. 2014; 16(4): 505–524.
18. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, McEvoy JP, Hamer RM, Lieberman JA et al: Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. J Clin Psychiatry. 2008; 69(1): 106–113.
19. Oosthuizen P, Emsley RA, Roberts MC, Turner J, Keyter L, Keyter N et al: Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. Schizophr Res. 2002; 58(2–3): 247–252.
20. Malla A, Norman R, Schmitz N, Manchanda R, Béchard-Evans L, Takhar J et al: Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. Psychol Med. 2006; 36(5): 649–658.
21. Yoshimura B, Sakamoto S, Sato K, Takaki M, Yamada N: Predictors of remission during acute treatment of first-episode schizophrenia patients involuntarily hospitalized and treated with algorithm-based pharmacotherapy: Secondary analysis of an observational study. Early Interv Psychiatry. 2019; 13(3): 589–597.
22. Wunderink L, van Bebber J, Sytema S, Boonstra N, Meijer RR, Wigman JTW: Negative symptoms predict high relapse rates and both predict less favorable functional outcome in first episode psychosis, independent of treatment strategy. Schizophr Res [Internet]. 19. Dezember 2019 [zitiert 8. Februar 2020]; Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996419305717>
23. Crespo-Facorro B, de la Foz VO-G, Ayesa-Arriola R, Pérez-Iglesias R, Mata I, Suarez-Pinilla P et al: Prediction of acute clinical response following a first episode of non-affective psychosis: Results of a cohort of 375 patients from the Spanish PAFIP study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013; 44: 162–167.
24. Díaz J, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Mata I, Tabarés-Seisdedos R, Suárez-Pinilla P et al: Predictors of clinical remission following a first episode of non-affective psychosis: Sociodemographics, premorbid and clinical variables. Psychiatry Res. 2013; 206(2): 181–187.
25. Galderisi S, Bucci P, Uçok A, Peuskens J: No gender differences in social outcome in patients suffering from schizophrenia. Eur Psychiatry. 2012; 27(6): 406–408.
26. Schennach-Wolff R, Jäger M, Mayr A, Meyer S, Kühn K-U, Klingberg S et al: Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients – is it all about early response? Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2011; 21(5): 370–378.
27. Thorup A, Albert N, Bertelsen M, Petersen L, Jeppesen P, Le Quack P et al: Gender differences in first-episode psychosis at 5-year follow-up – two different courses of disease? Results from the OPUS study at 5-year follow-up. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 2014; 29(1): 44–51.
28. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Kashima H: Factors associated with response to clozapine in schizophrenia: a review. Psychopharmacol Bull. 2011; 44(1): 32–60.