

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Extrapyramidal-motorische Störungen, Hyperprolaktinämie und assoziierte
unerwünschte Wirkungen unter Therapie mit Antipsychotika

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Jessica Imöhl
aus Mainz

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
2. Literaturdiskussion.....	3
2.1 Verträglichkeit von Antipsychotika: Vergleich älterer und neuerer Studien	3
2.2 Extrapyramidal-motorische Störungen	10
2.3 Hyperprolaktinämie und assoziierte unerwünschte Wirkungen	16
2.4 Antipsychotische Polypharmazie	22
3. Material und Methoden.....	24
4. Ergebnisse	27
4.1 Allgemeine Studiendaten	27
4.1.1 Studiendaten unter antipsychotischer Monotherapie	30
4.1.2 Studiendaten unter antipsychotischer Kombinationstherapie	32
4.1.3 Studiendaten in der Verlaufsuntersuchung	35
4.2 Extrapyramidal-motorische Störungen	37
4.2.1 EPMS unter antipsychotischer Monotherapie	37
4.2.2 EPMS unter antipsychotischer Kombinationstherapie	39
4.2.3 EPMS in der Verlaufsuntersuchung	40
4.3 Prolaktinspiegel	41
4.3.1 Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Monotherapie	41
4.3.2 Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Kombinationstherapie.....	43
4.3.3 Prolaktinspiegel in der Verlaufsuntersuchung	45
4.4 Prolaktinerge unerwünschte Wirkungen	47
4.4.1 Prolaktinerge UAW unter antipsychotischer Monotherapie	47
4.4.2 Prolaktinerge UAW unter antipsychotischer Kombinationstherapie	49
4.4.3 Prolaktinerge unerwünschte Wirkungen in der Verlaufsuntersuchung.....	50
5. Diskussion.....	51
5.1 Allgemeine Studiendaten	51
5.2 Extrapyramidal-motorische Störungen	59
5.3 Hyperprolaktinämie und assoziierte unerwünschte Wirkungen	63
5.4 Antipsychotische Polypharmazie	69
6. Zusammenfassung	72
7. Literaturverzeichnis	74
8. Anhang.....	83
.....	

Abkürzungsverzeichnis

AP	Antipsychotikum
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CAFÉ	Comparison of Atypicals in First Episode study
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CGI	Clinical Global Impression Scale
CUtLASS	Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Severe Schizophrenia
EIRE	Estudio de Investigación de Resultados en Esquizofrenia (Outcomes Research Study in Schizophrenia)
EPMS	extrapyramidal-motorische Symptome/Störungen
EUFAST	European First-Episode Schizophrenia Trial
FGA	First Generation Antipsychotics = erste Generation der Antipsychotika (auch als konventionell, klassisch oder Typika bezeichnet)
GAF	Global Assessment of Functioning
MRT	Magnetresonanztomographie
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
SD	Standardabweichung
SGA	Second Generation Antipsychotics = zweite Generation der Antipsychotika (auch als Atypika bezeichnet)
SOHO	Schizophrenia outpatients Health Outcomes study
U1	Erstuntersuchung in der Studie (Startzeitpunkt)
U2	Verlaufsuntersuchung in der Studie (nach sechs Monaten)
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Synonym: Nebenwirkungen)
UKU	Udvalg for Kliniske Undersøgelser side effect rating scale

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Antipsychotika für Mono- und Kombinationstherapie.	30
Tabelle 2: Charakteristika der Kohorte unter antipsychotischer Monotherapie.	31
Tabelle 3: Charakteristika der Kohorte unter antipsychotischer Mono- und Kombinationstherapie.	33
Tabelle 4: Dosis der Antipsychotika unter Monotherapie sowie unter Kombinationstherapie zum Startpunkt (U1) und der Verlaufsuntersuchung (U2).....	34
Tabelle 5: On-Label behandelte Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (U1) und der Nachbeobachtung (U2).	35
Tabelle 6: Charakteristika der Kohorte unter antipsychotischer Monotherapie bezüglich EPMS.	37
Tabelle 7: Kreuztabelle Extrapyramidal-motorische UAW der häufigsten Antipsychotika.	39
Tabelle 8: Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Monotherapie, gruppiert nach Antipsychotika: Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervall, Median.	42
Tabelle 9: Charakteristika der Kohorte unter antipsychotischer Monotherapie bezüglich prolaktinerner UAW.	47
Tabelle 10: Kreuztabelle prolaktinerge unerwünschte Wirkungen der häufigsten Antipsychotika.	49
Tabelle 11: Gründe des Absetzens der antipsychotischen Vormedikation.	83
Tabelle 12: Charakteristika der Kohorte unter antipsychotischer Monotherapie, On-Label Monotherapie und On-Label Monotherapie mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F20–F29).	84
Tabelle 13: Kreuztabelle Extrapyramidal-motorische UAW der häufigsten Antipsychotika (ohne Quetiapin retard und Risperidon Depot).	85
Tabelle 14: Kreuztabelle prolaktinerge UAW der häufigsten Antipsychotika (ohne Quetiapin retard und Risperidon Depot).	85
Abbildung 1: Flussdiagramm zum Studienein- und -ausschluss.	27
Abbildung 2: Histogramm der Altersverteilung, in % der Gesamtstudienpopulation.	28
Abbildung 3: Psychiatrische Diagnosen nach ICD-10.	29
Abbildung 4: Schweregrad der EPMS unter Kombinationstherapie.	39
Abbildung 5: Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Monotherapie.	41
Abbildung 6: Boxplot-Diagramm mit Verteilung der Prolaktinwerte für unterschiedliche Antipsychotika, gruppiert für männliche und weibliche Patienten.	43
Abbildung 7: Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Kombinationstherapie.	44
Abbildung 8: Boxplot-Diagramm mit Verteilung der Prolaktinwerte für beide Antipsychotikaklassen.	45
Abbildung 9: Prolaktinspiegel unter Monotherapie bei der U2.	45
Abbildung 10: Ausprägung prolaktinerner Störungen unter Kombinationstherapie... ..	49
Abbildung 11: Antipsychotikakombinationen.	83

1. Einleitung

Als Antipsychotika werden Psychopharmaka bezeichnet, die gegen Symptome wie Wahnvorstellungen (z. B. Verfolgungswahn), Ich-Erlebnis-Störungen (z. B. Gedanken-eingebung), formale Denkstörungen und Halluzinationen eingesetzt werden. Diese Symptome werden als Plussymptomatik bezeichnet und treten häufig bei an Schizophrenie erkrankten Patienten auf, obwohl derartige psychotische Symptome auch organisch bedingt sein oder bei affektiven Störungen wie Manie oder wahnhafter Depression vorkommen können. Darüber hinaus wirken Antipsychotika bei psychomotorischen Erregungszuständen jeglicher Genese und bei einigen anderen Syndromen, weshalb Antipsychotika auch außerhalb der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Dieser Einsatz entspricht jedoch häufig nicht dem ursprünglichen Zulassungsbereich, demzufolge wird diese Behandlung als Off-Label-Use bezeichnet.

Die wohl wichtigste Wirkungsweise von Antipsychotika ist die Blockade von Dopamin-(D₂-)Rezeptoren, wobei davon ausgegangen wird, dass durch diese medikamentöse Blockade im mesolimbischen System die Plussymptomatik der Patienten unterdrückt wird. Dopamin ist allerdings im nigrostriatalen System auch für die Feinabstimmung von Bewegungen verantwortlich, weshalb motorische unerwünschte Wirkungen zu den häufigsten, und am meisten belastendsten, unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Antipsychotikatherapie zählen. Diese sogenannten extrapyramidal-motorischen Symptome (EPMS) beinhalten akute und tardive Dyskinesien (Muskelverkrampfungen oder abnorme unwillkürliche Bewegungen wie das Herausstrecken der Zunge oder Schmatzbewegungen), motorische Unruhe (z. B. Sitzunruhe, als Akathisie bezeichnet), bis hin zu Muskelzittern (Tremor), Bewegungsarmut (Akinese) und Muskeltonuserhöhung (Rigor). Die drei letztgenannten Symptome treten auch bei Morbus Parkinson auf, weshalb diese Zeichen auch als Parkinsonoid, also medikamenteninduziertes Parkinson-Syndrom, bezeichnet werden.

Studien zufolge haben neuere, sogenannte atypische, Antipsychotika im Gegensatz zu konventionellen Antipsychotika wie Haloperidol eine geringere Wahrscheinlichkeit extrapyramidal-motorische Symptome zu induzieren, was unter anderem durch eine andere Rezeptorbindung und Wirkung auf weitere Neurotransmitter wie Serotonin (vor allem über 5-HT₂-Rezeptorantagonismus) zurückgeführt wird. Dosisabhängig kommt es allerdings auch bei diesen Antipsychotika zu EPMS. Da die Gruppe der sogenannten atypischen Antipsychotika sehr vielfältig und uneinheitlich ist, ist noch

nicht abschließend geklärt, wie sich diese Wirkstoffe untereinander bezüglich ihrer Verträglichkeit unterscheiden.

Des Weiteren bewirkt die Hemmung der Dopamin-Übertragung im tuberoinfundibulären System eine Erhöhung des Prolaktinspiegels, was zu Brustdrüsenwachstum (bei Männern als Gynäkomastie bezeichnet), Galaktorrhoe (Milchfluss), Sexualstörungen (verminderte Libido, bei Männern auch Erektions- und Ejakulationsstörungen) und bei Frauen zu Menstruationsstörungen führen kann. In wie weit sich ein erhöhter Prolaktinspiegel auf sexuelle Funktionen auswirkt und ab welcher Höhe man mit entsprechenden unerwünschten Wirkungen zu rechnen hat, wurde bislang wenig erforscht. Dabei gehören sexuelle Funktionsstörungen mit zu den häufigsten Gründen, warum Medikamente von den Patienten abgesetzt werden.

Bei zu geringem Ansprechen auf ein bestimmtes Antipsychotikum kann unter bestimmten Voraussetzungen neben der Dosiserhöhung auch eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Antipsychotikum versucht werden. Dies wird sehr häufig in der Behandlung so praktiziert, obgleich die unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei solchen Mehrfachtherapien nur in wenigen größeren Studien untersucht wurden.

Die meisten Studien zu Antipsychotika wurden im Rahmen der Zulassungsprozesse von der pharmazeutischen Industrie initiiert und hatten enge Einschlusskriterien. So sind beispielsweise ältere und/oder multimorbide Patienten oft unterrepräsentiert. Durch diese Selektion der Stichproben sind die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft und Übertragbarkeit in den klinischen Alltag eingeschränkt.

Ziel dieser Beobachtungsstudie der Universitätsmedizin Mainz und der Rheinessen-Fachklinik Alzey war es daher, möglichst alle mit Antipsychotika behandelten Patienten des stationären psychiatrischen Behandlungsbereiches zu erfassen und auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu prüfen.

Durch die hohe klinische Relevanz aufgrund der Häufigkeit und dem Schweregrad bezieht sich diese Auswertung auf extrapyramidal-motorische Symptome sowie Hyperprolaktinämie und damit assoziierte unerwünschte Wirkungen.

2. Literaturdiskussion

2.1 Verträglichkeit von Antipsychotika: Vergleich älterer und neuerer Studien

Seit Einführung der neuen, sogenannten atypischen, Antipsychotika in den 1990er Jahren sind deren Verordnungszahlen weltweit stark angestiegen, in einigen Ländern wie z. B. den USA liegt ihr Marktanteil bei 90 % (1). Es wurde zunächst davon ausgegangen, dass diese zweite Generation der Antipsychotika (SGA) in Relation zur ersten Generation (FGA) weniger extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS) verursacht und zudem effektiver gegen negative, depressive und kognitive Symptome wirken soll. Im Gegenzug gehen SGA aber mit anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), wie z. B. Gewichtszunahme, einher bei jedoch unveränderter Compliance (2). Diese Faktoren trugen wesentlich zur zunächst großen Beliebtheit der SGA bei.

Nach dem heutigen Stand der Forschung gibt es berechtigte Zweifel an der besseren Effektivität und Verträglichkeit der SGA im Vergleich zu konventionellen Antipsychotika, da sich die bisherige Evidenz der SGA auf Studien zurückführen lässt, die eine Reihe methodischer Probleme aufwiesen: Publiziert wurden insbesondere solche positiven Ergebnisse, die belegten, dass eine neue Substanz besser wirksam ist (3). Das Auftreten von UAW wurde dabei meist nicht erfasst. Diese Auffälligkeit kann unter anderem durch die finanzielle Unterstützung der Studien durch die herstellende Industrie erklärt werden, da es sich meist um Zulassungsstudien handelte (4). Darauf ist auch zurückzuführen, dass diese Studien enge Einschlusskriterien besaßen. So wurden beispielsweise Patienten mit Komorbiditäten und bestimmter Begleitmedikation ausgeschlossen, weshalb die Stichprobenszusammensetzung dieser Studien nicht vergleichbar mit dem klinischen Alltag ist, da nur ca. 10–15 % der stationären Patienten in solche Studien eingeschlossen werden könnten (5). „Meist handelt[e] es sich um chronisch Kranke mit zahlreichen stationären Vorbehandlungen, und damit um die Patienten, bei denen die Therapie nur unzureichend wirksam war (sodass eine Gleichwertigkeit der älteren und der neueren [Antipsychotika] nur eine begrenzte Aussagekraft hat)“ (3). Ferner war die Vergleichssubstanz oft ein hochdosiertes konventionelles Antipsychotikum wie Haloperidol (3). Durch die höhere Dosierung im Vergleich zu den getesteten SGA wurden die Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit und UAW verfälscht. Darüber hinaus könnten die Resultate auch durch eine vorangegangene Medikation, die in den meisten Studien unbekannt blieb, und durch die oft sehr kurzen Wash-Out-Phasen, d. h. ein rasches Umsetzen der Vormedikation auf die Studienmedikation, beeinflusst worden sein (3). Ein zusätzliches

Problem waren die kurzen Studiendauern von maximal sechs Wochen, sodass nur Aussagen zu kurzfristigen (unerwünschten) Wirkungen der Antipsychotika getroffen werden konnten (3).

90 % der Studien mit industriellem Sponsoring zeigen einen Vorteil für das hergestellte Antipsychotikum, weshalb die Vermutung naheliegt, dass die Ergebnisse durch wirtschaftliche Interessen beeinflusst wurden (6). Beispielsweise fanden die großen Reviews und Meta-Analysen von Geddes et al. 2000, Davis et al. 2003, Adams et al. 2008 sowie Leucht et al. 2009 bezüglich der Effektivität (anhand BPRS-/PANSS-Ergebnis und Abbruchraten) nur für einige neuere Antipsychotika (Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Risperidon) eine signifikante Überlegenheit gegenüber (hochpotenten) Antipsychotika der ersten Generation (7, 8). Für andere SGA konnte dabei kein Vorteil gefunden werden, insbesondere nicht bezüglich negativer oder kognitiver Symptome wie in den Zulassungsstudien propagiert wurde. Lediglich Aripiprazol und Quetiapin scheinen etwas besser gegen depressive Symptome zu wirken als andere Antipsychotika (9). Bezüglich der Verträglichkeit konnte kein Unterschied zwischen SGA und (niedrigpotenten) FGA festgestellt werden, lediglich EPMS fanden sich häufiger unter Haloperidol (9). In die Auswertungen wurden nur Doppelblindstudien inkludiert um Verzerrungseffekten vorzubeugen, da sich unter Einfachblind- oder Open-Label-Studien höhere Effektstärken bezüglich Effektivität und Verträglichkeit fanden (9). Dies mag an der Erwartung der Ärzte und Patienten liegen, dass SGA insgesamt besser verträglich und auch wirksamer sind als FGA, weil dies in vielen (Zulassungs-)Studien propagiert wurde. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch industrielles Sponsoring konnte in den Meta-Analysen nicht gefunden werden, was einen häufig genannten Kritikpunkt widerlegt. Der Großteil der in die Analysen eingeschlossenen Studien hatte allerdings nur eine kurze Dauer (< 12 Wochen) und die meisten Patienten waren chronisch erkrankt mit einem mittleren Alter von über 35 Jahren und einer mittleren Erkrankungsdauer von über zehn Jahren (9). Dies mindert wiederum die Aussagekraft der Ergebnisse, da viele längerfristige Studien eine hohe Rate an frühzeitigem Absetzen der Medikation zeigen, insbesondere bei Patienten in der ersten Krankheitsepisode (10). Hauptgrund für den Therapieabbruch ist dabei meist das Auftreten von UAW. Der Behandlungsabbruch führt wiederum zu einer erhöhten Rückfallrate, wobei dieser in der Mehrheit der Fälle innerhalb von einem Jahr auftritt (10) und somit in den Studien mit kurzer Dauer nicht erfasst wird. In Meta-Analysen von Langzeitstudien konnte eine geringere Rückfallrate nur für Olanzapin und Risperidon im Vergleich zu FGA gefunden werden (9).

Als Konsequenz aus den genannten Kritikpunkten wurden in der letzten Zeit mehrere große, staatlich-finanzierte, klinische Studien mit breiten Inklusionskriterien und langen Follow-up-Zeiträumen zur Therapie von Schizophrenie und anderen Psychosen durchgeführt. Diese Studien evaluierten die Alltagswirksamkeit der Antipsychotika, also deren Effektivität in der klinischen Praxis. Die Bekanntesten sind die US-amerikanische CATIE-Studie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) und die britische CUtLASS-Studie (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study), welche Antipsychotika der ersten und zweiten Generation für Patienten mit chronischer Schizophrenie miteinander verglichen.

CATIE war eine randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie über einen Zeitraum von 18 Monaten, die vier SGA (Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon) mit dem konventionellen Antipsychotikum Perphenazin verglich (11). Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Therapieabbruch. Eingeschlossen wurden Patienten von 18 bis 65 Jahren mit chronischer Schizophrenie (mindestens zwei Episoden) und gegebenenfalls weiteren Begleiterkrankungen. Innerhalb des Rekrutierungszeitraums von Anfang 2001 bis Ende 2004 wurden 1493 Patienten von 57 Institutionen (stationär und ambulant) eingeschlossen (11). Die Bilanz der Studie war unter therapeutischen Gesichtspunkten enttäuschend, da insgesamt 74 % der Patienten ihre Therapie innerhalb des Studienzeitraums abbrachen (11). Dies mag an der Verblindung sowie fehlender Psychoedukation, oder auch an einem eher ungünstigen Krankheitsverlauf und geringerem Therapieansprechen bei den meisten Studienteilnehmern liegen. Da wohl nur solche Patienten „bereit sind, ihre bisherige Behandlung abubrechen, um an einer Doppelblindstudie mit vermutlich anderer als ihrer bisherigen Medikation teilzunehmen“ (12). Olanzapin hatte die beste Compliance (mit einer Abbruchrate von 64 %), allerdings auch insgesamt die meisten UAW (insbesondere Gewichtszunahme und Dyslipidämie) (11). Dies ist möglicherweise auf die hohe Dosierung von maximal 30 mg/d zurückzuführen, welche 10 mg/d oberhalb der zugelassenen Höchstdosis liegt. Quetiapin verursachte die meisten anticholinergen UAW, Risperidon am häufigsten Hyperprolaktinämie sowie sexuelle Funktionsstörungen (13). Es gab keinen Unterschied bezüglich der Effektivität (anhand von CGI und PANSS) sowie Auftreten von EPMS zwischen FGA (Perphenazin) und SGA (13).

CUtLASS war eine randomisierte Open-Label-Studie, in welcher mit Antipsychotika vorbehandelte Patienten für eine Therapieumstellung aufgrund von mangelnder Effektivität oder Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in zwei Gruppen

für FGA und SGA verteilt wurden (13). Es wurden die Lebensqualität sowie extrapyramidal-motorische Symptome nach 3, 6 und 12 Monaten durch verblindete Rater verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten von 18 bis 65 Jahren mit einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis und eventuell weiteren Begleiterkrankungen. Zwischen 1999 und 2002 konnten 227 Patienten in 14 Gesundheitszentren in Großbritannien eingeschlossen werden (13). Hierbei konnte zwischen FGA und SGA (Amisulprid, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) kein Unterschied bezüglich der Lebensqualität oder EPMS (mittels verschiedener Rating-Skalen) festgestellt werden (13). Als signifikanter Unterschied ist jedoch hervorzuheben, dass nach zwölf Monaten noch 74 % der mit Olanzapin behandelten Patienten das initial gewählte Antipsychotikum, welches zugleich das am häufigsten gewählte SGA war, erhielten (14). Im Gegensatz dazu blieben nur 48 % der Patienten bei Sulpirid, dem am häufigsten gewählten FGA in der Studie (14). Dies lässt auf eine bessere Effektivität und Verträglichkeit des SGA gegenüber dem FGA schließen.

Der Stichprobenumfang war in beiden Studien mit einer Teststärke von 75 % ausreichend (13), doch auch in diesen Studien gab es verschiedene methodische Kritikpunkte: In beiden Studien wurden nur Patienten mit chronischer Schizophrenie eingeschlossen, die schon mit diversen Antipsychotika therapiert wurden. Dies könnte das Ansprechen auf die verschiedenen Antipsychotika beeinflusst haben. In der CATIE-Studie wurden Patienten mit tardiver Dyskinesie im Perphenazin-Arm ausgeschlossen (11), was die EPMS-Rate in dieser Gruppe verfälscht haben könnte. Zudem gab es insgesamt sehr hohe Abbruchraten in dieser Studie, sodass viele Patienten die Antipsychotika nur für kurze Zeit einnahmen und dadurch eventuell weniger UAW verursacht wurden. In der CUtLASS-Studie wurden insgesamt 13 verschiedene FGA und vier SGA eingesetzt (14). Hierbei wurde in der Gruppe der FGA vor allem Sulpirid (49 %) statt wie in vielen anderen Studien Haloperidol (8 %) verwendet (14). Die große strukturelle Ähnlichkeit zu Amisulprid, welches den SGA angehört, könnte ein Grund für den fehlenden Unterschied in den EPMS-Raten zwischen den beiden Antipsychotika-Generationen sein (15). Darüber hinaus wurden keine hochdosierten FGA wie in anderen Studien angewandt, was die mangelnde Differenz zwischen FGA und SGA zusätzlich verstärkt haben könnte (15). An der CUtLASS-Studie ist auch kritisch zu bewerten, dass nur 40 % der geplanten Fallzahlen erreicht wurde (16). Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, dass nur 36 % der eingeladenen Ärzte auch Patienten für die erste Studienphase rekrutiert haben, andererseits auf die generellen Herausforderungen, Patienten mit Schizophrenie für

eine Studienteilnahme zu motivieren (17). Ein Grund für die mangelnde Beteiligung der Ärzte könnte sein, dass in dieser Phase eine 50%ige Wahrscheinlichkeit bestand, einem Patienten ein konventionelles Antipsychotikum (FGA) verschreiben zu müssen, welches dem eigenen Therapieansatz widersprach. Laut einer Umfrage von Lloyd et al. sehen die Kliniker nämlich SGA gegenüber FGA in Bezug auf Effektivität (39 %) und UAW (97 %) im Vorteil (16). Dies könnte auch erklären, warum in der zweiten Studienphase 99 % der geplanten Fallzahlen erreicht wurden: Das Risiko zu einem FGA eingeteilt zu werden bestand hier nicht, da die Patienten entweder in den Clozapin-Arm oder zu einem anderen SGA randomisiert wurden (16).

In der CUtLASS-Studie wurden neben stationären, auch ambulante Patienten eingeschlossen. Um diese meist weniger schwer erkrankten Patienten abzubilden, wurde eine weitere naturalistische Studie durchgeführt: SOHO (Schizophrenia outpatients Health Outcomes study) war eine prospektive Beobachtungsstudie über drei Jahre in zehn europäischen Ländern (18). Es wurden 10972 ambulante erwachsene Patienten zwischen September 2000 und Dezember 2001 rekrutiert, bei denen aufgrund einer Schizophrenie eine antipsychotische Therapie begonnen oder geändert wurde (18). Hierbei sollte Olanzapin mit anderen Antipsychotika verglichen werden, daher wurde etwa je die Hälfte der Patienten auf Olanzapin oder andere Antipsychotika eingestellt. Dadurch war die Patientenzahl in den verschiedenen Medikationsgruppen sehr unterschiedlich und statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich meist nur für Olanzapin (18). Die Nachuntersuchungen fanden nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten statt, wobei der CGI erhoben und die Patienten zu extrapyramidal-motorischen und Prolaktin-assoziierten UAW befragt wurden. Es konnten Ergebnisse vorangegangener kontrollierter Studien (wie z. B. geringere EPMS-Raten unter SGA) weitestgehend bestätigt werden, was allerdings aufgrund des naturalistischen Studiendesigns, fehlendem Einsatz validierter Ratingskalen und möglichem Bias durch die hohe Untersucherzahl (1096) mit Vorsicht zu interpretieren ist (19). Auch in dieser Studie zeigte sich eine hohe Rate an Medikationsabbrüchen (31,9 % nach 36 Monaten), wobei die Rate unter Olanzapin wieder am geringsten (28,9 %) und die unter FGA am höchsten (44,5 %) war (19). Clozapin zeigte ähnlich geringe Raten wie Olanzapin, und Quetiapin unter allen SGA die höchste Abbruchrate. Quetiapin war allerdings auch in vielen Fällen unterdosiert (< 400 mg/d) und somit möglicherweise weniger effektiv (19). Insgesamt waren die Absetzraten in der SOHO-Studie aber geringer als in kontrollierten Studien wie z. B. CATIE, und damit vergleichbar mit den Daten der Gesundheitsregister (10).

Studien mit chronisch erkrankten Patienten haben mehrere Nachteile: Beeinflussung der Ergebnisse durch frühere Medikationseffekte bzw. dadurch entstandene UAW, mögliche Überrepräsentation therapierefraktärer Patienten oder solcher mit wenig Compliance, und von Patienten mit einem eher niedrigen Funktionsniveau, wodurch die Effektivität jeglicher Medikation oftmals geschmälert wird (20). Aus diesen Gründen wurden viele Studien an Patienten mit einer ersten Episode einer Schizophrenie durchgeführt. Diese haben eine höhere Ansprechrate auf jegliche (antipsychotische) Medikation und benötigen niedrigere Dosen, sind aber auch sensitiver für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (20).

CAFÉ (Comparison of Atypicals in First Episode study) war eine randomisierte Doppelblind-Multicenter-Studie mit flexiblen Dosen der Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) über 52 Wochen bei Patienten in der ersten Episode einer Schizophrenie, schizoaffektiver oder schizophreniformer Störung (21). Zwischen 2002 und 2004 wurden insgesamt 400 ersterkrankte Patienten in 26 Stellen in den USA und Kanada rekrutiert (21). Diese Patienten sollen zwar besser auf Antipsychotika ansprechen und eine geringere Dosis benötigen als chronisch erkrankte Patienten, allerdings auch sensitiver für UAW sein und die Medikation schneller abbrechen (22). Abbruchraten von 68,4 % bis 71,4 % in den drei Antipsychotikagruppen waren daher keine Überraschung, wobei 41,5 % sogar gegen ärztlichen Rat abbrechen (21). Hauptgründe waren ein geringes Ansprechen auf die Therapie ($p < 0,001$), aber auch depressive Symptome und Substanzabusus ($p < 0,01$) waren Prädiktoren für geringe Therapieadhärenz (23). Hierbei zeigte erneut Olanzapin die geringste Abbruchrate mit 68,4 % und die bessere Effektivität bezüglich positiver Symptome (anhand von PANSS), allerdings auch die höchste Gewichtszunahme (21). Insgesamt zeigten sich aber nur geringe Effektivitätsunterschiede zwischen den drei SGA (21).

Die erste europäische Studie EUFEST (European First-Episode Schizophrenia Trial) verglich Antipsychotika der zweiten Generation (Amisulprid, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon) mit Haloperidol bei Patienten in der ersten Episode einer Schizophrenie, schizophreniformen psychotischen Störung oder schizoaffektiven Störung (Erstdiagnose vor maximal zwei Jahren) (24). Die Einschlusskriterien dieser offenen randomisierten Studie waren ein Alter von 18 bis 40 Jahren und eine bisherige antipsychotische Therapiedauer von maximal sechs Wochen. Zwischen Dezember 2002 und Januar 2006 konnten 498 Patienten in 50 Zentren in 13 europäischen Ländern und Israel eingeschlossen werden (24). Es wurde die Effektivität mittels Symptomreduktion (CGI, GAF) und Medikationsabbruch nach einem Jahr verglichen.

Hierbei zeigten sich, bei ähnlicher Symptomreduktion um 60 % in allen Antipsychotikaklassen, signifikant geringere Raten an Medikationsabbrüchen unter allen SGA als unter Haloperidol (43 % vs. 72 %) (24). Die Hauptgründe für den Therapieabbruch waren insuffiziente Effektivität ($p < 0,001$) und UAW ($p < 0,023$). Bei Letzteren zeigten sich vor allem Olanzapin und Quetiapin überlegen gegenüber Haloperidol (24).

In Zusammenschau bisheriger Studienergebnisse scheint es, als seien viele positive Aspekte von Clozapin, wie eine bessere Effektivität und das Ausbleiben von EPMS, auf alle neueren Antipsychotika der zweiten Generation übertragen worden. Viele Studien haben inzwischen jedoch gezeigt, dass die Gruppe der zweiten Generation der Antipsychotika sehr heterogen in Bezug auf UAW ist. Eine Generalisierung ist daher falsch und sollte vermieden werden, was die Sinnhaftigkeit der Aufteilung der Antipsychotika in nur zwei Klassen in Frage stellt (7). Die große Variabilität unerwünschter Arzneimittelwirkungen innerhalb der Gruppe der SGA lässt sich durch die große chemische und pharmakologische Heterogenität dieser Arzneimittel erklären. Es lassen sich vier Gruppen unterscheiden: selektive Dopamin-Rezeptor-Antagonisten bzw. Benzamide (Amisulprid), Serotonin-Dopamin-Rezeptor-Antagonisten bzw. Benzisoxazol-/Benzisothiazol-Derivate (Risperidon, Ziprasidon), multiple Rezeptor-Antagonisten bzw. trizyklische SGA (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin) und die neuen Dopamin-Partialagonisten (Aripiprazol) (2). Innerhalb dieser Gruppen gibt es jedoch auch Unterschiede bezüglich des Auslösens unerwünschter Arzneimittelwirkungen, was auch an unterschiedlichen Rezeptorbindungsstärken liegt. Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Gruppen sind insgesamt eher gering. Lediglich Clozapin scheint unter den SGA am effektivsten, was in der CATIE- und CUtLASS-Studie in einer zweiten Studienphase bestätigt wurde (13, 14). Für Amisulprid, Olanzapin und Risperidon ergibt sich nur ein leichter Effektivitätsvorteil gegenüber den restlichen SGA (9). Somit ist diese Aufteilung auch nur bedingt geeignet, um die (neueren) Antipsychotika zu klassifizieren. Zudem bestehen auch innerhalb der Klasse der FGA Unterschiede bezüglich Effektivität und Auslösen von UAW, weshalb diese (früher) nach ihrer antipsychotischen Potenz (anhand ihrer Chlorpromazin-Äquivalenzdosis) in drei Gruppen unterteilt wurden. Dies erscheint inzwischen jedoch auch als zu ungenau. Demzufolge wird in den Leitlinien mittlerweile empfohlen, die Wahl der antipsychotischen Therapie vorwiegend nebenwirkungsorientiert zu treffen und nicht unbedingt immer einem SGA den Vorzug gegenüber einem FGA zu geben (25).

2.2 Extrapyramidal-motorische Störungen

Die Wirkung der Antipsychotika beruht auf einer Blockade von D2-Rezeptoren, wodurch die Dopaminwirkung bei Menschen mit einer Psychose reduziert werden soll (sogenannte Dopamin-Hypothese). Es wird angenommen, dass ein gewisser Anteil der D2-Rezeptoren blockiert werden muss, um eine ausreichende antipsychotische Wirkung zu erreichen. Eine darüberhinausgehende Blockade weiterer D2-Rezeptoren führt dann zu extrapyramidal-motorischen Symptomen (EPMS) (26).

Die häufigsten Ausprägungen der EPMS sind Frühdyskinesien (5–30 %), Parkinson-Syndrom (20–30 %) und Akathisie (im Mittel 25 %) (27). Tardive Dyskinesien (Spätdyskinesien) treten dagegen seltener auf, sollen aber auch in bis zur Hälfte der Fälle irreversibel sein (3). Insbesondere ältere Patienten haben ein höheres Risiko, Spätdyskinesien zu entwickeln (4).

Es wird empfohlen EPMS aktiv zu erfragen, „da Patienten nicht immer die Symptomatik berichten und diese nicht immer im Kontakt sichtbar wird“ (25). Um beispielsweise eine Akathisie von einer psychomotorischen Unruhe unterscheiden zu können, müssen gezielte Fragen z. B. mit Hilfe der Barnes Akathisia Rating Scale (28) gestellt werden. Sollten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, kann die Dosis reduziert, auf ein anderes Antipsychotikum umgestellt, oder auch das auslösende Antipsychotikum abgesetzt werden (25).

Frühdyskinesien (Muskelverkrampfungen oder abnorme unwillkürliche Bewegungen wie das Herausstrecken der Zunge oder Schmatzbewegungen) treten innerhalb der ersten fünf Tage nach Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung der Antipsychotika auf (29). Vor allem junge Patienten und Männer haben ein hohes Risiko für Dystonien (29). Diese können Sekunden bis Stunden anhalten, bilden sich aber binnen 24–48 Stunden nach Absetzen der auslösenden Medikation zurück oder innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach intramuskulärer Gabe von Anticholinergika oder Antihistaminika (29).

Parkinsonoide Symptome (Tremor, Rigor, Akinese) treten innerhalb der ersten drei Monate nach Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung der Antipsychotika auf (29). Vor allem ältere Patienten und Frauen haben ein hohes Risiko für das Parkinson-Syndrom (29). In den meisten Fällen bilden sich die Symptome nach einigen Tagen oder Wochen spontan zurück und der Einsatz von Anticholinergika ist weniger erfolgversprechend als bei den Frühdyskinesien (29).

Akathisie (Sitzunruhe) tritt abhängig von der Dauer der antipsychotischen Medikation auf, meist aber innerhalb von drei Monaten (29). Hier helfen, neben Absetzen der Medikation, β -Blocker, Benzodiazepine und 5-HT_{2A}-Antagonisten wie Mirtazapin (29).

Letztere führen (über den 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonismus) zu einer erhöhten Freisetzung von Dopamin, welche die antipsychotische Dopaminblockade wieder ausbalancieren kann und somit kaum extrapyramidal-motorische Symptome ausgelöst werden. Diese sogenannte serotonerge Komponente findet sich auch im Wirkprofil vieler neuerer Antipsychotika wieder. Diese zweite Generation der Antipsychotika (SGA) wurde daher als atypisch bezeichnet, weil angenommen wurde, dass sie keine, oder zumindest weniger, EPMS verursachen (25). Da extrapyramidal-motorische Symptome die Patienten in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigen, sind sie der Hauptgrund für mangelnde Compliance und vorzeitiges Absetzen der Medikation (27). Dies begründet den Vorteil der SGA gegenüber den konventionellen Antipsychotika (FGA), die durch ihre reine Wirkung über D₂-Rezeptor-Antagonismus vermehrt EPMS auslösen. In Folge stiegen deren Verordnungszahlen nach der Markteinführung in den 1990er Jahren stetig an.

Durch viele Studien und die klinische Erfahrung ist inzwischen aber bekannt, dass auch einige SGA EPMS hervorrufen. Insbesondere unter hochdosiertem Amisulprid (> 600 mg/d) oder Risperidon (> 6 mg/d) kommen EPMS ähnlich häufig vor wie unter FGA (27). Auch für Olanzapin soll eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bezüglich EPMS existieren, allerdings ist die EPMS-Rate hier niedriger verglichen mit FGA (30). Einzig Clozapin und Quetiapin scheinen tatsächlich keine EPMS zu verursachen, bzw. nicht mehr als Placebo (27). In der Head-to-Head-Metaanalyse über SGA von Rummel-Kluge et al. konnte bestätigt werden, dass Antiparkinsonmedikation unter Risperidon am häufigsten und unter Quetiapin am wenigsten häufig angewendet wird, was auf ein hohes (Risperidon) bzw. niedriges (Quetiapin) EPMS-Risiko rückschließen lässt (31). In Übersichtsarbeiten wurde gezeigt, dass die Inzidenz akuter EPMS bei SGA im Durchschnitt bei etwa 5 % liegt – also signifikant geringer als bei der ersten Generation der Antipsychotika (FGA) mit 25 % (27). Auch die Inzidenz tardiver Dyskinesien ist unter Therapie mit konventionellen Antipsychotika höher als unter SGA-Therapie: Das systematische Review von Correll et al. zeigte in der Analyse von elf Studien und insgesamt 2769 Patienten mit einer mittleren Studiendauer von knapp einem Jahr, dass Antipsychotika der zweiten Generation in weniger als 1 % der Fälle tardive Dyskinesien auslösen im Gegensatz zu 5 % unter Haloperidol (32). Hierbei war jedoch Haloperidol als FGA sehr hoch dosiert (> 10 mg/d) und es gibt bislang keine Vergleichsstudie mit FGA in niedriger Dosierung. Generell wird allerdings davon ausgegangen, dass SGA seltener Spätdyskinesien auslösen, weil das Auftreten akuter EPMS ein Prädiktor für diese späten UAW ist (4).

Insgesamt sind die Ergebnisse vieler Studien sehr heterogen bezüglich des Auftretens von EPMS. Insbesondere niedrige Antipsychotikadosen scheinen seltener EPMS auszulösen und damit keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppe der SGA, als auch im Vergleich zu FGA erkennen zu lassen (33, 34). Beispielsweise zeigte sich in der Metaanalyse von Leucht et al. 2003, dass nur hochdosierte FGA (mehr als 600 mg/d Chlorpromazin-Äquivalent) eine höhere EPMS-Rate als SGA aufwiesen (4). Bereits im Jahr 2000 wurde ein systematisches Review publiziert, in dem kein Unterschied zwischen den beiden Antipsychotika-Generationen bezüglich Effektivität oder Häufigkeit von UAW gefunden wurde (34). Die scheinbare Überlegenheit der neueren Antipsychotika konnte immer auf die (hohe) Dosis des Vergleichsantipsychotikums der ersten Generation zurückgeführt werden. Zudem werden heutzutage die Antipsychotika der zweiten Generation in höheren Dosen benutzt als ursprünglich von den Herstellern in den Zulassungsstudien getestet (25). Dies wiederum könnte die erhöhte Rate von EPMS in dieser Gruppe erklären.

Auch in großen naturalistischen Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt: In der CATIE-Studie wie auch in der CUtLASS-Studie kamen extrapyramidal-motorische Symptome in allen Antipsychotikagruppen ähnlich häufig vor (35).

In einer sekundären Analyse der CUtLASS-Studie zeigte sich, dass nach zwölf Wochen Parkinsonoid und Akathisie in der Gruppe der SGA weniger häufig vorkamen, dafür aber eine höhere Rate tardiver Dyskinesien. Dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant und ließ sich in der Kontrolle nach einem Jahr nicht wiederholen (36). Während der Studie konnte das Antipsychotikum allerdings innerhalb einer Klasse gewechselt werden, sodass das Ergebnis nach einem Jahr möglicherweise verfälscht wurde und der zuvor beschriebene Effekt nach drei Monaten real war. Die höhere Rate an tardiven Dyskinesien könnte auch durch eine anticholinerge Wirkung einiger SGA wie z. B. Olanzapin beeinflusst worden sein, da laut Studien Anticholinergika den Schweregrad tardiver Dyskinesien erhöhen (37). In der Gruppe der SGA wurden initial zudem signifikant weniger Anticholinergika verschrieben (1 % vs. 22 %) (36). Dies könnte an der Erwartung der Ärzte gelegen haben, dass Antipsychotika der ersten Generation eine höhere Wahrscheinlichkeit für EPMS aufweisen. Dadurch wird möglicherweise auch mehr auf das Auftreten von EPMS geachtet und Anticholinergika werden frühzeitiger eingesetzt.

In der CATIE-Studie kam es unter Quetiapin zu geringeren Therapieabbruch-Raten und geringerem Einsatz von Antiparkinsonmitteln (35). Unter Perphenazin, dem einzigen konventionellen Antipsychotikum in der Studie, führten EPMS am häufigsten

zum Therapieabbruch (1, 35). Perphenazin wurde allerdings auch in höherer Dosis (Mittelwert 20,8 mg/d) angewandt, Quetiapin wiederum wurde nur in niedriger Dosis (Mittelwert 543,4 mg/d) verwendet (11). Dies könnte einen stärkeren bzw. geringeren Schweregrad der EPMS bedingt und dadurch die unterschiedlichen Abbruchraten verursacht haben.

Die Autoren schlossen aus ihren Resultaten, dass die Ergebnisse früherer Studien, die einen Benefit der neueren Antipsychotika bezüglich EPMS feststellten, durch den Vergleich mit hochpotentem Haloperidol zustande gekommen sein könnten (35). Dieses hat eine starke Wirkung am D2-Rezeptor, was die Wahrscheinlichkeit für EPMS erhöht, und wurde zudem oft in einer hohen Dosis (> 10 mg/d) verwendet (2, 32). Die dadurch ausgelösten UAW führen häufig zu Incompliance seitens der Patienten (4). Darüber hinaus kann Akinese auch leicht mit Negativsymptomen der Schizophrenie und Depression verwechselt werden (38). Durch das Übersehen dieses parkinsonoiden Symptoms kann es somit auch zu Therapieabbrüchen aufgrund mangelnder Effektivität (bezüglich Negativsymptomatik) kommen und es wird ein (scheinbarer) Vorteil der SGA gegenüber der FGA festgestellt.

Ob Antipsychotika EPMS auslösen scheint auch mit einer unterschiedlichen Vulnerabilität der Patienten zusammenzuhängen: In einer Meta-Analyse über Patienten mit bipolarer Manie konnte gezeigt werden, dass auch Aripiprazol ähnlich häufig EPMS hervorruft wie Risperidon und Ziprasidon, vielleicht auch weil diese Patienten sensibler bezüglich EPMS sein sollen (7). Es ist zudem gut belegt, dass Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie empfindlicher für UAW, insbesondere für extrapyramidal-motorische Störungen, sind (25). Daher ist es besonders wichtig bei dieser Patientengruppe auf die Auswahl der Substanz und eine möglichst niedrige Dosierung zu achten.

In zwei Metaanalysen über ersterkrankte Patienten mit Schizophrenie traten EPMS unter SGA-Therapie signifikant seltener auf als unter FGA-Therapie (20, 39). Jedoch wurde in den Vergleichsstudien als FGA meist wieder Haloperidol und dieses in höheren Äquivalenzdosen eingesetzt, was den Vorteil der SGA verstärkt haben könnte.

In der EUFEST-Studie konnten diese Ergebnisse jedoch reproduziert werden, obwohl Haloperidol nur in einer maximalen Dosis von 4 mg/d verwendet wurde (24): Akathisie trat signifikant häufiger unter Haloperidol (und Ziprasidon) auf als unter anderen Antipsychotika ($p = 0,007$) und parkinsonoide Symptome zeigten sich signifikant häufiger unter Haloperidol im Vergleich zu SGA ($p < 0,001$). Daneben wurden

Anticholinergika häufiger unter Haloperidol, aber auch unter Amisulprid, eingesetzt ($p < 0,001$) (24). Amisulprid und Ziprasidon wurden, im Gegensatz zu Haloperidol, bis zu ihrer Höchstdosis verwendet. Bei diesen Antipsychotika wurde schon in früheren Studien festgestellt, dass sie häufiger (und in hohen Dosen ähnlich häufig wie FGA) EPMS verursachen als andere SGA (27). Auffällig in der EUFEST-Studie war außerdem, dass sich nach einem Monat die höchsten Raten an EPMS zeigten und diese dann im Verlauf abnahmen (40): Nach zwölf Monaten traten Akathisie und parkinsonoide Symptome nur noch bei 3 % der Patienten auf (insbesondere bei Frauen und älteren Patienten), Dystonie und Dyskinesie gar nicht mehr. Auch Anticholinergika wurden nach einem Jahr deutlich seltener eingesetzt (4 % im Vergleich zu 10 % nach einem Monat). Darüber hinaus kam es nur bei knapp 10 % der Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von EPMS (40). Dies spricht für ein meist nur vorübergehendes Auftreten von EPMS unter jeglicher Antipsychotikatherapie.

Auch in der CAFÉ-Studie zeigte sich eine geringe EPMS-Inzidenz mittels standardisierter Rating-Skalen: 16 % für parkinsonoide Symptome, 7 % für Akathisie und 1 % für Dyskinesien (21). Diese waren auch nur mild ausgeprägt, was auf eine gute Verträglichkeit von SGA bei ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie schließen lässt. Zwischen den SGA (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) konnte kein Unterschied bezüglich des Auftretens von EPMS festgestellt werden. Jedoch scheint Quetiapin einen leichten Vorteil gegenüber den anderen SGA zu haben, da in der Quetiapin-Gruppe der Einsatz von Anticholinergika signifikant geringer war als in der Olanzapin-Gruppe (4 % vs. 11 %; $p = 0,021$) (21).

Ein (leichter) Vorteil von (einigen) SGA gegenüber FGA konnte auch unter ambulanten Patienten gefunden werden: In der SOHO-Studie kam es unter Olanzapin und Clozapin zu niedrigeren Raten an EPMS als unter anderen Antipsychotika, wohingegen unter Risperidon und FGA die höchsten Raten verzeichnet wurden (19, 41). Auch der Einsatz von Anticholinergika war unter Olanzapin und Quetiapin am geringsten und unter FGA am höchsten. Letzteres lässt auf ausgeprägtere EPMS unter FGA im Vergleich zu Risperidon schließen, da die Inzidenz von EPMS in beiden Gruppen nahezu gleich war (42). Nach sechs Monaten zeigte sich, analog zur EUFEST-Studie, ein Rückgang der EPMS-Raten in allen Medikationsklassen, am meisten jedoch unter Olanzapin, Clozapin und Quetiapin. Hierbei waren allerdings immer noch 10,1–13,6 % der Patienten von EPMS betroffen, was die Autoren aber auf

die spontan auftretenden EPMS zurückführten und nicht auf die Medikation an sich (42).

Viele Studien zeigen nämlich, dass EPMS auch ohne antipsychotische Behandlung auftreten können: Das Review von McCreadie et al. über drei Studien mit insgesamt 143 chronisch an Schizophrenie erkrankten Patienten ohne bisherige Antipsychotikatherapie zeigte, dass bei 35 % der Patienten Dystonien und bei 15 % der Patienten parkinsonoide Symptome auftraten (43). Dies war unabhängig von Lebensalter oder Erkrankungsdauer. Auch bei Patienten mit einer ersten Episode einer Schizophrenie treten diese Bewegungsstörungen spontan auf: In der EUFEST-Studie wurden zu Studienbeginn EPMS bei 0,6–10,8 % der Patienten erfasst (40). In dem systematischen Review von Pappa und Dazzan über 13 Studien mit insgesamt 741 ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie zeigten sich ähnlich hohe spontane EPMS-Raten (44). Selbst tardive Dyskinesien können laut Haddad und Sharma ohne vorangegangene Medikation vorkommen, hier liege die Inzidenz bei 1–5 % (4). Somit kann das Auftreten dieser Bewegungsstörungen nicht per se auf eine antipsychotische Medikation zurückgeführt werden, der genaue Entstehungsmechanismus bleibt jedoch unklar. In seltenen Fällen können auch andere psychotrope Medikamente wie Antidepressiva und Lithium EPMS auslösen (30).

Die Erfassung von EPMS ist darüber hinaus abhängig von den Fähigkeiten des Bewerter und dem Einsatz von Anticholinergika, die den Schweregrad verfälschen können (7). Daher bietet es sich an, zur Objektivierung etablierte Rating-Skalen zu verwenden wie die Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Simpson-Angus Scale (SAS) for extrapyramidal side-effects, Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) (28, 45, 46, 47). Da EPMS, insbesondere Spätdyskinesien, auch erst im Verlauf einer Behandlung auftreten können, sollten Patienten regelmäßig auf diese Symptome geprüft werden. Es wird empfohlen, nach Beginn einer antipsychotischen Therapie zunächst wöchentlich, bis zum Erreichen der Enddosis, auf EPMS zu achten (30). Anschließend, und nach jeder Dosissteigerung im Verlauf, noch für mindestens zwei Wochen. Auf Spätdyskinesien sollte bei FGA alle sechs bzw. bei SGA alle zwölf Monate getestet werden, bei älteren Patienten oder solchen, bei denen schon einmal EPMS auftraten, bereits alle drei bzw. sechs Monate (30).

2.3 Hyperprolaktinämie und assoziierte unerwünschte Wirkungen

Prolaktin wird durch die laktotrophen Zellen im Hypophysenvorderlappen pulsatil sezerniert mit circadianen Schwankungen: Das maximale Level wird in der Nacht etwa vier Stunden nach dem Einschlafen und das minimale Level am Vormittag etwa sechs Stunden nach dem Aufwachen erreicht (48). Davon unabhängig erhöht sich der Prolaktinspiegel vorübergehend bei Stress, nach Mahlzeiten und sexueller Aktivität sowie durch Serotonin (über 5-HT_{1A}- und 5-HT₂-Rezeptoren) und Östrogen (48). Den größten Effekt auf den Prolaktinspiegel hat jedoch Dopamin, welches die Freisetzung von Prolaktin (über D₂-Rezeptoren) hemmt (48). Dopaminantagonisten wie Antipsychotika verursachen somit eine vermehrte Freisetzung von Prolaktin, wenn mehr als 50 % der D₂-Rezeptoren besetzt sind (2, 49). Daher führen insbesondere FGA, Amisulprid und Risperidon, welche ausschließlich oder hauptsächlich über einen D₂-Rezeptor-Antagonismus wirken, zu einem erhöhten Prolaktinspiegel (49).

Obwohl eine Hyperprolaktinämie bereits diagnostiziert wird, „wenn die Prolaktinkonzentration im Serum bei zweimaliger Bestimmung 25 ng/mL übersteigt“ (2), ist bekannt, dass Antipsychotika einen bis zu sechsmal höheren Prolaktinspiegel (d. h. 150 ng/mL) verursachen. Bei Werten über 200 ng/mL sollte allerdings auch ein Prolaktinom als Ursache mittels MRT ausgeschlossen werden (48).

In der Metaanalyse von Montgomery et al. wurde bei 290 von 422 Patienten (68,7 %) eine Hyperprolaktinämie unter antipsychotischer Therapie gefunden, wobei die Mittelwerte bei Frauen (57,9 ng/mL) deutlich höher lagen als bei Männern (33,9 ng/mL) (50). Eine signifikante Korrelation bestand zudem zwischen hoher antipsychotischer Dosis und Prolaktinanstieg, wobei aber nicht alle Antipsychotika eine Hyperprolaktinämie auslösten. Unter Kombinationstherapie konnte jedoch in allen Fällen eine Erhöhung des Prolaktinspiegels festgestellt werden (50).

Die Höhe des Prolaktinanstiegs unter antipsychotischer Therapie unterliegt einer hohen inter- und intraindividuellen Variabilität. Einige Patienten entwickeln trotz niedriger Dosis eine ausgeprägte Hyperprolaktinämie, andere zeigen dagegen keine Veränderung des Prolaktinspiegels selbst unter hoher Dosis des gleichen Antipsychotikums (4). Jüngere Patienten, insbesondere prämenopausale Frauen, haben ein höheres Risiko eine Hyperprolaktinämie zu entwickeln (48, 51).

Einige kleinere Studien zeigen sogar eine Hyperprolaktinämie bei ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie ohne jegliche Antipsychotikatherapie (52, 53). Aber auch in der größeren EUFEST-Studie zeigten 39 % der Antipsychotika-naiven Patienten

eine Hyperprolaktinämie. Hierbei hatten Frauen deutlich höhere Werte mit größerer Streubreite als Männer (54).

Neben FGA, Amisulprid und Risperidon kommt es nach Bostwick et al. auch bei folgenden Antipsychotika zu einer Hyperprolaktinämie (in absteigender Wahrscheinlichkeit): Olanzapin (initial), Quetiapin, Clozapin, Aripiprazol (55). Byerly et al. kamen in ihrem Review über mehr als 60 Studien zu ähnlichen Ergebnissen: Olanzapin verursacht nur transiente und mild erhöhte Prolaktinspiegel, Quetiapin sowie Clozapin verursachen normalerweise keinen Prolaktinanstieg (56). Nur in wenigen Studien wurde eine transiente und milde Hyperprolaktinämie gefunden, die meist asymptomatisch blieb. Risperidon hingegen verursacht ähnlich hohe oder sogar höhere Prolaktinspiegel als FGA (56). Hier scheint es laut Kinon et al. sogar einen linearen Zusammenhang zwischen der Höhe des Prolaktinspiegels und der Dosierung des Antipsychotikums zu geben (57). Auch in der CATIE- und CAFÉ-Studie kam es unter Risperidon-Therapie zu höheren Prolaktinspiegeln als unter Quetiapin oder Olanzapin (1, 21). In der Studie von Kinon et al. konnte sogar gezeigt werden, dass sich der Prolaktinspiegel bei 90 % der Patienten nach Umstellung von FGA oder Risperidon auf Olanzapin innerhalb von zwei bis vier Monaten normalisierte (58).

Auch Aripiprazol scheint Prolaktin-neutral zu sein und soll sogar in Kombination mit anderen Antipsychotika Hyperprolaktinämie und assoziierte Symptome reduzieren (56, 59). Dies konnte neben Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien (60) auch bereits in realitätsnahen Studien wie in The Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) gezeigt werden: Unter den 555 randomisierten Patienten sank der Prolaktinspiegel in der Aripiprazol-Gruppe signifikant stärker im Vergleich zur Gruppe mit Olanzapin und Quetiapin, wobei der Prolaktinspiegel in der Risperidon-Gruppe sogar anstieg (61).

In kleineren Studien wie in der von Shim et al. konnte zudem gezeigt werden, dass der Prolaktinspiegel nach Hinzufügen von Aripiprazol zur bestehenden Therapie mit Risperidon wieder signifikant sank. Dabei normalisierte er sich sogar bei 88,5 % der Patienten innerhalb der Studiendauer von acht Wochen (62). In der Studie von Mir et al. sank nicht nur der Prolaktinspiegel nach Umstellung auf oder Hinzufügung von Aripiprazol, sondern auch die Raten an sexuellen Funktionsstörungen und Zyklusstörungen nahmen ab (63).

Zudem hilft die geringste effektive antipsychotische Dosis dabei, das Risiko einer Hyperprolaktinämie zu reduzieren. Ferner kann zusätzlich ein Dopamin-Agonist wie Bromocriptin oder Cabergolin verabreicht werden, insbesondere bei zu niedrigen Testosteronspiegeln bei Männern (4, 55). Letzteres kann jedoch auch wieder die

antipsychotische Wirkung aufheben und einen Rückfall auslösen bzw. eine Dosiserhöhung notwendig machen. Demzufolge kann dieses Vorgehen bei psychosekranken Patienten nicht ohne Einschränkung empfohlen werden (64).

Wie häufig eine Hyperprolaktinämie klinische Symptome auslöst und ob auch eine asymptomatische Prolaktinerhöhung behandelt werden muss, ist noch nicht abschließend geklärt (64). Bei Letzterem sollten jedoch regelmäßige Kontrollen der Knochendichte aufgrund eines erhöhten Osteopenie- und Osteoporoserisikos erfolgen (49).

Hohe Prolaktinspiegel (zwei- bis viermal so hoch wie der normale Spiegel von 15–25 ng/mL) können in beiden Geschlechtern eine Gynäkomastie und Galaktorrhoe sowie eine Suppression der hypothalamisch-hypophysären-gonadalen Achse mit Hypogonadismus (verminderte Östrogen- und Testosteronproduktion) verursachen, was zu sexuellen Dysfunktionen (betreffend Libido, Erregung und Orgasmus) und bei Frauen auch zu Zyklusanomalien führt (56, 57). Hierbei soll es vor allem bei Einsatz von FGA und Risperidon in 25–60 % der Patienten zu sexuellen Funktionsstörungen kommen (65). Es konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden, dass Antipsychotika, die eine Hyperprolaktinämie verursachen (insbesondere FGA und Risperidon), auch mit Menstruationsstörungen assoziiert sind (55).

Smith et al. stellten fest, dass Frauen bereits unter einer geringeren antipsychotischen Dosis mit einer Erhöhung des Prolaktinspiegels und einer deutlicheren Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse reagieren als Männer. Zudem konnte in dieser Studie bei allen Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der (Chlorpromazin-Äquivalenz-)Dosis der FGA und dem Prolaktinanstieg gefunden werden (66).

Bei den SGA scheint vor allem Risperidon hormonelle Probleme (Zyklusstörungen, Gynäkomastie, Galaktorrhoe) zu verursachen, passend zu einer ausgeprägten Hyperprolaktinämie unter dieser Medikation (67). Auch in der Studie von Knegtering et al. zeigten sich unter Risperidon signifikant mehr sexuelle Funktionsstörungen als unter Quetiapin. Bei Männern fand sich sogar eine positive Korrelation zwischen hohem Prolaktinspiegel und Schweregrad der sexuellen Funktionsstörungen (68).

Auch Wirshing et al. fanden sexuelle Funktionsstörungen in allen drei untersuchten Patientengruppen, wobei diese unter Behandlung mit Clozapin signifikant weniger auftraten als unter Risperidon- und FGA-Therapie (69).

In der Studie von Kinon et al. konnte sogar gezeigt werden, dass sexuelle Funktionsstörungen nach Umstellung von FGA oder Risperidon auf Olanzapin signifikant rückläufig waren (58).

In der naturalistischen Studie von Bobes et al. zeigte sich ein geringeres Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen unter Quetiapin (18,2 %) im Vergleich zu Haloperidol (38,1 %), Olanzapin (35,3 %) oder Risperidon (43,2 %) (65). Anzumerken ist allerdings, dass Quetiapin mit einer mittleren Dosis von 360,5 mg/d im niedrigen Dosisbereich verabreicht wurde, im Gegensatz zu hohen mittleren Dosen von Haloperidol (13,5 mg/d) und Risperidon (5,3 mg/d), und es gab keine Ergebnisse zum Langzeiteinsatz (> 12 Wochen) von Quetiapin (65).

In der zwölfwöchigen Studie von Kelly et al. kam es unter Quetiapin (400 mg/d) zur größten Verbesserung sexueller Funktionsstörungen und auch zu einem niedrigeren Prolaktinspiegel im Vergleich zu Risperidon (4 mg/d) und Fluphenazin (12,5 mg/d). Ein Zusammenhang zwischen Höhe des Prolaktinspiegels und Ausmaß der sexuellen Funktionsstörungen konnte nicht gefunden werden, allerdings war die Studiengröße sehr klein mit nur 27 Patienten (67).

Auch in der STAR-Studie zeigte sich eine Reduktion der sexuellen unerwünschten Wirkungen mit Quetiapin im Vergleich zur Gruppe mit Olanzapin oder Risperidon, wobei mit Aripiprazol eine noch signifikantere Verbesserung erreicht werden konnte (61).

Laux und Dietmaier stellten zusammenfassend fest, dass sexuelle Funktionsstörungen durch eine Prolaktinerhöhung vor allem bei FGA, Amisulprid und Risperidon auftreten können (27).

Diese Ergebnisse konnten auch in den großen naturalistischen Studien wiederholt werden: In der CATIE-Studie zeigte sich Risperidon mit dem höchsten Prolaktinspiegel und der höchsten Rate sexueller Dysfunktionen (13).

In der SOHO-Studie kam es unter Olanzapin, Clozapin und Quetiapin zu geringeren prolaktinergen UAW als unter Risperidon, Amisulprid sowie FGA (19, 41). Nach sechs Monaten war der Unterschied bezüglich sexueller Dysfunktionen von Olanzapin gegenüber Risperidon und FGA bereits signifikant und blieb auch bis zum Studienende nach 36 Monaten signifikant (19, 42). In der erweiterten interkontinentalen (IC-)SOHO-Studie konnten diese Ergebnisse, auch in der Untergruppe der zum ersten Mal antipsychotisch behandelten Patienten, bestätigt werden (70, 71).

In der EUFEST-Studie trat Hyperprolaktinämie in der Amisulprid-Gruppe am häufigsten auf ($p = 0,017$), sexuelle Funktionsstörungen zeigten sich jedoch

gleichermaßen häufig in allen Antipsychotikagruppen (24). In dieser Studie war allerdings ein höherer Prolaktinspiegel, neben höherem Alter und ausgeprägteren psychotischen Symptomen (anhand PANSS), ein Prädiktor für sexuelle Funktionsstörungen bei Männern. Bei den Frauen zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Prolaktinspiegel und Menstruationsstörungen. Diese traten ebenso wie Galaktorrhoe unter Amisulprid im Vergleich zu den anderen Antipsychotika signifikant häufiger auf (72). Insgesamt zeigten sich in der EUFEST-Studie geringere Raten an sexuellen Funktionsstörungen im Vergleich zu anderen Studien. Dies könnte auf eine geringere Sensitivität von erkrankten Patienten mit Schizophrenie für diese UAW hinweisen, was durch die Studie von van Bruggen et al. unterstützt wird: Hier fanden sich unter den antipsychotisch therapierten Patienten mit der ersten Episode einer Schizophrenie annähernd gleichermaßen hohe Raten sexueller Funktionsstörungen wie in der gesunden Kontrollgruppe (73). Mit längerer Krankheitsdauer, und damit auch höherem Alter, nimmt die Rate sexueller Dysfunktionen unter jeglicher Antipsychotikatherapie jedoch stark zu und war in der Studie von Howes höher als bei unmedizierten Patienten, mehr als zweimal so hoch als bei Gesunden und damit ähnlich hoch wie bei Patienten einer Klinik für sexuelle Funktionsstörungen (74).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass diejenigen Antipsychotika, die den Prolaktinspiegel stärker erhöhen, auch zu mehr sexuellen Funktionsstörungen führen. Nach Knegtering et al. lassen sich 43 % dieser Symptome mit diesem Zusammenhang erklären, wobei 27 % direkt mit der Höhe des Prolaktinwerts korrelieren (75).

Eine direkte Korrelation zwischen Zyklusanomalien und Prolaktinspiegel oder Antipsychotikadosis scheint jedoch nicht vorhanden zu sein. Zudem finden sich Hypogonadismus bzw. Hypoöstrogenismus bei Patienten mit Schizophrenie auch unabhängig von antipsychotischer Wirkung und Prolaktinspiegel (64). Die Ursachen hierfür sind bislang nicht abschließend geklärt.

Ferner werden sexuelle Funktionsstörungen, insbesondere verminderte Libido, wohl auch durch depressive Symptome sowie psychosoziale Faktoren beeinflusst (64). In der IC-SOHO-Studie beispielsweise berichteten 37 % der Antipsychotika-naiven Patienten über sexuelle Funktionsstörungen (70).

In einer Studie von Smith, Keane und Murray wurden Patienten unter Antipsychotikatherapie mit einer gesunden Kontrollgruppe sowie Negativkontrollen (Patienten einer Klinik für sexuelle Dysfunktionen) verglichen (76). Hierbei zeigte sich eine mehr als zweimal höhere Rate an sexuellen Dysfunktionen unter Antipsychotikatherapie (45 %) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (17 %) und

damit fast so hoch wie in den Negativkontrollen (61 %). Einzig die Libido war unter Antipsychotikatherapie unverändert im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Hieraus schlossen die Autoren, dass schizophrene Patienten unter antipsychotischer Therapie wieder ein normales sexuelles Interesse erlangen, trotz der Negativsymptomatik und depressiven Symptome der Krankheit (76). Erregungs- und Orgasmusstörungen waren mit autonomen unerwünschten Wirkungen der Antipsychotika, aber auch mit höherem Alter und Depression assoziiert. Hyperprolaktinämie war jedoch unter allen Patienten (34 % der männlichen und 75 % der weiblichen) der Hauptgrund für sexuelle Dysfunktionen (76).

Nach einer Studie von Angermeyer im Jahr 1993 sind sexuelle Funktionsstörungen mit unter 10 % eine der am wenigsten relevanten UAW für Patienten in Bezug auf die Lebensqualität (27). Dabei treten sexuelle Funktionsstörungen bei 30–60 % der Patienten unter Antipsychotikatherapie auf und gehören nach vielen Studien mit zu den häufigsten Gründen warum Medikamente von den Patienten wieder abgesetzt werden (49, 56). Bei Auftreten sexueller Funktionsstörungen sollte daher eine Umstellung auf ein prolaktinsparendes Antipsychotikum erwogen werden.

Viele Betroffene sprechen das Thema sexuelle Funktionsstörungen nicht selbst an, weshalb es wichtig ist, dass die Behandler diese UAW in angemessener Weise abfragen. Knegtering et al. fand heraus, dass mit spezifischer Fragestellung 60 % der Patienten darüber sprachen, im Gegensatz zu nur 10 % der Patienten mit spontaner Nennung solcher Probleme (77). Es erscheint daher sehr wichtig, Patienten vorab ausreichend zu informieren und regelmäßig genauestens nach entsprechenden Beschwerden zu fragen (30). Hierfür eignet sich zum Beispiel der Prolactin-Related Adverse Event Questionnaire (PRAEQ) und der Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ) (67, 78).

Zudem sollte bei Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen der Prolaktinspiegel bestimmt und nach mehreren Wochen wiederholt werden. Dies sollte zur gleichen Tageszeit und insbesondere nüchtern erfolgen (79). Gegebenenfalls sollte dann eine Dosisreduktion oder der Wechsel auf ein Prolaktin-neutrales Antipsychotikum erfolgen, insbesondere auch bei anhaltend hohen Prolaktinwerten > 40 ng/mL über mindestens zwölf Monate ohne klinische Symptome aufgrund des erhöhten Risikos einer Osteoporose (64). Daher sollte unter antipsychotischer Medikation jährlich der Prolaktinspiegel bestimmt werden, unabhängig vom Auftreten assoziierter UAW. Persistieren Hyperprolaktinämie und Hypogonadismus trotz aller Maßnahmen über sechs Monate, sollte die Substitution von Geschlechtshormonen erwogen werden (64).

2.4 Antipsychotische Polypharmazie

Obwohl dies in den Leitlinien oft nicht vorgesehen ist, wird antipsychotische Polypharmazie häufig bei schwierigen Behandlungsfällen in der klinischen Praxis eingesetzt (10–30 % laut Studien), insbesondere bei therapierefraktären Patienten trotz Behandlung mit sehr hohen Antipsychotikadosen (80).

In der Studie von Centorrino et al. war die (Chlorpromazin-Äquivalenz-)Dosis im Median 78 % höher unter antipsychotischer Polypharmazie im Vergleich zur Monotherapie. Damit ging auch eine höhere Rate von UAW einher, insbesondere bei den FGA (81).

Die Wirksamkeit einer antipsychotischen Kombinationstherapie im klinischen Alltag ist wenig durch Studien belegbar, da aufgrund der Vielzahl möglicher Kombinationen eine umfangreiche wissenschaftliche Untersuchung kaum möglich ist.

In einem systematischen Review von Gallego et al. im Jahr 2012 wurden zum ersten Mal die unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter antipsychotischer Polypharmazie zusammengefasst (82). Hierbei zeigte sich, dass anticholinerge Zusatzmedikation, als ein Marker für klinisch relevante EPMS, unter antipsychotischer Polypharmazie zunahm, insbesondere bei längerer Einnahme mehrerer Antipsychotika und bei höheren antipsychotischen Dosen. Ähnliche Beobachtungen wurden in Bezug auf den Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Polypharmazie gemacht. Hier scheint aber die Augmentation mit Aripiprazol den Prolaktinspiegel wieder zu senken und auch die assoziierten UAW zu reduzieren. Daher wird Aripiprazol schon von einigen Autoren als Antipsychotikum der dritten Generation bezeichnet (60). Viele der eingeschlossenen Studien hatten allerdings einen kleinen Stichprobenumfang und keine Kontrollgruppe, was zu fehlerhaften Ergebnissen führen kann, da Patienten unter antipsychotischer Kombinationstherapie meist einen chronischeren Krankheitsverlauf aufweisen und auch erhöhte Risikofaktoren für die Entwicklung von UAW zeigen können (82). Es ist indes möglich, dass in Studien über Zeiträume von mehreren Jahren oben genannte UAW wieder vollständig abklingen oder deren Auftreten durch Dosisreduktion oder sogar Absetzen des Baseline-Antipsychotikums gemildert werden kann. Studien von Suzuki und Essock zeigen bereits, dass die meisten Patienten im Verlauf erfolgreich von antipsychotischer Polypharmazie auf eine Monotherapie umgestellt werden können (83, 84). Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nahmen darunter insgesamt wieder ab, was auch an einer geringeren Gesamt- (Chlorpromazin-Äquivalenz-)Dosis liegen könnte.

Bei unzureichender Wirkung nach Umstellung von Kombinations- auf Monotherapie sollte daher zunächst ein Wechsel des Antipsychotikums in Erwägung gezogen werden, bevor wieder auf die ursprüngliche Kombinationstherapie umgestellt wird, um die unerwünschten Wirkungen möglichst gering zu halten. Hier scheinen sich Olanzapin und Clozapin anzubieten, welche in vielen Studien geringe Raten an EPMS und sexuellen Dysfunktionen bei hoher Effektivität (geringerer CGI, geringere Absetzraten) zeigen (85). Allerdings verursachen beide Medikamente auch eine Gewichtszunahme und bei Clozapin muss eine mögliche Agranulozytose beachtet werden, weshalb es laut Leitlinien nur als Reserveantipsychotikum zählt (25).

In einer Auswertung der SOHO-Studie zeigte sich bereits, dass innerhalb des Studienzeitraums von zwölf Monaten 66,8 % der Patienten mit Olanzapin bei einer Monotherapie blieben und von anfänglicher Olanzapin-Polypharmazie schneller auf Olanzapin-Monotherapie umgestellt werden konnten im Vergleich zu Risperidon, Amisulprid und Quetiapin (86).

3. Material und Methoden

Die nicht-interventionelle, naturalistische Beobachtungsstudie zum Thema Verträglichkeit von Antipsychotika wurde parallel in der Rheinhessen-Fachklinik Alzey und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Für diese Studie aus dem Bereich der Therapie-Begleitforschung sollten innerhalb des Rekrutierungszeitraums von sechs Monaten (Mai bis Oktober 2012) alle mit hochpotenten konventionellen Antipsychotika (Benperidol, Flupentixol, Fluphenazin, Haloperidol, Perazin, Zuclopentixol) als auch neueren SGA (Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon) stationär behandelten Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren maximal zwei Wochen vor ihrer Entlassung aus der Klinik eingeschlossen werden.

Ausschlusskriterien waren ein Alter über 65 Jahre, eine Behandlung ausschließlich mit niederpotenten Antipsychotika und eine abgelehnte Einwilligung der Patienten bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter für diese Studie.

Zusätzlich erfolgte eine, in der Regel ambulante, Verlaufsuntersuchung nach sechs Monaten für die im Zulassungsbereich behandelten Patienten (sog. On-Label-Use). Dabei wurden die gleichen Daten wie zu Studieneintritt erneut erhoben.

Neben sozio-demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Wohnsituation, Arbeitssituation, Familienstand, Wohnort) wurden erkrankungsrelevante Daten wie die Haupt- und Nebendiagnosen nach ICD-10, ambulante und stationäre Vorbehandlungen, die antipsychotische Vormedikation (Substanz, Dosis, Zeitraum, Verträglichkeit), das Jahr der Erstdiagnose und die aktuelle Medikation (Substanz, Dosis, Medikamentenspiegel und Serumkonzentration der Antipsychotika) erfasst.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden standardisiert anhand einer Kurzversion der UKU Side Effects Rating Scale (87) mit subjektiven Schweregraden von leicht bis mittel und schwer erfasst. Aufgrund der klinischen Relevanz wurde hierbei besonders auf extrapyramidal-motorische Symptome (Dystonie, Rigidität, Hypokinese, Akinese, Tremor, Akathisie) und prolaktinerge unerwünschte Wirkungen wie sexuelle Dysfunktionen (Libidoverlust, vaginale Veränderungen, erektile Dysfunktion), Gynäkomastie, Galaktorrhoe und Menstruationsstörungen geachtet. Der Zusammenhang der UAW mit der antipsychotischen Medikation wurde in den Kategorien wahrscheinlich, möglich oder unwahrscheinlich beurteilt.

Ergänzend wurden die zur Therapieverlaufskontrolle routinemäßig erhobenen Gesundheitsdaten einbezogen. Dazu gehören Laborwerte (Blutbild, Leberwerte, Nüchtern-Blutzucker, Blutfettwerte, Prolaktinspiegel), der Body-Mass-Index, ein 12-Kanal-EKG, ein Drogenscreening (Drogenschnelltest im Urin) und der psychische Befund. Dieser wurde anhand der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) erfasst, einem Standardinstrument zur Evaluation des Therapieerfolgs von Antipsychotika in klinischen Studien, welches 18 Symptomgruppen (Items) umfasst. Die Schweregrade der Symptome werden aufgrund ihrer Intensität und/oder Häufigkeit von 1 (= nicht vorhanden) bis 7 (= extrem stark) Punkten bewertet. Die aufsummierten Bewertungspunkte der 18 Items werden zu einem Gesamtscore zusammengefasst (88, 89). Der Schweregrad der Krankheit wurde anhand der Clinical Global Impression Scale (CGI) und das Funktionsniveau mit der Global Assessment of Functioning Scale (GAF) beurteilt (90, 91). Neben einem Fragebogen zur Lebensqualität (Q-LES-Q-18) wurde auch der Client Satisfaction Questionnaire (CSQ-8C) zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit eingesetzt (92, 93). (s. Anhang)

Alle diese Parameter sollen dabei helfen, einen möglichen Zusammenhang zwischen Medikamenten- und Prolaktinspiegeln und entsprechenden unerwünschten Wirkungen festzustellen, sowie eine Differenzierung dieser UAW im Hinblick auf verschiedene Einflussvariablen zu ermöglichen. Sekundär können diese UAW zu einer eingeschränkten Lebensqualität der Patienten führen, sodass der Therapieerfolg durch eine verminderte Therapietreue (Compliance) gefährdet sein kann.

Um einem Bias vorzubeugen wurde im Vorhinein der Studie ein Rater-Training von allen fünf Untersuchern absolviert um eine gute Interrater-Reliabilität zu gewährleisten.

Die Studie wurde von dem Verein zur Unterstützung Gemeindenaher Psychiatrie in Rheinland-Pfalz e.V. unter Beteiligung von Ministerium für Soziales, Arbeit, Gesundheit und Demographie (MSAGD) Rheinland-Pfalz und des Landeskrankenhauses (AöR) finanziert. Insbesondere wurden keine Gelder von Pharmafirmen eingesetzt, um die Neutralität der Studie zu gewährleisten.

Die statistische Auswertung der anonymisierten Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 22 und Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

Es wurde ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt: Das Ergebnis wird bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ als signifikant bezeichnet.

Mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde die statistische Signifikanz von Zusammenhängen zwischen zwei kategorialen Variablen überprüft. Aufgrund der oft kleinen Stichprobe wurden (ab einer erwarteten Häufigkeit kleiner 5 pro Zelle) auch exakte Tests durchgeführt. Hierbei wurden der exakte Chi-Quadrat-Test sowie der exakte Test nach Fisher bei 2*2-Tabellen, bzw. nach Freeman-Hallman bei größeren Tabellen, verwendet.

In Kreuztabellen wurden die Spaltenanteile zusätzlich mittels z-Test verglichen. Hierbei werden sich signifikant ($p \leq 0,05$) unterscheidende Spalten durch unterschiedliche tiefgestellte Buchstaben markiert. Bei Mehrfachvergleichen wurden aufgrund höherer Anforderungen an die Signifikanztestung die p-Werte durch die Bonferroni-Methode angepasst.

Intervallskalierte Daten wurden mittels t-test auf Signifikanz geprüft und die Zusammenhangsmaße der Mittelwertunterschiede mittels Eta untersucht. Dabei gibt Eta^2 den Anteil der Varianz der abhängigen Variablen an, der durch die unabhängige Variable erklärt wird. Der Zusammenhang zwischen zwei metrischen Daten wurde mittels der bivariaten Korrelation untersucht.

Die Prolaktinwerte wurden, um eine annähernde Normalverteilung zu erhalten, zur Basis 10 logarithmiert und dann durch die univariate (ein- und multifaktorielle) Varianzanalyse (ANOVA) verglichen. Für multiple Gruppen wurden Post-Hoc-Mehrfachvergleiche mittels des Bonferroni-Tests eingesetzt, mit welchem für alle Kombinationen von Vergleichspaaren die Mittelwertdifferenzen auf Signifikanz geprüft werden. Zusätzlich wurden Konfidenzintervalle für die Mittelwerte berechnet, wobei der wahre Wert in 95 % der Fälle zwischen der oberen und unteren Intervallgrenze liegt.

Die Verteilung der Prolaktinwerte wurde durch Boxplot-Diagramme dargestellt. Dabei umfasst eine Box die mittleren 50 % der Daten und wird durch das obere und untere Quartil begrenzt, wobei der Median mittels eines Strichs markiert wird. Die Antennen reichen bis zu den Werten innerhalb des eineinhalbfachen Interquartilsabstands (Boxlänge). Ausreißer bis zu drei Boxlängen jenseits der Box werden durch Kreise, und extreme Ausreißer von über drei Boxlängen jenseits der Box durch Sterne gekennzeichnet.

Fehlende Daten wurden in der Studiauswertung nicht berücksichtigt. Dies galt ebenfalls für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie (loss to follow-up).

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Studiendaten

Im Studienzeitraum von Mai bis Dezember 2012 wurden alle Patienten in stationärer Behandlung und mit antipsychotischer Therapie an den beiden Studienzentren gescreent. Es konnten 311 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, 212 Patienten der Rheinessen-Fachklinik Alzey und 99 Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz. Gründe für die Nichtteilnahme waren das Überschreiten der Altersgrenze oder ausschließliche Medikation mit niederpotenten Antipsychotika, sowie die patientenseitige Ablehnung der Teilnahme an der Studie.

Zur Nachbeobachtung sechs Monate später konnten 92 der initial 213 On-Label-behandelten Patienten (43,2 %) rekrutiert werden. Gründe für die fehlende Teilnahme an diesem Follow-up an der Universitätsmedizin Mainz waren beispielsweise eine Ablehnung erneuter Untersuchungen (23x), Nichterscheinen (7x), fehlende Erreichbarkeit (10x), erneute stationäre Aufnahme (2x) oder Tod (1x). Bei 78 Patienten waren die Gründe unbekannt. (Abb. 1)

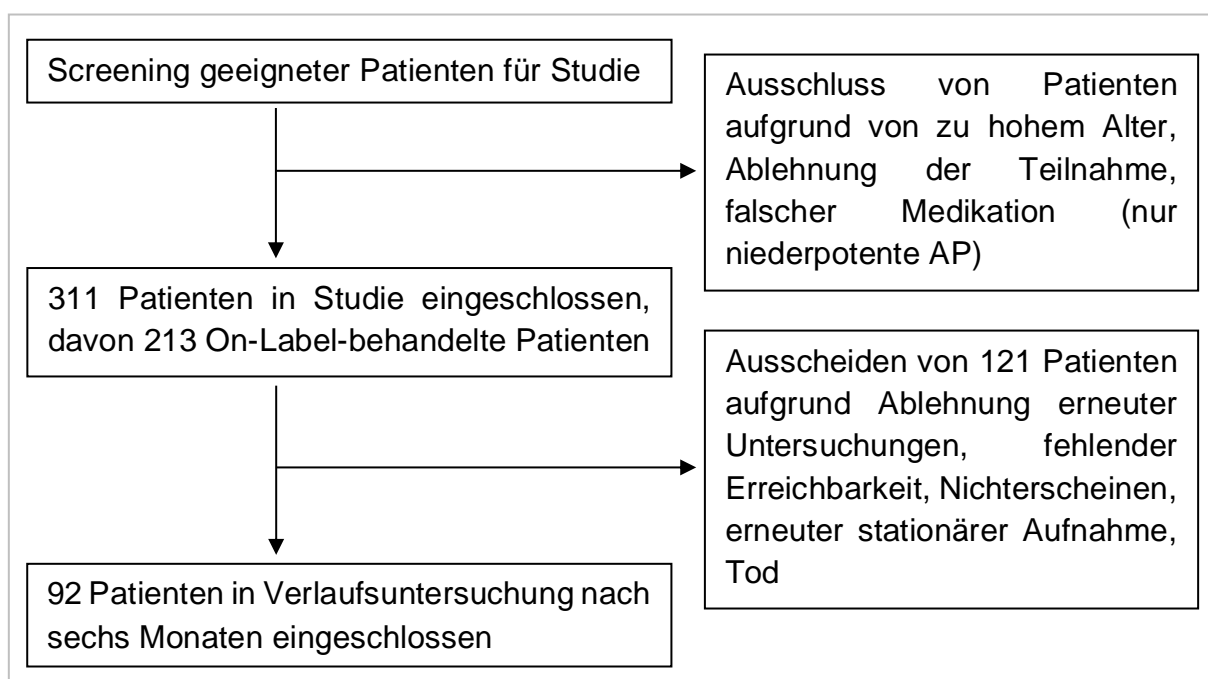


Abbildung 1: Flussdiagramm zum Studienein- und -ausschluss

Von den 311 eingeschlossenen Patienten waren 150 weiblich (48,2 %) und 161 männlich (51,8 %). Das mittlere Alter betrug 41,9 Jahre, wobei 182 Patienten (58,5 %) über 40 Jahre alt waren. Frauen waren im Mittel 2,8 Jahre älter als Männer (43,3 vs. 40,5 Jahre). Obwohl dieser Unterschied signifikant war ($p = 0,03$), erklärte das

Geschlecht nur 1,5 % der (Alters-)Varianz, d. h. die (Alters-)Varianzen zwischen den Geschlechtern waren (nahezu) gleich.

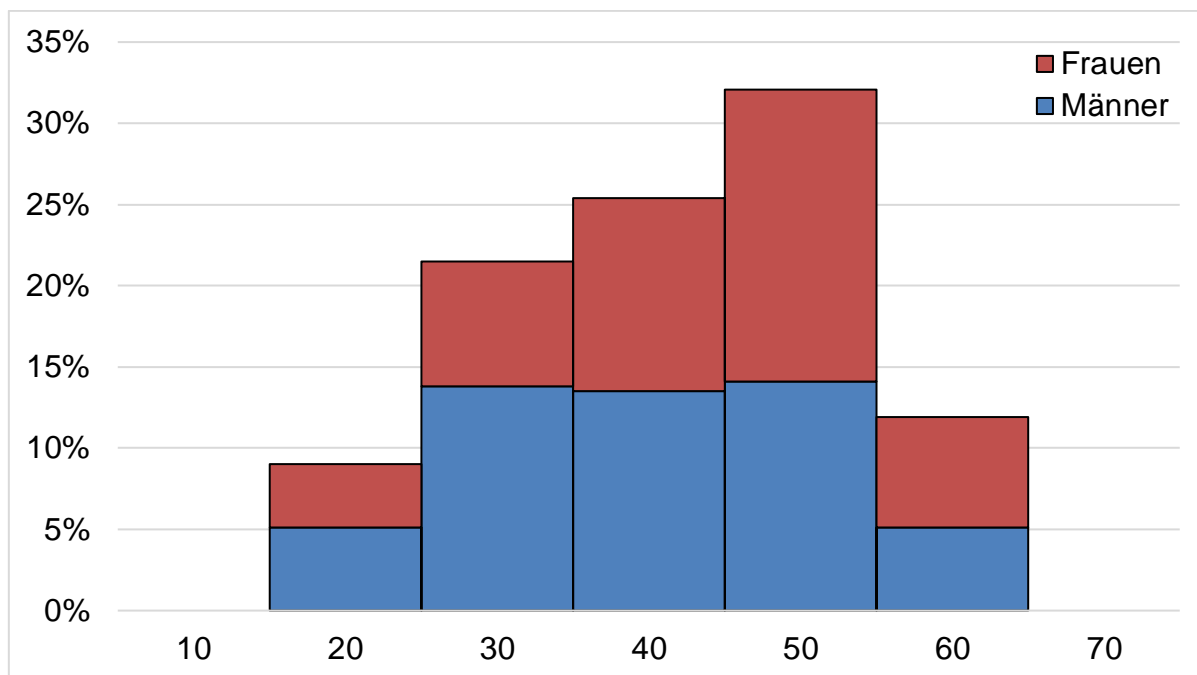


Abbildung 2: Histogramm der Altersverteilung, in % der Gesamtstudienpopulation (n = 311), Säulen gestapelt nach Männern und Frauen

Das Jahr der Erstdiagnose war im Mittel 2001, was einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von elf Jahren entspricht (Daten für sieben Patienten fehlend). Von den gültigen Daten lag die Erstdiagnose für 118 Patienten (38,8 %) weniger als fünf Jahre zurück. Die Aufenthaltsdauer in der Klinik betrug im Mittel 47 Tage. Es war im Mittel bereits die achte stationäre Aufnahme für die Patienten (Daten fehlend für 44 Patienten), nur bei sieben Patienten (2,6 %) war es der erste stationäre Aufenthalt.

Die Patienten hatten durchschnittlich bereits drei verschiedene Antipsychotika verschrieben bekommen (Daten für 74 Patienten fehlend), nur 26 von ihnen (11 %) erhielten erstmals ein Antipsychotikum.

Die Verteilung der psychiatrischen Diagnosen war vielfältig. (Abb. 3) Der Großteil fiel auf die Krankheitsgruppen Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (57,8 %) sowie affektive Störungen (30,2 %). Darunter waren die häufigsten Kategorien Schizophrenie (F20) mit 143 Patienten (46,0 %) sowie bipolare affektive Störung (F31) und rezidivierende depressive Störung (F33) mit je 37 Patienten (11,9 %).

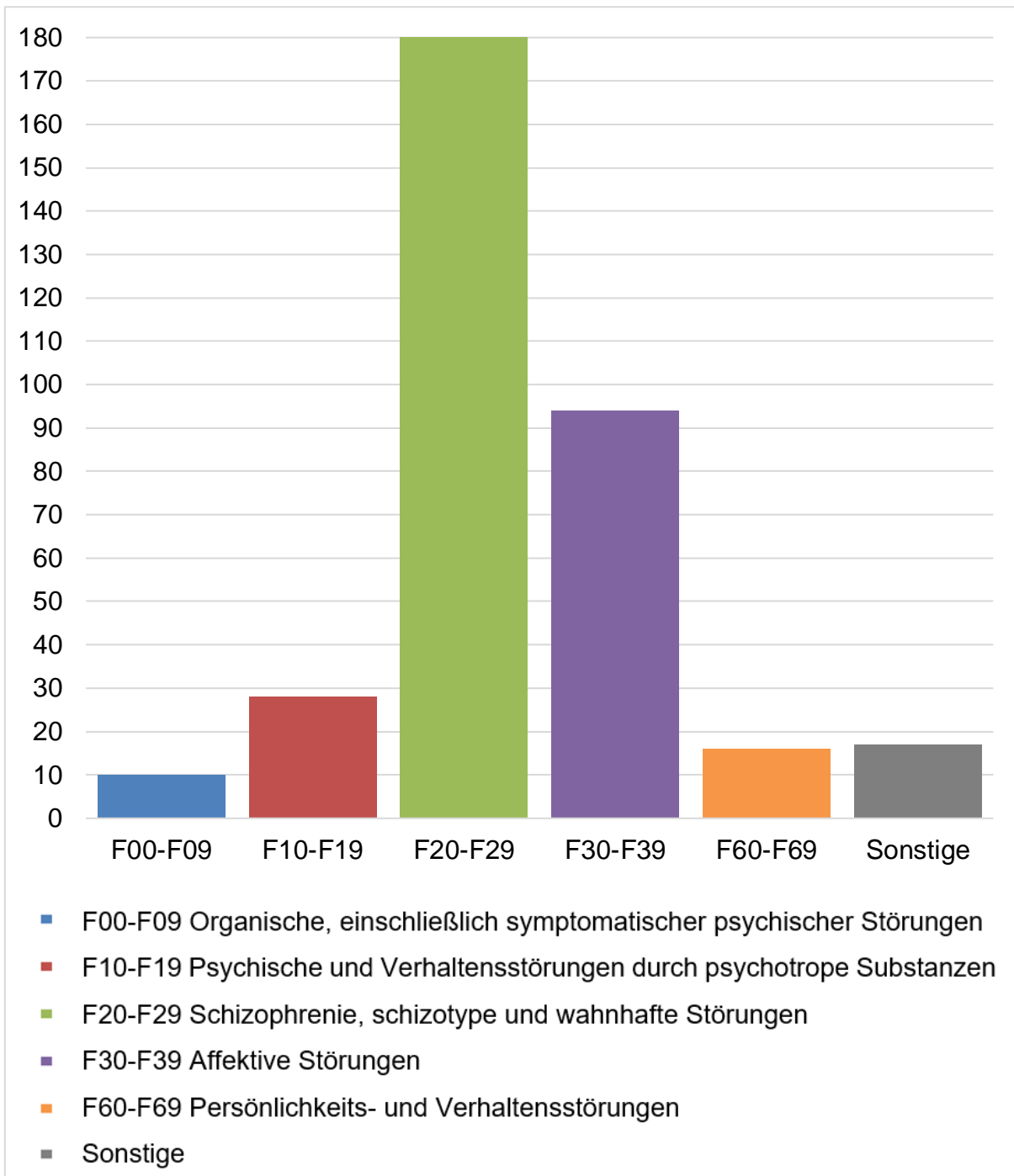


Abbildung 3: Psychiatrische Diagnosen nach ICD-10 (Mehrfachdiagnosen möglich)

Der Großteil der Patienten wurde mit den sogenannten Atypika (SGA) behandelt. Hierbei wurden Quetiapin (n = 120), Olanzapin (n = 72) und Risperidon (n = 81) insgesamt am meisten angewendet. Aripiprazol (n = 52) und Clozapin (n = 27) wurden deutlich seltener, Amisulprid (n = 11) und Ziprasidon (n = 7) kaum eingesetzt. Konventionelle Antipsychotika (FGA) wurden bei 23 der 311 Patienten (7,4 %) verwendet, am häufigsten war darunter Haloperidol vertreten (n = 13). (Tabelle 1) Für die folgenden Analysen sind bei Erwähnung der Substanznamen immer auch die retard- und Depot-Formen eingeschlossen.

Tabelle 1: Verteilung der Antipsychotika (AP) für Mono- und Kombinationstherapie. Zur besseren Übersicht sind konventionelle AP grau hinterlegt und die am häufigsten verwendeten AP **fett** markiert.

	Monotherapie		Kombinationstherapie			
	Häufigkeit	%	1. (Haupt-)AP	2./ 3. AP	gesamt	
			Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit	%
Amisulprid	5	2,2	1	5	6	3,6
Aripiprazol	18	7,8	14	20	34	20,6
Benperidol	2	0,9	0	0	0	0
Clozapin	12	5,2	12	3	15	9,1
Flupentixol	0	0	0	4	4	2,4
Flupentixol Depot	3	1,3	0	1	1	0,6
Fluphenazin Depot	0	0	0	1	1	0,6
Haloperidol	2	0,9	2	6	8	4,8
Haloperidol Depot	1	0,4	0	2	2	1,2
Olanzapin	56	24,2	8	8	16	9,7
Perazin	0	0	0	1	1	0,6
Quetiapin	70	30,3	18	10	28	17,0
Quetiapin retard	16	6,9	3	3	6	3,6
Risperidon	38	16,5	17	8	25	15,2
Risperidon Depot	4	1,7	4	10	14	8,5
Ziprasidon	4	1,7	0	3	3	1,8
Zuclopenthixol	0	0	1	0	1	0,6
Gesamt	231	100,0	80	85	165	100,0

4.1.1 Studiendaten unter antipsychotischer Monotherapie

Mit nur einem Antipsychotikum wurden 231 von 311 Patienten (74,3 %) behandelt, davon 64,1 % On-Label und 35,9 % Off-Label.

Es wurden 184 Patienten mit Quetiapin (37,2 %), Olanzapin (24,2 %) oder Risperidon (18,2 %) behandelt. Andere SGA wie Aripiprazol (7,8 %), Clozapin (5,2 %), Amisulprid (2,2 %) und Ziprasidon (1,7 %) wurden seltener eingesetzt. Acht Personen (3,5 %) erhielten eine Monotherapie mit konventionellen Antipsychotika (Benperidol, Flupentixol, Fluphenazin, Haloperidol, Perazin, Zuclopenthixol). (Tab. 1)

Es zeigte sich kein Unterschied in der Zusammensetzung der Antipsychotikagruppen bezüglich Alter ($p = 0,522$), Geschlecht ($p = 0,160$), BRPS-Gesamtscore ($p = 0,054$) oder Zusatzmedikation (Anticholinergika $p = 0,107$, Stimmungsstabilisatoren $p = 0,125$, niederpotente Antipsychotika $p = 0,450$). (Tab. 2)

Tabelle 2: Charakteristika der Kohorte unter antipsychotischer Monotherapie. Unterschiedliche tiefgestellte Buchstaben markieren sich auf 5%-Niveau signifikant unterscheidende Spalten.

		Q U E T I A P P I N	O L A N Z A P P I N	R I S P E R I D O N	A R I P I P R A Z O L	C L O Z A P I N	A M I S U L P R I D	Z I P R A S I D O N	F G A
		n = 86	n = 56	n = 42	n = 18	n = 12	n = 5	n = 4	n = 8
Alter, Jahre (y), Mittelwert (± SD)		40,2 (± 12,5)	47,4 (± 12,4)	40,6 (± 11,1)	44,5 (± 10,6)	47,9 (± 10)	43,0 (± 12,5)	43,1 (± 11,6)	43,2 (± 14)
Geschlecht, % männlich		40,7	60,7	50,0	50,0	75,0	60,0	50,0	75,0
Krankheitsdauer (y), Mittelwert (± SD)		7,0 _a (± 8,3)	8,9 (± 9,5)	8,0 (± 8,9)	10,9 (± 12,2)	15,8 (± 10,3)	10,6 (± 9,4)	13,0 (± 8,9)	18,1 _b (± 13,6)
Stat. Aufenthalte, Mittelwert (± SD)		5,4 _{a,c} (± 7,4)	4,6 _a (± 5,4)	5,9 _{a,c} (± 7,7)	5,5 _{a,c} (± 5,1)	6,3 _{a,c} (± 5,5)	4,3 _{a,c} (± 1,0)	17,5 _{b,c} (± 10,4)	20,8 _b (± 19,1)
Anzahl bisheriger AP, Mittelwert (± SD)		1,7 _a (± 1,8)	2,2 _{a,c,d} (± 1,5)	2,4 _{a,d} (± 1,5)	4,1 _d (± 3,7)	5,1 _{b,c,d} (± 2,2)	3,6 (± 2,2)	7,3 _{c,d} (± 2,5)	5,9 _{b,c,d} (± 3,6)
BPRS, Mittelwert (± SD)		38,6 (± 8,5)	39,3 (± 9,3)	38,7 (± 8,3)	40,9 (± 12,3)	44,5 (± 10,9)	41,5 (± 3,1)	44,0 (± 7,8)	48,9 (± 12,4)
CGI, Mittelwert (± SD)		3,9 (± 0,7)	3,8 _a (± 0,8)	3,8 _a (± 1,0)	3,9 (± 0,9)	4,2 (± 0,7)	3,2 _a (± 0,8)	4,3 (± 1,0)	4,8 _b (± 0,5)
GAF, Mittelwert (± SD)		55,6 _a (± 10,2)	55,2 _a (± 11,4)	56,6 _a (± 12,5)	54,2 _a (± 12,7)	45,4 (± 11,6)	60,8 _a (± 6,9)	56,3 (± 11,9)	37,9 _b (± 13,4)
Aufenthaltsdauer, Mittelwert (± SD)		54,2 _a (± 35,2)	41,3 (± 29,9)	35,2 _b (± 26,4)	36,9 (± 23,9)	65,7 (± 33,7)	26,4 (± 15,6)	59,0 (± 30,7)	52,3 (± 49,5)
On-Label, %		68,6	58,9	66,7	61,1	83,3	40,0	0	62,5
F20–F29, %		11,6 _a	50,0 _{b, c, f}	71,4 _{b, d, f}	61,1 _{b, c, d, f}	100 _{b, c, d, e}	40,0	75,0 _{b, c, d, e, f}	75,0 _{b, c, d, e, f}
Z U S A T Z M E D I K A T I O N	Anticholinergika, %	2,3	0	2,4	0	0	20,0	0	0
	Antidepressiva, %	59,3 _a	30,4 _b	33,3	38,9	25,0	20,0	25,0	12,5
	Benzodiazepine, %	2,3 _a	8,9	19,0 _b	27,8 _b	8,3	20,0	0	25,0
	Stimmungs- stabilisatoren, %	16,3	28,6	14,3	27,8	25,0	0	75,0	62,5
	Niederpotente Antipsychotika, %	25,6	21,4	19,0	22,2	25,0	0	0	50,0

Bezüglich der anderen Confounder zeigten sich teilweise deutliche Trendunterschiede, bei direkten Vergleichen zwischen den einzelnen Gruppen ergaben sich zudem eindeutige Signifikanzunterschiede (Tab. 2):

Die Krankheitsdauer war unter FGA signifikant höher als unter Quetiapin ($p = 0,043$). Die Zahl der stationären Aufenthalte war unter FGA signifikant höher im Vergleich zu fast allen SGA ($p \leq 0,001$), lediglich gegenüber Ziprasidon ergab sich kein Unterschied ($p = 1,0$). Für Ziprasidon zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Olanzapin ($p = 0,034$).

Die Zahl bisheriger Antipsychotika war unter Olanzapin signifikant niedriger als unter FGA oder Clozapin ($p \leq 0,001$), unter Quetiapin sowie Risperidon signifikant niedriger als unter FGA oder Clozapin oder Ziprasidon ($p \leq 0,001$), und unter Quetiapin signifikant niedriger als unter Aripiprazol ($p = 0,003$).

Bezüglich des GAF-Scores zeigten sich signifikante Unterschiede für FGA im Vergleich zu Amisulprid ($p = 0,013$) und Aripiprazol ($p = 0,023$), im Vergleich zu Olanzapin, Quetiapin und Risperidon war der Unterschied sogar hochsignifikant ($p \leq 0,001$). Auch der CGI-Score war unter FGA signifikant höher als unter Amisulprid ($p = 0,016$), Olanzapin ($p = 0,034$) und Risperidon ($p = 0,033$).

Signifikante Unterschiede ($p = 0,049$) fanden sich bezüglich der Aufenthaltsdauer zwischen Quetiapin (54,2 d) und Risperidon (35,2 d).

Alle Patienten unter Clozapin-Monotherapie hatten eine Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis. Mit Quetiapin wurden signifikant ($p \leq 0,001$) weniger dieser Patienten behandelt als mit anderen Antipsychotika (außer Ziprasidon). Mit Risperidon wurden signifikant mehr Patienten dieser Krankheitsgruppe behandelt als mit Olanzapin ($p = 0,023$).

Dabei war die Rate der On-Label behandelten Patienten unter den Antipsychotika nicht signifikant verschieden ($p = 0,103$).

Unter Quetiapin zeigte sich eine signifikant höhere Zahl von augmentierten Antidepressiva als unter Olanzapin ($p = 0,004$), und eine signifikant niedrigere Anzahl von zugegebenen Benzodiazepinen als unter Aripiprazol oder Risperidon ($p = 0,011$).

4.1.2 Studiendaten unter antipsychotischer Kombinationstherapie

Insgesamt erhielten 80 von 311 Patienten eine Kombinationstherapie (25,7 %), darunter waren fünf Patienten (1,6 %) mit drei Antipsychotika.

Die Therapien mit Risperidon (23,7 %), Aripiprazol (20,6 %) und Quetiapin (20,6 %) waren am häufigsten. Clozapin (9,1 %) und Olanzapin (9,7 %) wurden seltener

eingesetzt. 15 Patienten erhielten ein oder mehrere FGA, insbesondere als Zweit- bzw. Dritt-Antipsychotikum. (Tab. 1)

In der Kombinationstherapie wurde die Medikamentenpaarung aus Aripiprazol und Quetiapin am häufigsten eingesetzt (15 %). Risperidon wurde besonders häufig mit Risperidon Depot augmentiert oder vice versa (10 %). Alle anderen Kombinationen kamen mit unter 10 % seltener vor. (Anhang: Abb. 11)

Tabelle 3: Charakteristika der Kohorte unter antipsychotischer Mono- und Kombinationstherapie. N = 311, wenn nicht anders deklariert.

	Monotherapie	Kombinations- therapie	p-Wert
Alter, Jahre (y), Mittelwert (\pm SD)	41,8 (\pm 12)	42,1 (\pm 10,3)	0,823
Geschlecht, % männlich	51,5	52,5	0,897
Krankheitsdauer (y), Mittelwert (\pm SD), n = 304	9,1 (\pm 9,6)	14,9 (\pm 10,7)	< 0,001
Stationäre Aufenthalte, Mittelwert (\pm SD) n = 267	6,2 (\pm 8,2)	11,1 (\pm 11,3)	< 0,001
Anzahl bisheriger AP, Mittelwert (\pm SD), n = 237	2,6 (\pm 2,4)	4,5 (\pm 2,9)	< 0,001
BPRS, Mittelwert (\pm SD), n = 307	39,8 (\pm 9,4)	44,7 (\pm 8,5)	< 0,001
CGI, Mittelwert (\pm SD), n = 310	3,9 (\pm 0,8)	4,3 (\pm 0,7)	< 0,001
GAF, Mittelwert (\pm SD), n = 307	54,5 (\pm 11,8)	49,6 (\pm 10,5)	0,001
Aufenthaltsdauer, Mittelwert (\pm SD)	46,3 (\pm 32,8)	47,6 (\pm 39,2)	0,772
On-Label, %	64,1	81,3	0,005
Hauptdiagnose F20–F29, %	44,2	81,3	< 0,001
FGA, %	3,5	18,8	< 0,001
Anticholinergika, %	1,7	5,0	0,211
Antidepressiva, %	41,1	20,0	0,001
Anxiolytika, %	10,4	8,8	0,829
Stimmungsstabilisatoren, %	22,5	17,5	0,428
Niederpotente Neuroleptika, %	22,9	27,5	0,449

Zwischen Mono- und Kombinationstherapie zeigte sich kein Unterschied in der Zusammensetzung der Gruppen bezüglich möglicher Confounder wie Alter, stationärer Aufenthaltsdauer, Geschlecht oder Zusatzmedikation (Anticholinergika, Anxiolytika, Stimmungsstabilisatoren, niederpotente Neuroleptika). (Tabelle 3)

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$) bezüglich der Krankheitsdauer, Anzahl stationärer Aufenthalte, Anzahl bisheriger verabreichter Antipsychotika und

Schwere der Krankheit mittels BPRS, CGI und GAF. Damit konnten jeweils 3,5–6,2 % der Varianz erklärt werden, wobei einzig die Anzahl bisheriger Antipsychotika deutlich mehr, nämlich 9,6 % der Varianz, erklärte. Diese Zusammenhänge blieben auch nach Einbeziehen der Krankheitsdauer als Kontrollvariable gleich.

Auch der Einsatz von FGA und Antidepressiva war signifikant verschieden zwischen Mono- und Kombinationstherapie ($p \leq 0,001$). Dieser Effekt verstärkte sich unter Einbeziehen der Krankheitsdauer, der Zusammenhang zwischen den Variablen war jedoch nur schwach (Zusammenhangsmaße 0,25 bzw. 0,19).

Im Vergleich zwischen Mono- und Kombinationstherapie zeigten sich für Quetiapin deutlich höhere Dosen unter Polypharmazie. Bei den anderen Antipsychotika fand sich kaum ein Unterschied. (Tabelle 4)

Tabelle 4: Dosis der Antipsychotika unter Monotherapie sowie unter Kombinationstherapie zum Startpunkt (U1) und der Verlaufsuntersuchung nach sechs Monaten (U2).

<u>Monotherapie</u>	U1 Monotherapie		U2 Monotherapie	
	Anzahl Patienten	Dosis, mg/d Mittelwert (range)	Anzahl Patienten	Dosis, mg/d Mittelwert (range)
Amisulprid	5	500 (50–1000)	0	–
Aripiprazol	18	18 (5–30)	5	20 (10–30)
Clozapin	12	445 (250–650)	7	307 (100–500)
Olanzapin	55	18 (5–30)	15	15 (5–25)
Quetiapin	85	360 (25–1000)	28	300 (50–800)
Risperidon	38	4 (1–10)	7	4 (2–7)
Ziprasidon	4	112 (50–240)	0	–
Haloperidol	2	8 (6–10)	1	6
<u>Kombinations- therapie</u>	U1 Kombinationstherapie		U2 Kombinationstherapie	
	Anzahl Patienten	Dosis, mg/d Mittelwert (range)	Anzahl Patienten	Dosis, mg/d Mittelwert (range)
Amisulprid	6	425 (150–800)	2	500 (400–600)
Aripiprazol	34	18 (1–30)	10	15 (10–30)
Clozapin	15	390 (200–700)	3	300 (250–350)
Olanzapin	16	23 (10–40)	5	19 (8–30)
Quetiapin	34	647 (100–1500)	6	700 (400–1200)
Risperidon	25	4 (2–8)	2	3,5 (2–5)
Ziprasidon	3	173 (160–200)	1	160
Haloperidol	8	7 (5–13)	1	4

4.1.3 Studiendaten in der Verlaufsuntersuchung

Die Verlaufsuntersuchungen (U2) der On-Label behandelten Patienten fanden nach etwa sechs Monaten statt (Mittelwert 6,4 Monate). Hierbei konnten 92 von 213 Patienten (43,2 %) rekrutiert werden.

Die antipsychotische Dosis war zu Beginn (meist) etwas höher als zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung, sowohl unter Monotherapie als auch unter Kombinationstherapie. (Tabelle 4)

Zwischen Startzeitpunkt (U1) und Follow-up (U2) fand sich kein Unterschied bezüglich GAF, Einsatz von Polypharmazie, FGA und Zusatzmedikation. Einzig die Scores im BPRS und CGI waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung signifikant ($p < 0,001$) schlechter. (Tabelle 5)

Tabelle 5: On-Label behandelte Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (U1) und der Nachbeobachtung (U2). n = 213 (U1) bzw. n = 92 (U2), wenn nicht anders deklariert.

	U1	U2	p-Wert
BPRS, Mittelwert (\pm SD), n = 90	40,9 (\pm 8,4)	45,9 (\pm 14,9)	< 0,001
CGI, Mittelwert (\pm SD), n = 73	4,1 (\pm 0,8)	4,6 (\pm 0,9)	< 0,001
GAF, Mittelwert (\pm SD), n = 89	52,7 (\pm 10,4)	52,2 (\pm 14,9)	0,681
Monotherapie, %	69,5	71,7	0,693
FGA, %	3,8	3,3	0,831
Anticholinergika, %	3,8	2,2	0,476
Antidepressiva, %	31,9	40,2	0,162
Benzodiazepine, %	9,9	6,5	0,346
Stimmungsstabilisatoren, %	18,8	22,8	0,417
Niederpotente Neuroleptika, %	24,9	21,7	0,555

Diese Ergebnisse blieben gleich in der Subanalyse derjenigen Patienten, die das gleiche Antipsychotikum bei der Follow-up-Untersuchung erhielten (n = 66).

Bei 53 Patienten (57,6 %) unter Monotherapie fand zwischen U1 und U2 kein Wechsel des Antipsychotikums statt. Analog verhielt es sich bei 13 Patienten (14,1 %) unter Kombinationstherapie.

Die restlichen 26 Patienten (28,3 %) wurden auf eine andere antipsychotische Therapie umgestellt: Acht Patienten (8,7 %) hatten ihre Medikation auf eigenen Wunsch komplett abgesetzt. Vier Patienten (4,3 %) erhielten ein anderes Antipsychotikum in Monotherapie, bei zwei Patienten (2,2 %) wurde eine vollständig

andere Kombination von Antipsychotika als zu Beginn der Therapie eingesetzt. Drei Patienten (3,3 %) wurden durch Augmentation mit einem weiteren Antipsychotikum von einer Monotherapie auf eine Kombinationstherapie umgestellt. Bei neun Patienten (9,8 %) konnte von einer Kombinationstherapie auf eine antipsychotische Monotherapie umgestellt werden.

Gründe für die Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum waren der Patientenwunsch oder eine unzureichende Wirkung (je 34,6 %). Bei acht Patienten (30,8 %) wurden die Gründe für den Medikationswechsel nicht erhoben.

Bei Einschluss in die Studie (U1) waren ebenfalls der Patientenwunsch (31,9 %) und eine unzureichende Wirkung (19,9 %) die häufigsten Gründe für ein Absetzen der Medikation. Zudem gaben insgesamt 94 Patienten (30,2 %) an, ihre Vormedikation aufgrund von unerwünschten Wirkungen der Antipsychotika abgesetzt zu haben. Hiervon waren bei 9,6 % der Antipsychotika EPMS die Ursache, bei 1,2 % sexuelle Dysfunktionen. (Anhang: Tabelle 11) Insbesondere bei Risperidon (n = 25) und FGA (n = 29) waren EPMS einer der Hauptabsetzungsgründe (24,0 % bzw. 27,6 %). Unter Aripiprazol wurde bei zwei Patienten EPMS als Absetzgrund genannt. Prolaktinerge unerwünschte Wirkungen als Hauptgrund für den Therapieabbruch wurden nur von zwei Patienten angegeben (je einmal bei Olanzapin und Aripiprazol).

Bei 42 Patienten war der Grund des Therapieabbruchs unbekannt. Bei weiteren 79 Patienten wurde zwar die Vormedikation erfasst, aber der Grund des Absetzens der antipsychotischen Medikation fehlte. 64 Patienten gaben an, zuvor schon einmal eine antipsychotische Medikation erhalten zu haben, jedoch war das genaue Medikament nicht erinnerlich.

Aufgrund der klinischen Relevanz bezieht sich die weitere Auswertung auf antidopaminerge unerwünschte Wirkungen des nigrostriatalen (EPMS) und tuberoinfundibulären Systems (prolaktinerge UAW), jeweils gegliedert in antipsychotische Monotherapie, Kombinationstherapie und Ergebnisse der Verlaufsuntersuchung.

4.2 Extrapyramidal-motorische Störungen

4.2.1 EPMS unter antipsychotischer Monotherapie

Unter antipsychotischer Monotherapie fanden sich bei 55 von 231 Patienten (23,8 %) extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS) wie akute oder tardive Dyskinesie, Parkinson-Syndrom oder motorische Unruhe. Die Angaben von einem Patienten fehlten (0,4 %). Der Zusammenhang mit der Medikation wurde bei zwei Patienten als unwahrscheinlich erachtet, weshalb sich die folgende Auswertung auf 228 Patienten bezieht.

Tabelle 6: Charakteristika der Kohorte unter antipsychotischer Monotherapie bezüglich EPMS.

	Keine EPMS (n = 175)	EPMS (n = 53)	p-Wert
Alter, Jahre (y), Mittelwert (\pm SD)	41,6 (\pm 12,2)	42,4 (\pm 11,7)	0,703
Geschlecht, % männlich	49,7	58,5	0,263
Krankheitsdauer (y), Mittelwert (\pm SD)	8,9 (\pm 9,6)	9,7 (\pm 9,8)	0,615
Stationäre Aufenthalte, Mittelwert (\pm SD)	5,9 (\pm 7,6)	7,6 (\pm 10)	0,231
Anzahl bisheriger AP, Mittelwert (\pm SD)	2,4 (\pm 2,3)	3,2 (\pm 2,7)	0,058
BPRS, Mittelwert (\pm SD)	39,7 (\pm 9,3)	40,0 (\pm 9,9)	0,842
CGI, Mittelwert (\pm SD)	3,9 (\pm 0,8)	3,8 (\pm 0,8)	0,173
GAF, Mittelwert (\pm SD)	53,9 (\pm 11,6)	56,2 (\pm 12,6)	0,237
Aufenthaltsdauer, Mittelwert (\pm SD)	46,6 (\pm 32,5)	46,5 (\pm 34,5)	0,988
On-Label, %	65,7	60,4	0,477
Hauptdiagnose F20–F29, %	42,3	49,1	0,384
FGA, %	2,3	7,5	0,087
Anticholinergika, %	1,1	3,8	0,231
Antidepressiva, %	42,3	39,6	0,753
Anxiolytika, %	6,9	18,9	0,013
Stimmungsstabilisatoren, %	21,1	28,3	0,350
Niederpotente Neuroleptika, %	23,4	22,6	0,905

Auf das Auftreten von EPMS hatten Alter, Geschlecht oder On-/Off-Label-Use keinen signifikanten Einfluss. Auch die Aufenthalts- oder Krankheitsdauer oder der Schweregrad der Krankheit (anhand BPRS, CGI, GAF) hatten keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten von EPMS. Lediglich die Anzahl der bisherig verabreichten Antipsychotika zeigte den Trend, dass Patienten mit EPMS mehr Antipsychotika in der

Vorgeschichte erhielten als Patienten ohne EPMS ($p = 0,058$). Benzodiazepine wurden signifikant häufiger bei Patienten mit EPMS eingesetzt ($p = 0,013$), bei den anderen Zusatzmedikamenten zeigte sich kein signifikanter Unterschied. (Tabelle 6) Extrapyramidal-motorische Störungen traten bei allen Antipsychotika in relevanter Häufigkeit auf (vgl. Tab. 7), jedoch fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Antipsychotika ($p = 0,496$). Es zeigte sich ein Trend ($p = 0,068$), dass EPMS unter FGA häufiger auftraten als unter SGA (50 % vs. 22 %).

Von den EPMS traten am häufigsten Hypokinese (34,3 %), Tremor (20,9 %), Rigor (19,4 %) und Akathisie (19,4 %) auf. Dystonien (3,0 %), Spätdyskinesien (1,5 %) und Akinese (1,5 %) traten dagegen selten auf. 18 Patienten (34,0 %) gaben mehrere extrapyramidal-motorische Symptome an. Bei 16 Patienten (29,0 %) fehlten die genauen Angaben zu diesen UAW.

Bei Männern trat signifikant häufiger Hypokinese (15,3 %) als bei Frauen (4,5 %) auf ($p = 0,006$), wohingegen die restlichen EPMS bei beiden Geschlechtern eine etwa gleiche Auftrittshäufigkeit zeigten. Tremor trat signifikant häufiger ($p = 0,02$) bei Patienten mit einem Alter über 40 Jahren auf (9,2 %) als bei Patienten jüngeren Alters (2,0 %). Dystonien traten nur unter FGA auf, Tremor und Akathisie dagegen nur unter SGA. Spätdyskinesien wurden bei einem Patienten beobachtet, der mit Clozapin behandelt wurde. Daneben wurden unter Clozapin bis auf Hypokinese keine anderen EPMS erfasst.

Anticholinergika wie Biperiden wurden bei zwei von 34 Patienten mit Parkinsonoid (5,9 %) eingesetzt. Bei vier von elf Patienten mit Akathisie (36,4 %) wurden Benzodiazepine eingesetzt, β -Blocker wurden nicht eingesetzt.

Die Ausprägung der EPMS wurde von der Mehrheit (66,0 %) als leicht empfunden, bei 17 Patienten (32,1 %) traten sie in mittlerer und bei einem Patienten (1,9 %) in schwerer Ausprägung auf. Im Vergleich zu anderen Antipsychotika hatten Patienten unter Quetiapin-Therapie keine mittleren oder schweren EPMS. (Tabelle 7) Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,044$). Risperidon und Olanzapin verursachten signifikant mehr mittlere/schwere EPMS als Quetiapin ($p = 0,012$ bzw. $p = 0,002$), doch es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Olanzapin und Risperidon ($p = 0,488$). Beide mit Haloperidol behandelten Patienten klagten über mittelschwere Ausprägungen der extrapyramidal-motorischen Symptome.

Ein Zusammenhang zwischen höherer antipsychotischer Dosis und dem Auftreten bzw. Schweregrad von EPMS zeigte sich nicht.

Tabelle 7: Kreuztabelle Extrapyramidal-motorische UAW der häufigsten Antipsychotika. Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset der Antipsychotika-Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

EPMS		Antipsychotikum						Gesamtsumme
		Aripiprazol	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin	Risperidon	FGA	
nicht vorhanden	Anzahl % je AP	12 _a 66,7	8 _a 66,7	46 _a 82,1	68 _a 80,0	31 _a 75,6	4 _a 50	169 76,8%
leichte Ausprägung	Anzahl % je AP	4 _{a, b} 22,2	2 _{a, b} 16,7	4 _b 7,1	17 _a 20,0	6 _{a, b} 14,6	2 _{a, b} 25	35 15,9%
mittlere/schwere Ausprägung	Anzahl % je AP	2 _a 11,1	2 _a 16,7	6 _a 10,7	0 _b 0,0	4 _a 9,8	2 _a 25	16 7,3%
Gesamtsumme	Anzahl	18	12	56	85	41	8	220

4.2.2 EPMS unter antipsychotischer Kombinationstherapie

Bei Kombination mehrerer Antipsychotika zeigten sich EPMS häufiger als unter Monotherapie, nämlich bei 28 von 80 Patienten (35,0 %). 14 dieser Patienten zeigten mehrere EPMS, bei sechs Patienten fehlten die genauen Angaben zu den EPMS-Kategorien.

Akinese trat mit 7,3 % häufiger auf unter Kombinationstherapie ($p = 0,081$), die restlichen EPMS waren ähnlich verteilt im Vergleich zur Monotherapie.

Unter Kombinationstherapie traten EPMS bei zehn Patienten (12,5 %) in leichter, bei 15 Patienten (18,8 %) in mittelstarker und bei drei Patienten (3,8 %) in schwerer Ausprägung auf. (Abb. 4) Im Vergleich zur Monotherapie war dieser Unterschied signifikant ($p = 0,009$).

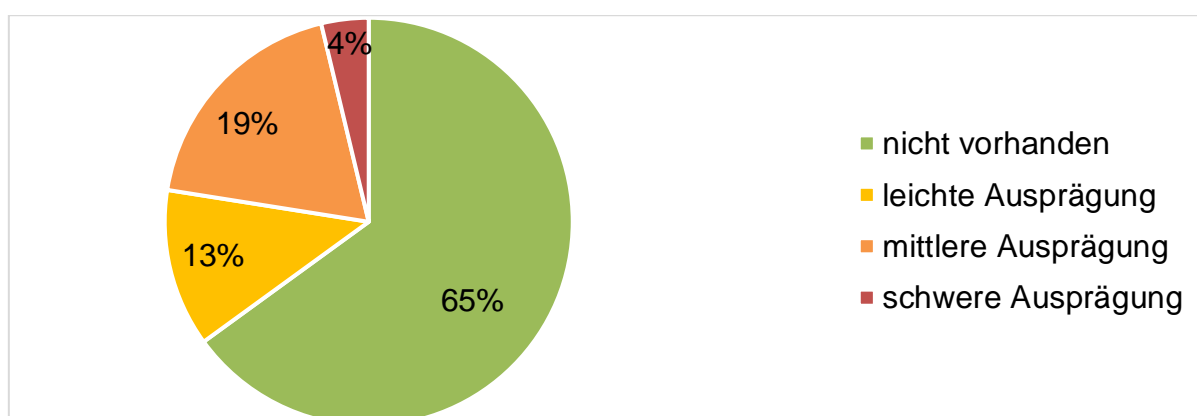


Abbildung 4: Schweregrad der EPMS unter Kombinationstherapie, n = 80

Anticholinergika wie Biperiden oder Benzodiazepine wurden bei keinem der Patienten mit EPMS unter antipsychotischer Kombinationstherapie eingesetzt.

Unter Kombinationstherapie mit FGA (n = 15) oder Risperidon (n = 30) traten EPMS bei 46,7 % der Patienten auf, unter Kombinationstherapie mit Quetiapin (n = 31) oder Olanzapin (n = 16) bei 42,0 % bzw. 37,6 % der Patienten. Unter Kombinationstherapie mit Aripiprazol (n = 34) oder Clozapin (n = 15) traten EPMS bei 23,5 % bzw. 20,0 % der Patienten auf. Unter Kombinationstherapie mit FGA traten EPMS bei 40,0 % der Patienten in mittlerer/schwerer Ausprägung auf, bei einem Patienten in leichter. Der Unterschied zwischen FGA und SGA sowie zwischen den einzelnen SGA war nicht signifikant ($p = 0,135$ bzw. $p = 0,691$).

Insgesamt hatten weder eine bestimmte Kombination der Antipsychotika noch deren Dosis einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von EPMS.

4.2.3 EPMS in der Verlaufsuntersuchung

Bei der Verlaufsuntersuchung fand sich ein vermehrtes Auftreten von EPMS im Vergleich zum Studienbeginn, sowohl unter Monotherapie (24,2 %; n = 66) als auch unter Kombinationstherapie (55,6 %; n = 18).

Am häufigsten traten wieder parkinsonoide Symptome (62,5 %) und Akathisie (29,2 %) auf, an Spätdyskinesien litt nur ein Patient unter FGA.

Unter antipsychotischer Monotherapie traten EPMS unter FGA (n = 4) im Vergleich zu SGA (n = 62) (insignifikant) häufiger auf, Akathisie wurde nur durch SGA ausgelöst. Eine zusätzliche Medikation wie Anticholinergika wurde nicht eingesetzt.

Unter gleichbleibender Monotherapie (n = 53) wurden bei fünf Patienten (9,4 %) neu aufgetretene EPMS in leichter Ausprägung festgestellt (Akathisie sowie parkinsonoide Symptome), während bei vier Patienten (7,5 %) die EPMS bei der U2 nicht mehr nachweisbar waren, die zuvor leicht ausgeprägte EPMS hatten. Die neu aufgetretenen EPMS fanden sich am häufigsten unter mit Risperidon behandelten Patienten (80%; n = 5), die erloschenen unter Quetiapin (75 %; n = 4).

Unter gleichbleibender Kombinationstherapie (n = 13) wurden bei fünf Patienten (38,5 %) im Rahmen der U2 EPMS in leichter Ausprägung festgestellt, die bei der U1 nicht vorhanden waren: Bei einem Patienten trat Tremor, bei drei weiteren Akathisie neu auf; die Angaben zu EPMS bei einem Patienten fehlten. Alle fünf Patienten wurden dabei mit unterschiedlichen Kombinationstherapien von SGA behandelt. Ein Nachlassen der EPMS zeigte sich bei keinem der Patienten.

Bei 26 Patienten wurde die Therapie umgestellt bzw. abgesetzt und ein Vergleich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei langfristiger Einnahme war dadurch nicht mehr möglich.

4.3 Prolaktinspiegel

4.3.1 Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Monotherapie

Unter antipsychotischer Monotherapie wurden bei 160 der 231 Patienten (69,3 %) erhöhte Prolaktinspiegel (> 25 ng/mL) festgestellt. Bei 45 Patienten (19,5 %) fehlten die Prolaktinwerte.

Von den gültigen Werten (n = 186) wurden bei über der Hälfte der Patienten (60,2 %) ein Prolaktinspiegel über 200 ng/mL gemessen. (Abb. 5) Der Mittelwert betrug $\bar{x} = 465$ ng/mL.

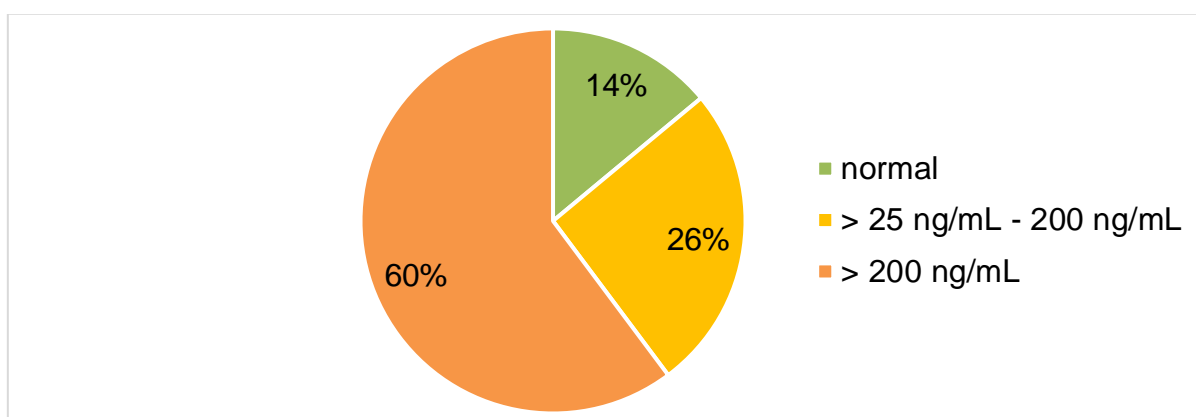


Abbildung 5: Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Monotherapie, n = 186

Weibliche Patienten ($\bar{x} = 635$ ng/mL) hatten einen signifikant höheren Prolaktinspiegel als männliche Patienten ($\bar{x} = 313$ ng/mL; $p = 0,005$). Dabei wiesen Frauen unter jeglicher Antipsychotikatherapie Mittelwerte oberhalb des pathologischen Bereichs von über 25 ng/mL auf ($\bar{x}_{\text{minimal}} = 153$ ng/mL, $\bar{x}_{\text{maximal}} = 1643$ ng/mL).

Keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Prolaktinspiegels hatten Alter, Krankheitsdauer, Anzahl bisheriger Antipsychotika, Aufenthaltsdauer, Off-Label-Use oder eine Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis.

Signifikante Zusammenhänge zeigten sich für die Krankheitsschwere (anhand CGI und BPRS sowie GAF; $p \leq 0,001$), jedoch nur mit geringer Korrelation ($R = 0,381$). Zusammen erklärten die drei Scores 13,0 % der Prolaktinspiegel-Variation.

Patienten mit Zusatzmedikation in Form von niederpotenten Antipsychotika ($\bar{x} = 602$ ng/mL) hatten einen signifikant höheren Prolaktinspiegel als Patienten ohne diese Zusatzmedikation ($\bar{x} = 419$ ng/mL; $p = 0,002$). Andere Zusatzmedikamente hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Prolaktinspiegel.

Patienten unter FGA (n = 8) wiesen in 75 % der Fälle Prolaktinwerte über 200 ng/mL auf (\bar{x} = 1249 ng/mL) und hatten somit signifikant höhere Prolaktinspiegel als Patienten unter SGA (\bar{x} = 430 ng/mL; p = 0,046).

Die antipsychotische Substanz (ggf. mit niederpotenten Antipsychotika) und das Geschlecht hatten zusammengenommen einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Prolaktinspiegels (p ≤ 0,001) und erklärten 14,9 % (bzw. 19,3 %) der Varianz.

Tabelle 8: Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Monotherapie, gruppiert nach Antipsychotika: Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervall, Median.

Antipsychotikum	Mittelwert [ng/mL]	95%-Konfidenzintervall [ng/mL]		Median [ng/mL]
		Untergrenze	Obergrenze	
Aripiprazol (n = 15)	121	49	194	88
Clozapin (n = 11)	206	86	325	237
Olanzapin (n = 41)	515	343	688	392
Quetiapin (n = 72)	369	188	549	227
Risperidon (n = 31)	694	358	1031	260
FGA (n = 8)	1249	79	2418	913

Der Vergleich zwischen den verschiedenen Antipsychotika der zweiten Generation zeigte signifikante Unterschiede (p = 0,003). Unter Olanzapin wiesen 80,5 % der Patienten Prolaktinwerte über 200 ng/mL auf. Die Streubreite war unter Aripiprazol, Clozapin und Risperidon sehr groß, allerdings wiesen unter Aripiprazol 46,7 % der Patienten normwertige Prolaktinwerte auf. (Abb. 6)

Im direkten Vergleich mittels Univariater Varianzanalyse waren die Prolaktinwerte unter Aripiprazol signifikant geringer als unter FGA (p = 0,001), Olanzapin (p < 0,001), Quetiapin (p = 0,004) und Risperidon (p = 0,001). (Tabelle 8)

In paarweisen Vergleichen zeigten sich weitere Trends: Unter Clozapin waren die Prolaktinwerte signifikant geringer als unter Olanzapin und Risperidon (p = 0,020 bzw. p = 0,023), unter Quetiapin waren die Prolaktinwerte signifikant geringer als unter Olanzapin (p = 0,028). (Tab. 8, Abb. 6)

Zwischen Dosierung und Prolaktinspiegel konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

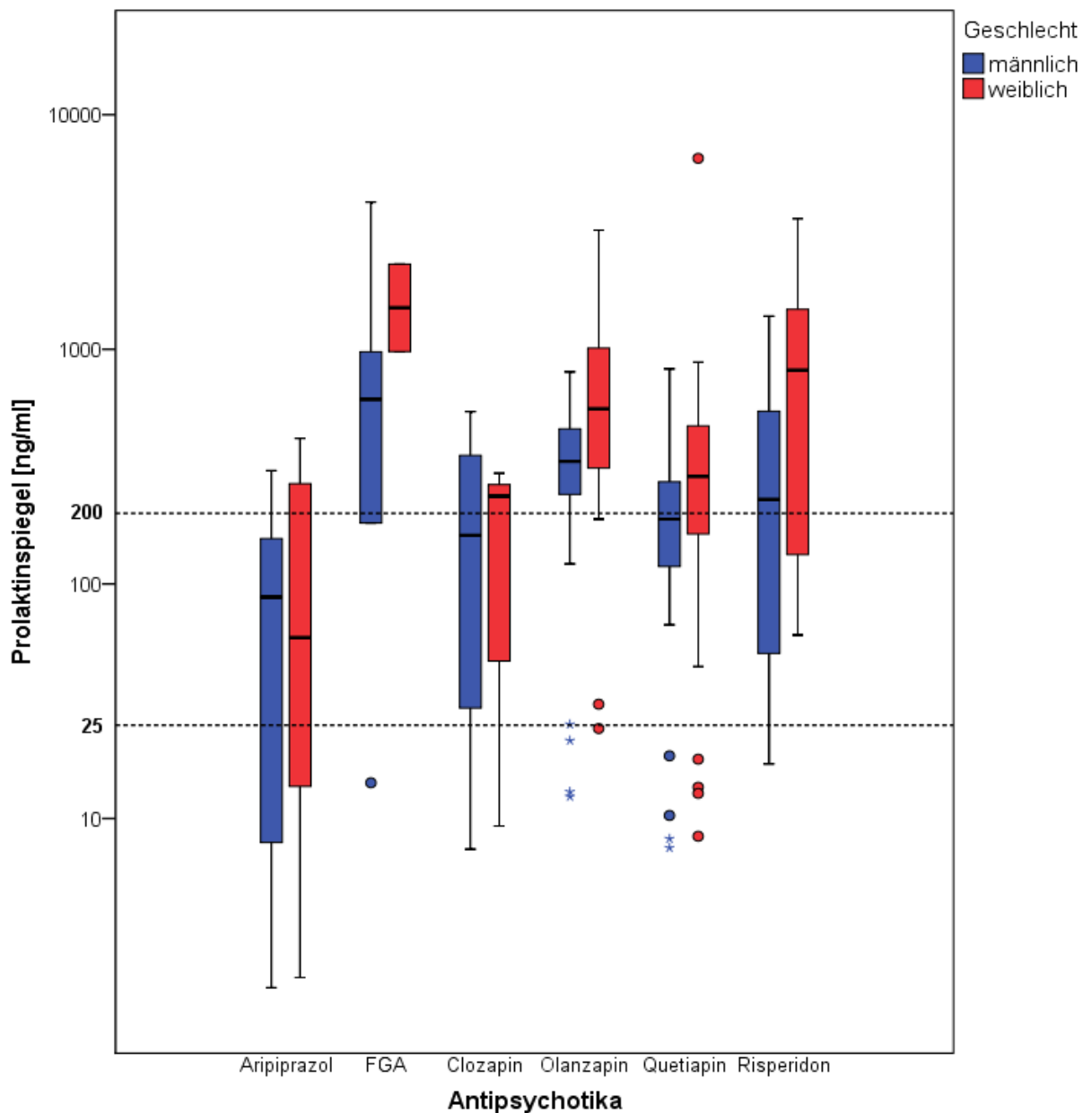


Abbildung 6: Boxplot-Diagramm mit Verteilung der Prolaktinwerte für unterschiedliche Antipsychotika, gruppiert für männliche und weibliche Patienten.

4.3.2 Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Kombinationstherapie

Unter antipsychotischer Kombinationstherapie wurden bei 54 der 80 Patienten (67,5 %) erhöhte Prolaktinspiegel (> 25 ng/mL) festgestellt. Bei 18 Patienten (22,5 %) fehlten die Prolaktinwerte.

Von den gültigen Werten (n = 62) wurde bei 46,8 % der Patienten ein Prolaktinspiegel über 200 ng/mL gemessen. (Abb. 7) Der Mittelwert betrug $\bar{x} = 352$ ng/mL.

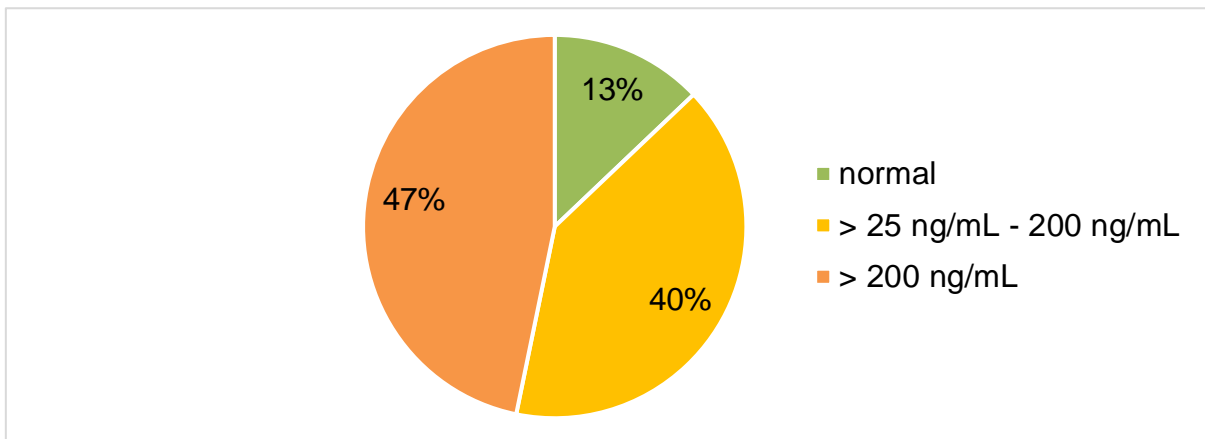


Abbildung 7: Prolaktinspiegel unter antipsychotischer Kombinationstherapie, n = 62

Weibliche Patienten ($\bar{x} = 501$ ng/mL) hatten einen signifikant höheren Prolaktinspiegel als männliche Patienten ($\bar{x} = 247$ ng/mL; $p = 0,031$). Dabei wiesen Frauen unter jeglicher Antipsychotikatherapie Mittelwerte oberhalb des pathologischen Bereichs von über 200 ng/mL auf ($\bar{x}_{\text{minimal}} = 272$, $\bar{x}_{\text{maximal}} = 1527$ ng/mL).

Keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Prolaktinspiegels hatten Alter, Krankheitsdauer, Anzahl bisheriger Antipsychotika, Aufenthaltsdauer, Off-Label-Use oder Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis.

Signifikante Zusammenhänge zeigten sich für die Krankheitsschwere (anhand CGI und BPRS sowie GAF; $p = 0,003$), jedoch nur mit mäßiger Korrelation ($R = 0,461$). Zusammen erklärten die drei Scores 17,2 % der Prolaktinspiegel-Variation. Patienten mit einer Zusatzmedikation in Form von niederpotenten Antipsychotika hatten einen signifikant höheren Prolaktinspiegel als Patienten ohne diese Zusatzmedikation (Mittelwert 523 vs. 304 ng/mL; $p = 0,048$). Andere Zusatzmedikamente hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Prolaktinspiegel.

Patienten unter FGA-Therapie ($n = 9$) wiesen in 66,7 % der Fälle erhöhte Prolaktinwerte auf und hatten signifikant niedrigere Prolaktinspiegel als Patienten unter SGA-Therapie (Mittelwert 194 vs. 394 ng/mL; $p = 0,021$). (Abb. 8)

Der Einsatz von FGA/SGA (ggf. mit niederpotenten Antipsychotika) und das Geschlecht erklärten zusammen 13,1 % (bzw. 20,4 %) der Varianz.

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang mit einzelnen Antipsychotika ($p = 0,3$), wobei der Test nur mit 44,6%iger Wahrscheinlichkeit (beobachtete Schärfe = 0,446) einen Effekt entdeckte. Unter jeglicher Kombinationstherapie traten in mindestens 66,7 % der Fälle erhöhte Prolaktinwerte auf. Insbesondere unter Kombination mit Risperidon oder Aripiprazol zeigten sich sehr hohe Werte über 200 ng/mL in 66,7 % bzw. 55,2 % der Patienten.

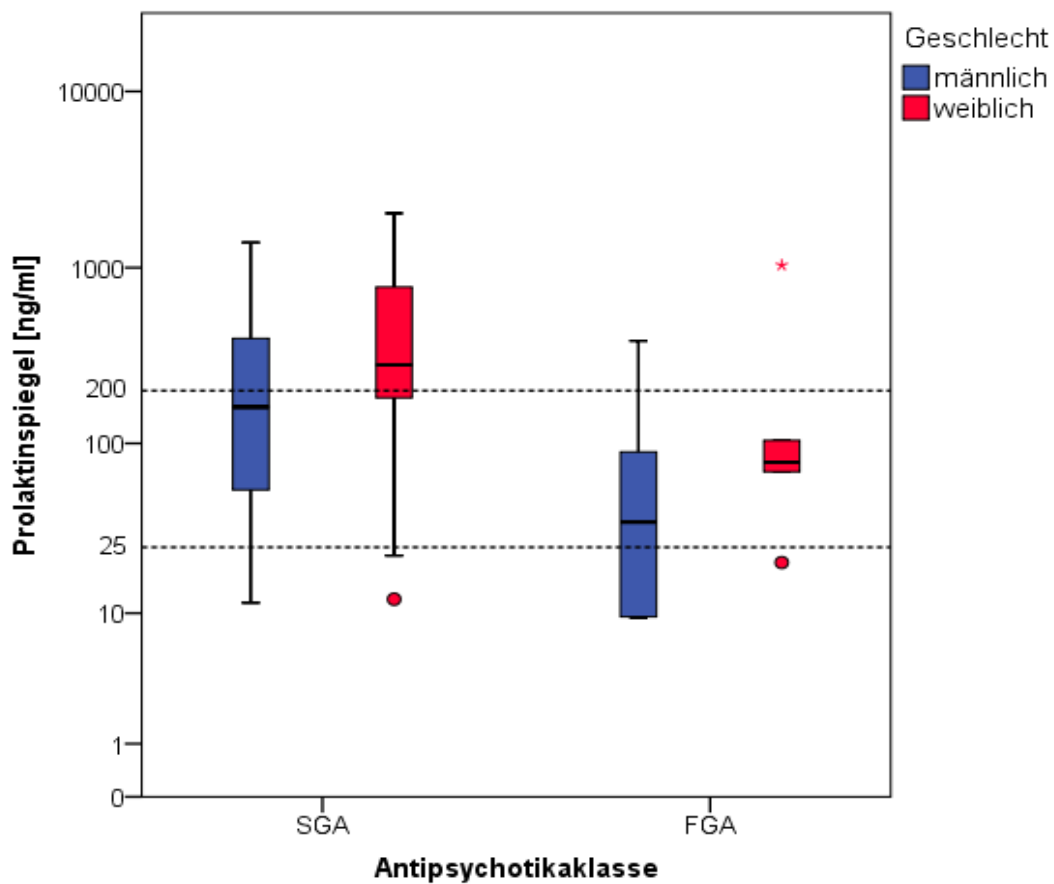


Abbildung 8: Boxplot-Diagramm mit Verteilung der Prolaktinwerte für beide Antipsychotikaklassen (SGA und FGA), gruppiert in männliche und weibliche Patienten. n = 51 (SGA) bzw. n = 11 (FGA)

4.3.3 Prolaktinspiegel in der Verlaufsuntersuchung

Bei der Verlaufsuntersuchung fand sich ein niedrigerer Prolaktinspiegel im Vergleich zum Studienbeginn, sowohl unter Monotherapie ($\bar{x} = 429$ ng/mL; n = 37) als auch unter Kombinationstherapie ($\bar{x} = 185$ ng/mL; n = 9). (Abb. 9) Die Daten von 46 Patienten (50 %) fehlten.

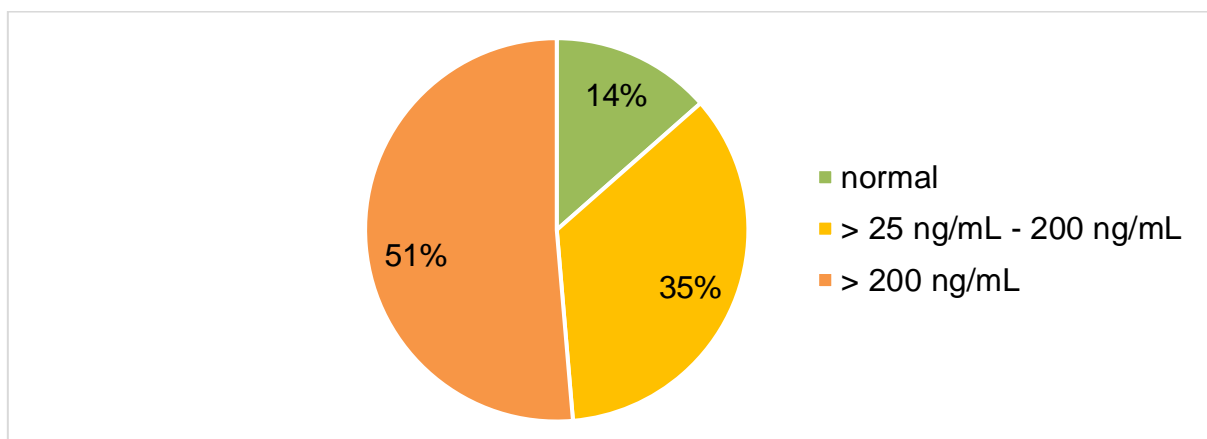


Abbildung 9: Prolaktinspiegel unter Monotherapie (n = 37) bei der U2

Auch unter den Patienten mit unveränderter Medikation zwischen U2 und U1, also langfristiger Einnahme von Antipsychotika über mindestens sechs Monate, zeigten sich diese Verhältnisse:

Unter gleichbleibender Monotherapie (n = 53) lag der Prolaktinspiegel im Mittel bei 428 ng/mL, wobei die Werte für 24 Patienten (45,3 %) fehlten. Bei dem Großteil der Patienten (52,2 %) blieben die Prolaktinwerte im Vergleich zur U1 nahezu unverändert, wobei sich diese bei nur drei Patienten (13,0 %) im Normbereich befanden. Bei vier Patienten (17,4 %) nahmen die Prolaktinwerte deutlich zu, wovon sie bei zwei Patienten (8,7 %) auf über 200 ng/mL zunahmen. Bei sieben Patienten (30,4 %) verringerten sich die Prolaktinwerte, wovon sie bei drei Patienten (13,0 %) unter 200 ng/mL fielen. Geringere Prolaktinspiegel im Vergleich zur U1 fanden sich am häufigsten unter mit Olanzapin behandelten Patienten (83,3 %; n = 6), höhere unter Quetiapin (30 %; n = 10). Insgesamt zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Prolaktinwerten bei der U1 und der U2 ($r = 0,783$), wobei der Regressionskoeffizient 1,0 ergab und 56,5 % der Variation der Prolaktinwerte bei der U2 durch den Prolaktinwert bei der U1 erklärt werden konnte. Medikament und Geschlecht beeinflussten in der Verlaufsuntersuchung den Prolaktinwert nicht signifikant.

Unter gleichbleibender Kombinationstherapie (n = 13) lag der Prolaktinspiegel im Mittel bei 190 ng/mL, wobei die Werte für sechs Patienten (46,2 %) fehlten. Bei drei Patienten blieb der Prolaktinspiegel im Vergleich zur U1 nahezu unverändert, wobei dieser sich bei zwei Patienten im Normbereich befanden. Bei zwei Patienten stiegen die Prolaktinspiegel deutlich an, bei einem Patienten nahm der Prolaktinspiegel ab. Insgesamt zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Prolaktinwerten bei der U1 und der U2 ($r = 0,991$), wobei der Regressionskoeffizient 1,65 ergab und 97,9 % der Variation der Prolaktinwerte bei der U2 durch den Prolaktinwert bei der U1 erklärt werden konnte.

4.4 Prolaktinerge unerwünschte Wirkungen

4.4.1 Prolaktinerge UAW unter antipsychotischer Monotherapie

Unter antipsychotischer Monotherapie bejahten 40 von 231 Patienten das Auftreten urogenitaler Störungen, wobei die Angaben von einem Patienten fehlten (0,4 %).

Es gaben 29 Patienten (12,6 %) an, spezifisch an prolaktinergen unerwünschten Wirkungen wie Störungen des Menstruationszyklus, Galaktorrhö oder sexuellen Dysfunktionen zu leiden. Elf Patienten gaben rein urologische unerwünschte Wirkungen an und mussten somit für die weitere Auswertung ausgeschlossen werden, daher bezieht sich die folgende Auswertung auf 219 Patienten.

Tabelle 9: Charakteristika der Kohorte unter antipsychotischer Monotherapie bezüglich prolaktinerges UAW.

	Keine prolaktinergen NW (n = 190)	Prolaktinerge NW vorhanden (n = 29)	p-Wert
Alter, Jahre (y), Mittelwert (\pm SD)	41,5 (\pm 12,0)	42,8 (\pm 11,5)	0,571
Geschlecht, % männlich	50,5	62,1	0,319
Prolaktinwert, Mittelwert (\pm SD)	497,4 (\pm 793,6)	224,0 (\pm 214,4)	0,001
Krankheitsdauer (y), Mittelwert (\pm SD)	8,4 (\pm 9,6)	12,8 (\pm 9,7)	0,026
Stat. Aufenthalte, Mittelwert (\pm SD)	5,9 (\pm 7,5)	8,3 (\pm 12,1)	0,163
Anzahl bisheriger AP, Mittelwert (\pm SD)	2,4 (\pm 2,2)	3,6 (\pm 2,2)	0,037
BPRS, Mittelwert (\pm SD)	39,5 (\pm 9,4)	41,4 (\pm 9,4)	0,324
CGI, Mittelwert (\pm SD)	3,9 (\pm 0,7)	4,1 (\pm 1,0)	0,156
GAF, Mittelwert (\pm SD)	54,8 (\pm 11,9)	51,8 (\pm 11,8)	0,205
Aufenthaltsdauer, Mittelwert (\pm SD)	46,8 (\pm 33,6)	47,1 (\pm 32,3)	0,962
On-Label, %	60,5	86,2	0,007
Hauptdiagnose F20–F29, %	40,5	62,1	0,029
FGA, %	3,7	3,4	0,950
Anticholinergika, %	1,6	3,4	0,436
Antidepressiva, %	43,7	31,0	0,199
Anxiolytika, %	7,4	27,6	0,003
Stimmungsstabilisatoren, %	19,5	34,5	0,067
Niederpotente Neuroleptika, %	22,1	24,1	0,807

Für das generelle Auftreten prolaktinergere Störungen fand sich kein Zusammenhang mit dem Alter oder dem Geschlecht. Auch die Aufenthaltsdauer oder der Schweregrad der Krankheit (anhand BPRS, CGI, GAF) hatten keinen Einfluss auf das Auftreten von prolaktinergen UAW. Lediglich die Krankheitsdauer sowie die Anzahl bisheriger Antipsychotika zeigten signifikante Unterschiede ($p = 0,026$ bzw. $p = 0,037$). Auch fanden sich unter Patienten mit prolaktinergen UAW signifikant häufiger Patienten mit On-Label-Behandlung ($p = 0,007$) und einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis ($p = 0,029$). Benzodiazepine wurden signifikant häufiger bei Patienten mit prolaktinergen UAW eingesetzt ($p = 0,003$). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Höhe des Prolaktinspiegels: Die Mittelwerte bei prolaktinergen UAW waren geringer als bei nicht vorhandenen UAW ($p = 0,001$). (Tabelle 9)

Am häufigsten berichteten die Patienten von Libidoverlust (58,3 %) und Erektionsstörungen (29,2 %). Vaginale Veränderungen, Menstruationsstörungen, Brustspannen und Galaktorrhoe kamen mit je 4,2 % selten vor. Es hatten zwei Patienten mehrere prolaktinerge UAW. Bei sieben Patienten fehlten die genauen Angaben zu diesen UAW. Männliche Patienten berichteten häufiger von sexuellen Funktionsstörungen als weibliche Patienten (14 % Erektionsstörungen/Libidoverlust vs. 6 % vaginale Veränderungen/Libidoverlust). Bei je 1 % der Frauen kam es zu Menstruationsstörungen oder Brustspannen.

Prolaktinerge UAW traten bei allen Antipsychotika auf, wobei Risperidon ($n = 38$) mit 21,1 % betroffenen Patienten die höchste Anzahl aufwies. Unter Olanzapin ($n = 54$) oder Quetiapin ($n = 81$) fanden sich 9,3 % bzw. 9,9 % der Patienten mit prolaktinergen Störungen, unter den restlichen Antipsychotika inklusive FGA je nur ein bis zwei Patienten. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Antipsychotika ($p = 0,573$). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Auftreten von prolaktinergen UAW mit der antipsychotischen Dosis für Risperidon und Olanzapin. Für Quetiapin war die Dosis jedoch signifikant höher ($p = 0,008$) unter den Patienten mit prolaktinergen UAW als unter denen ohne (Mittelwert 597 mg/d vs. 333 mg/d). Für die restlichen Antipsychotika konnte aufgrund der kleinen Fallzahlen kein Dosisvergleich berechnet werden.

19 von 29 betroffenen Patienten (65,5 %) empfanden die UAW als leicht, bei einem Patienten traten sie in schwerer Ausprägung auf (3,4 %).

Im Vergleich zwischen den einzelnen Antipsychotika fanden sich unter Risperidon-Therapie signifikant mehr (leichte) prolaktinerge Störungen als unter Olanzapin oder Quetiapin ($p = 0,047$ bzw. $p = 0,025$). (Tabelle 10)

Tabelle 10: Kreuztabelle prolaktinerge unerwünschte Wirkungen der häufigsten Antipsychotika. Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset der Antipsychotika-Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Prolaktinerge NW		Antipsychotikum						Gesamtsumme
		Aripiprazol	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin	Risperidon	FGA	
nicht vorhanden	Anzahl % je AP	15 _a 88,2	9 _a 75,0	49 _a 90,7	73 _a 90,1	30 _a 78,9	7 _a 80	183 87,1%
leichte Ausprägung	Anzahl % je AP	2 _{a, b} 11,8	2 _{a, b} 16,7	2 _a 3,7	4 _a 4,9	6 _b 15,8	1 _{a, b} 20	17 8,1%
mittlere/schwere Ausprägung	Anzahl % je AP	0 _a 0	1 _a 8,3	3 _a 5,6	4 _a 4,9	2 _a 5,3	0 _a 0	10 4,8%
Gesamtsumme	Anzahl	17	12	54	81	38	8	210

4.4.2 Prolaktinerge UAW unter antipsychotischer Kombinationstherapie

Bei Kombination mehrerer Antipsychotika zeigte sich bei 18 von 80 Patienten (22,5 %) ein häufigeres Auftreten prolaktinerges UAW im Vergleich zu 12,6 % unter Monotherapie. Vier Patienten berichteten über sonstige urogenitale Störungen wie Polydipsie oder Miktionsstörungen (5 %) und mussten somit für die weitere Auswertung ausgeschlossen werden. Daher bezieht sich die folgende Auswertung auf 76 Patienten.

Vaginale Veränderungen traten signifikant häufiger ($p = 0,023$) unter Kombinationstherapie auf im Vergleich zur Monotherapie (13,0 % vs. 4,2 %). Galaktorrhoe trat bei einer Patientin auf, unter Monotherapie trat diese unerwünschte Wirkung nicht auf. Fünf Patienten klagten über mehrere prolaktinerge Störungen.

Sexuelle Funktionsstörungen wurden von männlichen Patienten häufiger berichtet als von weiblichen Patienten (30 % vs. 19 %).

Unter Kombinationstherapie wurden die prolaktinergen UAW mehrheitlich als mittelstark ausgeprägt bewertet, bei vier Patienten sogar als schwer. (Abb. 10) Im Vergleich zur Monotherapie war dieser Unterschied signifikant ($p = 0,006$).

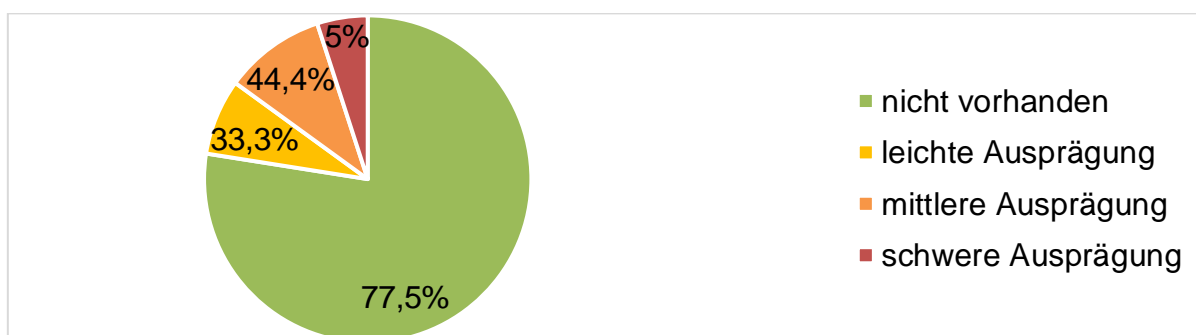


Abbildung 10: Ausprägung prolaktinerges Störungen unter Kombinationstherapie, n = 80

Unter Kombinationstherapie mit Quetiapin traten prolaktinerge UAW bei 30,7 % der Patienten auf, unter Kombinationstherapie mit Aripiprazol oder Olanzapin bei 20,6 % bzw. 25,1 % der Patienten. Unter Risperidon fanden sich 18,5 % der Patienten, unter FGA 15,4 % und unter Clozapin 7,7 % mit prolaktinergen UAW. Der Unterschied zwischen FGA und SGA sowie unter den einzelnen SGA war nicht signifikant ($p = 0,302$ bzw. $p = 0,579$).

Insgesamt hatten weder eine bestimmte Kombination der Antipsychotika noch deren Dosis einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von prolaktinergen UAW.

4.4.3 Prolaktinerge unerwünschte Wirkungen in der Verlaufsuntersuchung

Bei langfristiger Einnahme zeigte sich ein deutlich häufigeres Auftreten prolaktinerner UAW, sowohl unter Monotherapie mit 35,2 % als auch unter Kombinationstherapie mit 39,0 % der Patienten.

Auch unter den Patienten mit gleicher Medikation bei der U2 wie bei der U1, also langfristiger Einnahme von Antipsychotika über mindestens sechs Monate, zeigten sich diese Verhältnisse: 32,1 % der Patienten unter Monotherapie ($n = 53$) und 46,2 % der Patienten unter Kombinationstherapie ($n = 13$) beklagten prolaktinerge UAW. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,03$) im Vergleich zum Anteil prolaktinerner UAW bei der U1.

Unter gleichbleibender Monotherapie traten bei elf Patienten prolaktinerge UAW bei der U2 neu auf (besonders hervorzuheben ist Libidoverlust mit 68,8 %), während bei drei Patienten diese UAW nicht mehr vorhanden waren, welche zuvor leicht ausgeprägt waren. Diese Veränderung war signifikant ($p = 0,03$). Die neu aufgetretenen UAW traten sowohl in leichter (63,6 %) als auch in mittlerer Ausprägung (36,4 %) auf und waren am häufigsten unter Quetiapin zu finden (45,5 %; $n = 11$), gefolgt von Risperidon (27,3 %; $n = 11$). Die rückläufigen prolaktinergen UAW fanden sich unter verschiedenen SGA (Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol).

Unter gleicher Kombinationstherapie wurden bei drei Patienten im Rahmen der U2 prolaktinerge UAW in mittlerer Ausprägung und bei einem Patienten in leichter Ausprägung festgestellt, die bei der U1 nicht vorhanden waren: Bei allen vier Patienten traten Libidoverlust, bei drei zusätzlich Erektionsstörungen neu auf. Alle vier Patienten wurden dabei mit unterschiedlichen Kombinationstherapien von SGA behandelt. Ein Nachlassen der prolaktinergen UAW zeigte sich bei keinem der Patienten.

5. Diskussion

5.1 Allgemeine Studiendaten

Die Studie wurde mit 450 Patienten angesetzt (300 in Alzey, 150 in Mainz), die im Erhebungszeitraum in die Studie eingeschlossen werden sollten. Nach Verlängerung des Rekrutierungszeitraums bis Dezember 2012 (insgesamt also acht statt sechs Monate) konnten 311 Patienten (212 Patienten der Rheinessen-Fachklinik Alzey, 99 Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz) eingeschlossen werden, was 69 % der ursprünglich geplanten Anzahl an Probanden entspricht. Dies limitiert die Aussagekraft der Studie.

Als Gründe für die geringere Zahl der teilnehmenden Patienten lassen sich eine hohe Zahl an Ablehnungen (allein 20 in Mainz) sowie die erschwerte Erfassung der Patienten feststellen, da diese durch die breiten Einschlusskriterien über die gesamte psychiatrische Klinik verteilt waren. Auch in anderen Studien zeigten sich hohe Ablehnungsraten um 30 % für den Studieneinschluss seitens der Patienten (17). In der CUtLASS-Studie beispielsweise konnten in der ersten Studienphase nur 40 % der geplanten Personenzahl eingeschlossen werden, davon mussten 17 % wieder ausgeschlossen werden (vor allem wegen Einwilligungsablehnungen) (14). Dies mag auch an den Symptomen einer psychotischen Erkrankung liegen, da Misstrauen sowie fehlende Motivation bei den Patienten deren Rekrutierung erschweren können (17). Diese Faktoren könnten erklären, weshalb der Rekrutierungszeitraum in vergleichbaren Studien oft über einen längeren Zeitraum von mindestens zwei Jahren angesetzt war. Somit konnten mehr Patienten rekrutiert werden um eine ausreichende Teststärke erreichen zu können. Im Vergleich dazu ist der Prozentsatz der eingeschlossenen Patienten in der hier vorliegenden Studie hoch, trotz des relativ kurzen Rekrutierungszeitraum von nur acht Monaten. Für zukünftige Studien empfiehlt es sich, den Rekrutierungszeitraum von vornherein über eine längere Zeitspanne wie beispielsweise ein Jahr anzulegen.

Die Studienpopulation ist aufgrund von nur zwei rekrutierenden Zentren als homogener einzustufen als vergleichbare Studien wie CATIE mit 57 Institutionen (11) oder CUtLASS mit 14 Kliniken (14). Die Ergebnisse in der hier vorliegenden Studie sollten somit reliabler sein, was zusätzlich durch die geringe Rater-Anzahl von fünf verglichen mit ähnlichen Studien gesteigert wird.

Besonders zu betonen ist, dass die vorliegende Studie nicht durch die pharmazeutische Industrie gesponsert wurde, wodurch eine mögliche finanzielle Beeinflussung der Ergebnisse ausgeschlossen wird.

Ein weiterer Vorteil der Studie ist, dass nur die tatsächlich erhobenen Daten ausgewertet wurden. Eine Auswertung von Drop-outs mit Fortführung des zuletzt erhobenen Ergebnisses als Endpunkt (last observation carried forward) fand somit nicht statt. Dies schmälert zwar die Aussagekraft in geringem Maße, da weniger Daten in die Ergebnisse einfließen, jedoch sind die gewonnenen Ergebnisse verlässlicher. In naturalistischen Studien wurde als primärer Endpunkt oft die Abbruchrate gewählt. Diese kann jedoch leicht durch die Kliniker und deren Erwartungen beeinflusst werden indem beispielsweise Medikamente mit schlechterem Ruf wie FGA eher abgesetzt werden als andere. Dadurch hat die Abbruchrate weniger statistische Aussagekraft als gemessene Werte (94) und wurde in der hier vorliegenden Studie nicht verwendet. Stattdessen wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst, welche allerdings ebenfalls durch subjektive Beurteilungen der Untersucher (und der Patienten) bestimmt wurden. Daneben wurden auch in anderen naturalistischen Studien die Ergebnisse durch subjektive Beurteilungen beeinflusst und oft fehlten standardisierte Untersuchungsmethoden der UAW, um verschiedene Studien untereinander vergleichen zu können. Die Verwendung validierter Beurteilungsskalen, wie z. B. Simpson-Angus Extrapyramidal Side Effects Rating Scale (45) oder Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (48), hätte die Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mehr objektiviert und sollte in Zukunft bei ähnlichen Studien unbedingt angewandt werden.

Ferner fehlen häufig genaue Angaben zu den einzelnen UAW, welche nur bei 72,8 % (59 von 81) für EPMS und 85,1 % (40 von 47) für prolaktinerge UAW vorlagen. Die Auswertung bezüglich verschiedener Antipsychotika und möglicher Confounder konnte daher nur unter den Oberbegriffen EPMS und prolaktinerge unerwünschte Wirkungen vollzogen werden und eine weitere Aufschlüsselung nach einzelnen Nebenwirkungen war aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht mehr möglich. Dies stellt ebenso ein Problem vieler randomisiert-kontrollierter Studien dar, da sich diese meist auf die Wirksamkeit und weniger auf die genauen UAW fokussieren, sodass letztere kaum ausgewertet werden können (4).

Als weiterer Kritikpunkt an den Phase-IV-Studien ist zu nennen, dass dort Patienten mit mildereren oder chronischeren Symptomen als in den Phase-III-Studien (Vergleich eines Medikaments mit Placebo) inkludiert wurden (94). Dieser Umstand erschwert die Identifikation von Unterschieden zwischen den Antipsychotika bezüglich ihrer Effektivität, da diese bei einigen Patienten bereits an Wirkung eingebüßt haben könnten (94). In der hier durchgeführten Studie wurden Patienten jeglicher

Krankheitsschwere eingeschlossen, somit auch Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer und die ihr erstes Antipsychotikum erhielten. Das mittlere Alter lag jedoch über 35 Jahre und die mittlere Erkrankungsdauer über zehn Jahre, was laut Literaturangaben chronisch erkrankte Patienten darstellt (9). Allerdings ist das mittlere Alter in dieser Studie vergleichbar mit den bedeutenden großen naturalistischen Studien wie beispielsweise CUtLASS (mittleres Alter 40,7 Jahre). Im starken Kontrast dazu stehen insbesondere die Zulassungsstudien von Antipsychotika mit engeren Einschlusskriterien, bei welchen der Großteil der stationären Patienten jüngeren Alters und männlich war (95).

Es gab in der hier vorliegenden Studie bezüglich des Alters als möglichen Confounder kaum Unterschiede zwischen der gesamten Studienpopulation und der Subgruppe der Patienten, die engeren Einschlusskriterien bisheriger (Zulassungs-)Studien entsprachen. (vgl. Anhang: Tabelle 12) Unter den Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis war jedoch die Krankheitsdauer länger und die Zahl der stationären Aufenthalte sowie bisheriger Antipsychotika im Mittel höher als der Durchschnitt der (On-Label) behandelten Patienten mit antipsychotischer Monotherapie. Dies unterstreicht, dass auch unter den engeren Einschlusskriterien vermehrt chronisch erkrankte Patienten in die hier vorliegende Studie eingeschlossen wurden. Zudem waren 67,6 % dieser Patienten männlich, im Gegensatz zu der sonst ausgewogenen Geschlechterverteilung. Möglicherweise begünstigen solch enge Einschlusskriterien eine ungleiche Geschlechterverteilung zugunsten der männlichen Patienten.

Die Lebenszeitprävalenz für Schizophrenie zeigt dabei keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern (96). Obwohl in den bisherigen kliniknahen Studien Wert auf ähnliche Verteilungen wie in den soziodemographischen Daten gelegt wurde, sind Männer in solchen Untersuchungen überrepräsentiert: In der CATIE- oder CUtLASS-Studie beispielsweise wurden 74,0 % bzw. 67,8 % Männer eingeschlossen (11, 14). Dadurch könnten geschlechtsspezifische UAW wie beispielsweise Menstruationsstörungen und solche, für die Frauen anfälliger sind als Männer, zu wenig erfasst worden sein. Mit einer ausgewogenen Geschlechterverteilung von 51,8 % männlichen Patienten wurde in der hier vorliegenden Studie sichergestellt, dass eine Beeinflussung der erfassten UAW durch eine ungleiche Geschlechterverteilung nicht stattfindet.

Verglichen mit den anderen kliniknahen Studien CATIE, CUtLASS und EUFEST umfasste die vorliegende Studie breitere Einschlusskriterien, wobei geistige Retardierung (IQ < 70) in allen Studien aufgrund der Studiendesigns (Fragebögen) ein

Ausschlusskriterium war. In diesen Studien wurden immer noch viele Ausschlusskriterien wie beispielsweise Polypharmazie angewendet (97), weshalb sich deren Ergebnisse nur bedingt auf den realen klinischen Alltag übertragen lassen. Da der Krankheitsbeginn, die Vormedikation und die Nebendiagnosen für den Einschluss in die Studie hier keine Rolle spielten, sollten die Ergebnisse mit der klinischen Realität vergleichbarer sein. Diese Faktoren können allerdings, aufgrund der erhöhten Streubreite der Messwerte, mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen schmälern, da oft keine differenzierte Analyse über deren Einfluss auf die Ergebnisse erfolgen kann (94). Zudem erschwert der fehlende Placebo-Vergleich bei solchen Studien das Auffinden realer Medikationseffekte, da die Unterschiede zwischen verschiedenen Antipsychotika oftmals nur gering sind (94).

In der hier vorliegenden Studie hatten 44,2 % (102 von 231) der Patienten mit einer antipsychotischen Monotherapie eine Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis (F20–F29), davon 70,6 % (72 von 102) mit einer Schizophrenie (F20). In der CUTLASS-Studie war die Rate etwas höher mit 74,7 % an Schizophrenie erkrankten Patienten, allerdings wurden auch nur Patienten mit Diagnosen aus dem schizophrenen Formenkreis eingeschlossen (14). Zudem wurden Personen mit Substanzmissbrauch (F10–F19) ausgeschlossen, was in der hier vorliegenden Studie 25,5 % (59 von 231) aller Patienten unter Monotherapie bzw. 19,6 % (20 von 102) der Patienten mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis betroffen hätte. In der CATIE-Studie wurden Patienten mit schizoaffektiver Störung (F25) ausgeschlossen, dies betraf in der hier vorliegenden Studie 21,5 % (22 von 102) der Patienten mit antipsychotischer Monotherapie und Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis. Unter ausschließlicher Betrachtung der On-Label behandelten Patienten mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis (F20–F29) und nur einem Antipsychotikum (Monotherapie) verblieben lediglich 74 Patienten, also nur 23,8 % der gesamten Studienpopulation (n = 311) der hier vorliegenden Studie. (Anhang: Tabelle 12) Nach Ausschluss von Patienten mit Substanzmissbrauch oder einer schizoaffektiven Störung verblieben noch 72 On-Label behandelte Patienten, was nur 31,2 % der Patienten mit Monotherapie (n = 231) entsprach. Unter Ausschluss derjenigen Patienten, die eine Zusatzmedikation zur antipsychotischen Monotherapie erhielten, verblieben nur noch 30 Patienten der gesamten Studienpopulation (9,6 %). Diese Zahlenbeispiele der auch für die vorliegende Studie theoretisch anwendbaren Ausschlusskriterien bestätigen die Aussage von Riedel, dass nur ein Bruchteil der stationären Patienten in die bisherigen Studien eingeschlossen wurden (5). Selbst in

naturalistischen Studien wie CATIE und CUtLASS wurden also im Vergleich zu der hier durchgeführten Studie engere Einschlusskriterien angewandt, wodurch die Übertragung der Ergebnisse in den klinischen Alltag fraglich bleibt.

Die große Heterogenität der Daten erschwert das Erfassen relevanter Zusammenhänge. So zeigten sich Unterschiede in den soziodemographischen Daten zwischen den Antipsychotikagruppen: Unter FGA-Therapie fand sich eine signifikant längere Krankheitsdauer sowie eine höhere Krankheitsschwere (anhand von CGI und GAF) und eine größere Anzahl bisheriger Antipsychotika. Alter, Geschlechterverteilung und Krankheitsschwere anhand des BPRS-Scores unterschieden sich dabei nicht signifikant zwischen den Antipsychotikagruppen, was die Vergleichbarkeit erhöht. Zudem hatte keiner dieser möglichen Confounder (weder das Alter, die Erkrankungsdauer noch die Zahl der Antipsychotika oder die Krankheitsschwere) einen signifikanten Einfluss auf die untersuchten UAW.

In der Subgruppe der Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis, welche wie bereits erwähnt eine durchschnittlich längere Krankheitsdauer aufwiesen, wurden FGA sowie Clozapin und Risperidon häufiger verwendet, dagegen Quetiapin, Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren deutlich seltener eingesetzt als in der gesamten Studienpopulation. (Anhang: Tab. 12) In der ganzen Studie zeigte sich bei kürzerer Krankheitsdauer ein erhöhter Einsatz von Antidepressiva, passend zu einer verstärkten Negativsymptomatik bzw. depressiven Symptomen zu Beginn einer Schizophrenie. Bei längerer Krankheitsdauer stieg nicht nur die Rate an Kombinationstherapien, sondern auch der Einsatz von FGA und Krankheitsschwere. Dies spricht dafür, dass chronisch erkrankte Patienten unter mehr Beschwerden leiden, welchen dann mit stärkeren bzw. mehreren Antipsychotika begegnet wird.

Von den 311 Patienten erhielten nur 23 Personen (7,4 %) eine Therapie mit konventionellen Antipsychotika (FGA). Dies bestätigt die Erkenntnis vorangegangener Studien, dass heutzutage vor allem SGA im klinischen Alltag eingesetzt werden, aber limitiert den Vergleich zwischen konventionellen Antipsychotika und SGA. Innerhalb der Gruppe der SGA sind laut Studien Olanzapin und Risperidon die am häufigsten verwendeten Antipsychotika (21, 27), wohingegen in der hier vorliegenden Studie Quetiapin sogar noch häufiger angewendet wurde. Quetiapin wurde dabei besonders häufig bei Diagnosen außerhalb des schizophrenen Formenkreises verwendet, passend zu einer, gemäß Studien, eher geringeren Effektivität bei produktiv-psychotischen Symptomen (27, 98).

Im Gegensatz zu den bisherigen großen naturalistischen Studien (CATIE, CUtLASS, SOHO, CAFÉ und EUFEST) wurde in dieser Studie auch Aripiprazol mit einbezogen, da dieses Präparat zu deren Zeitpunkt noch nicht zugelassen war (Erstzulassung 2004). Somit sind bislang vorwiegend randomisiert-kontrollierte Studien zu diesem Medikament zugänglich, deren Ergebnisse aus den bereits erwähnten Gründen nur eingeschränkt mit dem Einsatz im klinischen Bereich vergleichbar sind.

Es ist möglich, dass innerhalb der Gruppe der SGA die Aussagekraft der Studie möglicherweise durch eine hohe Rate an niedrigen Dosierungen verfälscht wird: 8 % der mit Risperidon und 48 % der mit Quetiapin behandelten Patienten erhielten eine Dosis unterhalb der empfohlenen Tagesdosis, also < 2 mg/d bzw. < 300 mg/d. Nur unter Quetiapin-Therapie fanden sich Dosen auch oberhalb der zugelassenen Maximaldosis von 750 mg/d bei 4 % der Patienten. Insgesamt lag der Mittelwert mit 360 mg/d bei Patienten mit Quetiapin-Monotherapie deutlich im unteren Bereich der empfohlenen Tagesdosis, wohingegen der Mittelwert unter Olanzapin-Monotherapie mit 18 mg/d im oberen Bereich lag. Diese Auffälligkeit war auch in anderen kliniknahen Studien vorzufinden: In der CAFÉ-Studie beispielsweise wurde Risperidon nur bis maximal 4 mg täglich eingeschlossen, obwohl es bis zu einer Tagesdosis von 6 mg zugelassen ist (41). In der CATIE-Studie wurden ebenfalls eher geringe Dosen von Quetiapin verwendet (Mittelwert 543 mg/d), wohingegen Olanzapin in sehr hohen Dosen bis zu 30 mg/d (Mittelwert 20 mg/d) und damit sogar bis über die zugelassene Tageshöchst-dosis für die Studie zugelassen war (41). Nach der neuen S3-Leitlinie sollte jedoch „eine Dosis-escalation über den Zulassungsbereich [...] bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung nicht erfolgen“ (98). Insgesamt sind die Patientengruppen durch die unterschiedlichen Dosierungen in allen Studien schwer vergleichbar und die Rate an UAW dadurch möglicherweise verfälscht. In der hier vorliegenden Studie konnte allerdings, im Gegensatz zu anderen Arbeiten, kein Zusammenhang zwischen Dosis und Auftreten von UAW gefunden werden (4, 27, 30, 33). Dies mag an den geringen Fallzahlen liegen, wodurch keine statistisch signifikanten Ergebnisse für diesen Zusammenhang erzielt werden konnten.

Durch die Verwendung von Depot-Präparaten ist der Vergleich mit oraler Medikation nur eingeschränkt möglich, obwohl es bislang keinen Nachweis darüber gibt, ob Depot-Präparate besser oder schlechter als orale Medikamente wirken. Daher werden diese aktuell als gleichwertig angesehen und die Daten in dieser Studie, wie auch in der CUtLASS-Studie, zusammengefasst ausgewertet (14, 98). Im Gegensatz dazu

zeigten sich aber auch bei Trennung der Daten in Depot- und orale Medikation vergleichbare Ergebnisse bezüglich der UAW. (Anhang: Tabelle 13, 14)

Da die Studie über einen längeren Zeitraum stattfand konnten auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst werden, die erst nach längerer Einnahme, also mindestens sechs Monate, einer antipsychotischen Medikation auftreten.

Von den 213 On-Label-Patienten wurden nur 92 Patienten (43,2 %) nachuntersucht. Der Hauptgrund für den geringen Anteil an der Studienpopulation war eine hohe Ablehnungsrate der Nachuntersuchung (in der Subgruppe in Mainz n = 23), was möglicherweise an dem patientenseitigen Aufwand lag, für diese Untersuchung erneut in der Klinik zu erscheinen. Die Aussagekraft der hier vorliegenden Verlaufsuntersuchung wurde dadurch deutlich verschmälert. Andere naturalistische Studien wie beispielsweise CUtLASS wiesen eine fast doppelt so hohe Follow-up-Rate nach einem Jahr auf (81 %), wobei auch hier 10 % der Patienten die Nachuntersuchung ablehnten (14). Für zukünftige Studien gilt es daher abzuwägen, ob sich eine Steigerung der Follow-up-Rate durch eine Aufwandsentschädigung lohnt. In der vorliegenden Studie fand die Nachuntersuchung nach sechs Monaten statt, wohingegen in anderen Studien dieser Zeitraum mindestens ein Jahr betrug. Eine Korrelation zwischen Abbruchraten und Follow-up-Zeiträumen ist jedoch nicht bekannt: In der CUtLASS-Studie mit mehreren Verlaufsuntersuchungen zeigte sich eine in etwa gleichbleibende, bzw. unter SGA-Therapie sogar abnehmende, Abbruchrate über ein Jahr (14). In SOHO nahm die Abbruchrate unter jeglicher Antipsychotikatherapie im Verlauf zwar kontinuierlich zu, stieg jedoch im Mittel nur auf 31,9 % nach drei Jahren an und zeigte am Ende deutlich geringere Zunahmen als initial (10). Dies spricht dafür, dass vor allem in den ersten Monaten die antipsychotische Medikation umgestellt wird, was genau den Empfehlungen der S3-Leitlinie entspricht (98). In der hier vorliegenden Studie betrugen die Raten der medikamentösen Therapieabbrüche 8,7 % (8 von 92) und der Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum 19,6 % (18 von 92). In der kontrollierten CATIE-Studie mit deutlich engeren Einschlusskriterien brachen hingegen 74 % der Patienten ihre Therapie innerhalb des Studienzeitraums ab (11). Da die Häufigkeiten der hier vorliegenden Studie, wie auch die der SOHO-Studie, den Daten aus den Gesundheitsregistern entsprechen (10), spricht dies dafür, dass solche naturalistischen Studiendesigns in Bezug auf die Therapieabbruchraten tatsächlich die Realität widerspiegeln. Durch die hohe Drop-out-Rate von über 50 % im Vergleich zum

Zeitpunkt der U1 lässt sich jedoch nicht mit Sicherheit feststellen, ob die Abbruchrate in der vorliegenden Studie tatsächlich so niedrig war, oder ob der Großteil der Patienten, die die Nachuntersuchung verweigerten, nicht auch die Medikation abgebrochen hatte und vielleicht deswegen die Nachuntersuchung ablehnte.

Die Mehrheit der Patienten wurde zum Zeitpunkt der U2 noch mit der gleichen Medikation wie zu Beginn der Studie behandelt. Hierbei betrug die Rate unter Monotherapie 84 % bei den SGA und 50 % bei den FGA. In der CUtLASS-Studie befanden sich bei der Follow-up-Untersuchung nach einem Jahr 65 % der Patienten noch unter sogenannter atypischer und 54 % unter typischer Antipsychotikatherapie (14). In der SOHO- und EUFEST-Studie fand sich ein ähnliches Bild (10, 24). Die niedrigere Abbruchrate unter SGA spricht dafür, dass diese besser verträglich sind als FGA. Allerdings muss bei der hier vorliegenden Studie die kleine Stichprobenzahl bei dieser Beurteilung berücksichtigt werden: Zum Zeitpunkt der U2 erhielten nur zwei von 57 Patienten (3,5 %) eine Monotherapie mit einem FGA.

Zur antipsychotischen Dosis über den Beobachtungszeitraum ist zusammenzufassen, dass diese im Verlauf verringert wurde gegenüber dem Studienbeginn. Dies passt zu einer niedrigeren Erhaltungsdosis als im Akutstadium, wie von der S3-Leitlinie empfohlen wird (98). Die geringere Abbruchrate in der hier vorliegenden Studie könnte daher mit einer niedrigeren antipsychotischen Dosis zusammenhängen, welche weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervorrufen soll und somit eine bessere Compliance der Patienten gewährleistet (4, 27). In dieser Studie konnte jedoch weder eine niedrigere Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen zum Zeitpunkt der U2, noch ein Zusammenhang zwischen UAW und der antipsychotischen Dosis gefunden werden. Es konnten allerdings 9,8 % der Patienten von einer Kombinations- auf eine Monotherapie umgestellt werden, was ebenfalls die Compliance verbessern kann.

Die Scores in BPRS und CGI waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zwar signifikant schlechter (im Mittel um 5 bzw. 0,5 Punkte höher), was aber nicht klinisch relevant ist, da laut S3-Leitlinie erst ein Unterschied von 20 % als minimale Response gewertet wird (98). Somit ist eine Beeinflussung der Abbruchraten oder der UAW durch eine höhere Krankheitsschwere ausgeschlossen.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass Patienten eine bessere Effektivität möglicherweise für wichtiger erachten als unerwünschte Arzneimittelwirkungen: In der Verlaufsuntersuchung (U2) wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen beispielsweise von keinem Patienten als Absetzgrund genannt, wohingegen 50 % aufgrund von Ineffektivität auf ein anderes Antipsychotikum umgestellt wurden. Auch

zu Beginn der Studie erfolgte ein Therapieabbruch bei dem Großteil der Patienten (19,9 %) wegen unzureichender Wirkung und weniger wegen UAW (9,6 % wegen EPMS und 1,2 % wegen sexuellen Funktionsstörungen). (Anhang: Tabelle 11) Fraglich bleibt dabei, ob der Absetzgrund Patientenwunsch, welcher mit fast 50 % (U1) bzw. 32 % (U2) mit am häufigsten genannt wurde, eher auf fehlender Effektivität oder Auftreten von UAW beruht oder andere Ursachen hat. Ähnliche Ergebnisse spiegelten sich allerdings auch in der Meta-Analyse von Leucht et al. wider: 40 % der Studienabbrüche beruhten auf mangelnder Effektivität, nur 17 % auf unerwünschten Arzneimittelwirkungen (99).

Insgesamt scheint eine geringe Compliance bei Patienten mit psychotischen Erkrankungen häufig zu sein, da bei ihnen oft keine Krankheitsakzeptanz und Behandlungseinsicht vorliegt. Hohe Abbruchraten in jeglichen Studien sind daher nicht außergewöhnlich. Engmaschige Kontrolluntersuchungen und genaues Erfragen möglicher UAW sind also unabdingbar, um die Compliance zu verbessern.

5.2 Extrapyramidal-motorische Störungen

EPMS fanden sich bei einem hohen Prozentsatz der Patienten in der hier vorliegenden Studie (23,2 % unter Monotherapie und 35,0 % unter Kombinationstherapie). Selbst unter engen Einschlusskriterien wie in anderen großen Studien traten EPMS bei 24,3 % der On-Label behandelten Patienten auf und noch bei 13,8 % der On-Label behandelten Patienten mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis. (Anhang: Tab. 12) Damit fanden sich EPMS unter jeglicher Antipsychotikatherapie mit relevanter Häufigkeit, was Literaturangaben von nur 5 % EPMS unter SGA-Therapie deutlich widerspricht (27). Diese Ergebnisse korrelieren mit anderen großflächigen Studien wie z. B. CAFÉ, in der bei 20,5–27,3 % der Patienten EPMS unter SGA auftraten (21). Die höheren EPMS-Raten in den neueren Studien sind möglicherweise dadurch erklärbar, dass in früheren Studien keine explizite Erfragung solcher UAW erfolgte, sondern nur die spontanen Patientenangaben erfasst wurden (100). In der vorliegenden Studie wurden sämtliche EPMS zwar nur anhand des subjektiven Eindrucks des Patienten und Untersuchers, ohne den Einsatz validierter Rating-Skalen wie in der CULASS- und CAFÉ-Studie, festgestellt, dennoch gab es in der hier vorliegenden Studie im Gegensatz zu vielen randomisiert-kontrollierten Studien keine Überlappungseffekte aufgrund zu kurzer Wash-Out-Phasen. Somit scheint die Größenordnung der Häufigkeiten hier gefundener EPMS auf den klinischen Alltag übertragbar zu sein. Das bedeutet aber auch, dass prinzipiell alle Antipsychotika

EPMS auslösen können und es, im Gegensatz zu Literaturangaben, keine völlig EPMS-neutralen Antipsychotika zu geben scheint (27).

Hochpotente Antipsychotika wie Haloperidol sind immer noch dafür berüchtigt, eine hohe Rate an EPMS zu verursachen, obwohl die Ergebnisse früherer Studien aufgrund der häufigen Verwendung von hochdosierten FGA oft nicht in die Realität übertragbar sind (3, 27, 34). In der hier vorliegenden Studie lag die mittlere Dosis für Haloperidol bei 7 bzw. 8 mg/d (unter Mono- bzw. Kombinationstherapie) und nur ein Patient erhielt eine Dosis oberhalb der zugelassenen Tagesdosis von 10 mg.

Auch in einigen aktuellen, realitätsnahen Studien wie EUFEST fanden sich mehr EPMS unter FGA als unter SGA (24). In der hier vorliegenden Studie zeigte sich dieser Trend unter antipsychotischer Monotherapie ebenfalls, jedoch ohne statistische Signifikanz. Zudem zeigte sich unter Mono- bzw. Kombinationstherapie mit FGA eine mittlere oder schwere Ausprägung der EPMS häufiger als unter SGA, dennoch wieder ohne signifikanten Unterschied. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Antipsychotika der ersten Generation in den hier vorliegenden Fällen, wie bereits in der CATIE- oder CUtLASS-Studie, nur bei wenigen Patienten verschrieben wurden. Aufgrund heterogener Gruppengrößen können nämlich nur geringere statistisch signifikante Unterschiede erreicht werden, was auch in der SOHO-Studie ein Problem war (18). Somit entsteht möglicherweise der Eindruck, dass es generell nur wenig signifikante Unterschiede zwischen den älteren und neueren Antipsychotika bezüglich EPMS gibt (13).

Zudem ist die EPMS-Rate unter den FGA laut Übersichtsarbeiten bei niedrigpotenten Antipsychotika oder adjuvanter Gabe von Antiparkinsonmedikation vergleichbar mit der unter SGA (7, 9, 38). Niedrigpotente Antipsychotika wurden in dieser Studie jedoch nicht eingeschlossen, da bei diesen meist die unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Sedierung, seltener die Wirkung gegen psychotische Symptome, ausgenutzt werden. Anticholinergika wurden in dieser Studie nur bei zwei Patienten mit EPMS eingesetzt, eine Auswertung bezüglich der Beeinflussung von EPMS unter dieser Zusatzmedikation war daher nicht möglich. Aufgrund des geringen Einsatzes von Anticholinergika fand allerdings auch keine Verfälschung des Schweregrades der EPMS statt, was einen Vorteil gegenüber anderen Studien bedeutet (7).

Für ein häufigeres Auftreten von EPMS unter FGA-Therapie spricht auch, dass dies einer der Hauptabsetzgründe bisheriger Antipsychotika bei FGA (und Risperidon) war. Insgesamt kann also eine Tendenz zu einem höheren EPMS-Risiko unter Haloperidol in dieser Studie bestätigt werden.

Neben FGA hat, laut Literatur wie auch neueren Studienergebnissen, Risperidon ein höheres EPMS-Risiko im Vergleich zu anderen SGA (27, 31, 99). In der vorliegenden Studie zeigten sich innerhalb der Gruppe der SGA keine statistisch signifikanten Unterschiede, allerdings traten EPMS bei 24,4 % der Patienten unter Risperidon-Therapie auf. Ohne Berücksichtigung der Patienten, die Risperidon als Depot erhielten, erhöhte sich diese Rate auf 27,0 %. (Anhang: Tab. 13) Im Vergleich zu Quetiapin waren das 5,3 % und zu Olanzapin sogar 9,2 % mehr betroffene Patienten, obwohl die Gruppe der mit Risperidon behandelten Patienten deutlich kleiner war. Dies spricht dafür, dass Risperidon insgesamt ein höheres Risiko birgt, EPMS hervorzurufen. Auch unter Ziprasidon, Amisulprid und Aripiprazol fanden sich höhere EPMS-Raten als unter Olanzapin und Quetiapin, was vorangegangene Ergebnisse bestätigt (7, 27, 30, 31). Im starken Kontrast zu Literaturangaben traten unter Clozapin, welches keine EPMS auslösen soll, bei 33,3 % der Patienten EPMS auf (27). Dieses Ergebnis könnte allerdings in der geringen Stichprobenzahl ($n = 12$) begründet sein. Dafür spricht auch, dass unter Kombinationstherapie mit Clozapin die EPMS-Raten am niedrigsten waren.

Patienten unter Monotherapie mit Quetiapin und Olanzapin zeigten die niedrigsten EPMS-Raten, wobei der Unterschied zwischen den beiden Antipsychotika, wiederum im Gegensatz zu Literaturangaben und auch der CAFÉ-Studie (21, 27), nicht signifikant war. In Bezug auf den Schweregrad der EPMS zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen Olanzapin (bzw. Risperidon) und Quetiapin. Unter Quetiapin-Therapie traten nur leichte EPMS auf, was gut erklärbar durch die nur geringe Blockade der D2-Rezeptoren ist und daneben mit den Ergebnissen der EIRE-Studie übereinstimmt (100). Allerdings wurde Quetiapin, wie bereits erwähnt, auch bei 48 % der Patienten in nur niedriger Dosis angewandt, was eine geringe Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen ebenfalls erklären könnte. Insgesamt fand sich in dieser Studie jedoch keine Korrelation zwischen antipsychotischer Dosis und Auftreten von EPMS. Das in einigen Studien festgestellte dosisabhängige Auftreten von EPMS konnte hier also nicht bestätigt werden (4, 30, 99). Erneut ist hier möglicherweise die große Streubreite der Dosierungen aufgrund des naturalistischen Studiendesigns dafür verantwortlich, dass keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Möglicherweise ist dieses Ergebnis aber auch durch die ungleiche Geschlechterverteilung zu erklären, da unter Quetiapin-Therapie deutlich mehr Frauen als Männer (51 vs. 35) teilnahmen, im Gegensatz zur sonst ausgewogenen

Geschlechterverteilung unter den anderen Antipsychotika. Insgesamt werteten Frauen die EPMS deutlich seltener als mittel/schwer als Männer (5,5 % vs. 10,2 %), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Auf das generelle Auftreten von EPMS hatte das Geschlecht aber keinen direkten Einfluss.

Lediglich Hypokinese trat bei Männern signifikant häufiger auf als bei Frauen, wobei sich bei den restlichen EPMS kein Unterschied zwischen den Geschlechtern fand. Dies widerspricht Literaturangaben, laut denen Frauen (und Ältere) ein höheres Risiko für parkinsonoide Symptome haben sollen, Männer (und Jüngere) hingegen für Dyskinesien sensibler sein sollen (29). Das Alter hatte in dieser Studie ebenfalls keinen Einfluss auf die EPMS-Rate, nur Tremor trat signifikant häufiger bei älteren als bei jüngeren Patienten auf.

Von allen EPMS wurde das Parkinson-Syndrom am häufigsten, sowohl unter Mono-, als auch unter Kombinationstherapie, erfasst (76,1 % bzw. 75,6 %). Das ist deutlich häufiger als in den Literaturangaben dargestellt, während Akathisie mit fast 20 % ähnlich häufig auftrat wie zuvor beschrieben. Im Gegensatz dazu traten Früh- und Spätdyskinesien kaum auf. Tremor und Akathisie traten nur unter SGA auf, während Dystonien nur unter FGA auftraten. Letzteres kann möglicherweise durch die stärkere D2-Blockade der FGA erklärt werden. Akathisie soll hingegen laut Literatur unter SGA aufgrund der serotonergen Komponente seltener auftreten. Durch die niedrige Fallzahl, insbesondere in der FGA-Gruppe (n = 8 unter Monotherapie), und die hohe Rate an fehlenden Daten (26,5 %) konnte jedoch keine statistische Relevanz erzielt werden.

EPMS-Raten können durch andere Parameter wie Zusatzmedikamente beeinflusst werden und darunter vermehrt auftreten. Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren wurden jedoch in etwa gleich häufig in den Patientengruppen mit und ohne EPMS eingesetzt. Allerdings lässt sich aufgrund der Kombinationstherapie nicht ausschließen, dass EPMS möglicherweise direkt durch Antidepressiva oder Lithium ausgelöst wurden und nicht durch das Antipsychotikum, welches untersucht wurde. Ohne solch eine Zusatzmedikation befanden sich nur 97 Patienten unter antipsychotischer Monotherapie, die EPMS-Rate war hier mit 22,4 % jedoch vergleichbar mit der Gesamtkohorte inklusive dieser Zusatzmedikation (23,1 %).

Laut Literatur sollen Patienten mit einer bipolaren Manie empfindlicher für EPMS sein (7), was sich in der hier vorliegenden Studie nicht bestätigen lässt: Bei 17,6 % der Patienten (n = 34) mit dieser Diagnose (F31) traten EPMS auf, hingegen bei 26 % der Patienten (n = 100) mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis (F20–29)

und damit deutlich häufiger. Aufgrund der geringen Fallzahl und der heterogenen Gruppengrößen ergab sich allerdings keine statistische Signifikanz.

Zudem sollen ersterkrankte Patienten anfälliger für EPMS sein, insbesondere unter FGA-Therapie (20, 24, 26, 39). Dies konnte in der Studie hier nicht bestätigt werden, da in der Untergruppe der ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie (erstes Antipsychotikum) diese weder bei der U1 noch bei der U2 extrapyramidal-motorische Symptome aufwiesen. Zudem zeigte sich der Trend, dass Patienten mit EPMS mehr Antipsychotika in der Vorgeschichte auflisteten als Patienten ohne EPMS.

Auch bei der U2, also längerer Einnahme der Antipsychotika, zeigte sich eine Zunahme der Patientenzahl mit EPMS. Dies entspricht Literaturangaben, laut welchen die EPMS-Rate mit zunehmender Behandlungsdauer ansteigt (30). Im Gegensatz dazu existieren allerdings auch Studienergebnisse, welche teilweise einen Rückgang der EPMS-Raten im Verlauf registrierten (40, 42, 99). In Konsequenz sollte daher unbedingt regelmäßig mittels standardisierter Rating-Skalen nach solchen unerwünschten Wirkungen gefragt werden und gegebenenfalls eine Dosisreduktion oder Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum erfolgen.

In der Verlaufsuntersuchung zeigte sich, dass bei Patienten mit Risperidon neue EPMS auftraten, während sie unter Quetiapin-Therapie zurückgingen. Dies bestätigt die Ergebnisse der U1 und ist gut erklärbar durch die starke Wirkung am Dopamin-Rezeptor durch Risperidon, wodurch vermehrt EPMS ausgelöst werden können (79). Zudem zeigt sich auch in anderen Studien ein geringes Risiko für EPMS unter Quetiapin-Therapie (1, 21, 33). Allerdings gilt Quetiapin aufgrund höherer Abbruchraten als weniger effektiv gegenüber anderen SGA, wobei die Abbruchrate hier aufgrund der geringen Nachuntersuchungsrate von weniger als 50 % nicht valide untersucht werden konnte. Quetiapin wurde in vielen Studien, wie auch in dieser, eher unterdosiert und ist dadurch eventuell weniger wirksam in der Symptomreduktion.

5.3 Hyperprolaktinämie und assoziierte unerwünschte Wirkungen

Bei einem Großteil der Patienten fanden sich erhöhte Prolaktinspiegel (86 % unter Monotherapie und 87,1 % unter Kombinationstherapie), mehrheitlich sogar von über 200 ng/mL. Das sind deutlich höhere Werte als in bisherigen Studien, die oftmals nur eine Hyperprolaktinämie bis zu 150 ng/mL unter antipsychotischer Therapie beschrieben (77).

Beim Vergleich zwischen den beiden Studienzentren fiel auf, dass in der Universitätsmedizin Mainz nur wenig erhöhte Werte festgestellt wurden (Mittelwert

40 ng/mL; n = 42) im Gegensatz zur RFK Alzey (Mittelwert 590 ng/mL; n = 144). Alle Prolaktinspiegel wurden jedoch im Labor der Universitätsmedizin Mainz bestimmt, weshalb ein systematischer Laborfehler auszuschließen ist. Möglicherweise liegt diesbezüglich ein Fehler in der Präanalytik vor, welcher zu solch hohen Prolaktinwerten geführt hat. Beispielsweise wurden die Spiegelbestimmungen in der Studie zu unterschiedlichen Zeitpunkten am Morgen, dabei aber stets nüchtern, durchgeführt. Prolaktin unterliegt jedoch einer pulsatilen Ausschüttung mit Zyklus- sowie circadianen Schwankungen. Weder der Aufstehzeitpunkt, das Zyklusstadium der Patientinnen noch andere Hormonspiegel wie beispielsweise Testosteron oder Östrogen wurden erhoben. Fraglich bleibt auch, wie lange die Patienten nüchtern waren und ob sie innerhalb der letzten zwölf Stunden vor der Blutentnahme sexuellen Aktivitäten oder Sport nachgegangen waren, welche die Prolaktinwerte erhöhen könnten (49, 58). Durch Begleitmedikamente wie Antidepressiva und Antihypertensiva, welche theoretisch ebenfalls den Prolaktinspiegel erhöhen können (55), konnte keine signifikante Beeinflussung des Prolaktinspiegels nachgewiesen werden. Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft der häufig gefundenen Hyperprolaktinämie ist dadurch zu begründen, dass die Prolaktinwerte nur kurz vor der Entlassung aus der Klinik während der laufenden medikamentösen Therapie erhoben wurden und Vergleichswerte vor Therapiebeginn nicht vorlagen. Eine Hyperprolaktinämie kann dagegen per definitionem bei einmaliger Bestimmung nicht diagnostiziert werden (2). Bei der Verlaufsuntersuchung nach sechs Monaten blieben die Prolaktinspiegel dennoch nahezu unverändert (hoch), sodass die insgesamt sehr hohen Werte verlässlich scheinen. Um noch reliablere Prolaktinwerte zu erhalten bietet es sich für künftige Studien an, zwei Blutproben (bei Ankunft und drei bis vier Stunden später) zu entnehmen und daraus den Mittelwert zu ermitteln, wie in der Studie von Kinon et al. 2006 (58).

Weibliche Patienten wiesen unter jeglicher Antipsychotikatherapie einen signifikant höheren Prolaktinspiegel als männliche Patienten auf, wobei das Geschlecht eine signifikant stärkere Wirkung auf den Prolaktinspiegel als der Faktor Antipsychotikum hatte. Dies bestätigt bisherige Studien, in denen gezeigt wurde, dass (prämenopausale) Frauen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Hyperprolaktinämie haben (48, 50). Generell sollen jüngere Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen, wobei das Alter in der Studie hier keinen Einfluss auf den Prolaktinspiegel hatte (48, 51).

Signifikante Zusammenhänge zeigten sich hingegen für die Krankheitsschwere (anhand CGI und BPRS sowie GAF), was dafürspricht, dass schwerkranke Patienten ein höheres Risiko für eine Hyperprolaktinämie haben. Dies kann ebenfalls durch den Stress bedingt sein, der durch die Erkrankung entsteht, und dadurch zu einer Erhöhung des Prolaktinspiegels beiträgt (2, 64).

In bisherigen Studien werden Clozapin, Quetiapin und Olanzapin als eher Prolaktin-neutrale Antipsychotika gewertet (55, 56), was im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie steht. Hier scheinen hohe Prolaktinspiegel unter jeglicher Antipsychotikatherapie sehr häufig zu sein, wobei signifikant höhere Werte unter FGA- im Vergleich zur SGA-Therapie gefunden wurden. Neben FGA wurden die höchsten Prolaktinwerte unter Risperidon verzeichnet, gefolgt von Olanzapin, Quetiapin und Clozapin. Unter Aripiprazol waren die Prolaktinspiegel am niedrigsten, was signifikant war und im Wesentlichen mit Ergebnissen bisheriger Studien übereinstimmt (13, 21, 55, 56, 61). Aufgrund der oft großen Streubreite sowie der teilweise unüblich hohen Prolaktinwerte wurden in dieser Studie neben dem Mittelwert auch der Median berechnet. (Tab. 9) Hier ergab sich eine ähnliche Rangfolge der Prolaktinspiegel zwischen den SGA, was auf ein reliables Ergebnis schließen lässt. Eine Dosisabhängigkeit konnte entgegen bisheriger Studien jedoch nicht nachgewiesen werden (50, 57). Möglicherweise konnte aufgrund der großen Streubreite der Dosierungen keine statistische Signifikanz erzielt werden.

Eine Zunahme der Prolaktinwerte unter Kombinationstherapie fand sich in dieser Studie ebenfalls nicht, wobei Patienten mit einer Zusatzmedikation in Form von niederpotenten Antipsychotika einen signifikant höheren Prolaktinspiegel als Patienten ohne diese Zusatzmedikation aufwiesen. Dies spricht dafür, dass antipsychotische Polypharmazie sehr wohl einen Einfluss auf den Prolaktinspiegel hat. Möglicherweise war kein Unterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapie nachzuweisen, da die Inzidenz von Hyperprolaktinämie in dieser Studie in beiden Gruppen sehr hoch war. Eine Augmentation mit Aripiprazol führte dabei zu besonders hohen Prolaktinspiegeln, was widersprüchlich zu den Ergebnissen unter Monotherapie und Literaturangaben ist (56, 60, 61, 63). Da unklar bleibt, aus welchem Grund und wie lange schon eine solche Kombinationstherapie in dieser Studie angewandt wurde, könnte eine Augmentation mit Aripiprazol aufgrund einer Hyperprolaktinämie begonnen worden sein, jedoch noch nicht lange genug für den prolaktinsparenden Effekt angedauert haben. Weitere Gründe für das widersprüchliche Ergebnis könnten die große Streubreite der Prolaktinspiegel, die Vielzahl an antipsychotischen

Kombinationen sowie die ungleiche Patientenzahl in den Gruppen sein. Zudem wurde bei 20,3 % der Patienten kein Prolaktinspiegel erhoben.

Die hohe Anzahl fehlender Werte könnte auch die Zusammenhänge zwischen hohen Prolaktinspiegeln und Medikation sowie Geschlecht verfälscht haben. Dennoch war der Unterschied zwischen Olanzapin und Quetiapin signifikant, gleichwohl einer signifikant geringeren Anzahl weiblicher Patienten unter Olanzapin-Therapie. Diese wiesen in der gesamten Studie einen signifikant höheren Prolaktinspiegel als Männer auf, was auf ein reliables Ergebnis schließen lässt.

Ein Zusammenhang zwischen hohem Prolaktinspiegel und ausgeprägten prolaktinergen unerwünschten Wirkungen konnte nicht gefunden werden. Es stellte sich heraus, dass die Mittelwerte bei mittleren UAW signifikant geringer waren als bei leichten oder nicht vorhandenen UAW. Dies könnte jedoch auch an oben genannten möglichen Verfälschungen der Prolaktinwerte liegen.

Daher scheint die routinemäßige Bestimmung von Prolaktinspiegeln für das Therapiemanagement nicht hilfreich zu sein, vielmehr sollten die Patienten regelmäßig nach prolaktinergen UAW befragt werden. Die hier vorliegenden Ergebnisse bestätigen somit das Konsensuspapier der interdisziplinären Expertengruppe, dass der Prolaktinspiegel erst bei Auftreten von UAW bestimmt werden sollte (64).

Prolaktinerge unerwünschte Wirkungen traten in der hier vorliegenden Studie bei 12,6 % der Patienten unter antipsychotischer Monotherapie und 22,5 % unter antipsychotischer Kombinationstherapie auf. Das ist ein deutlich niedrigeres Auftreten als in anderen naturalistischen Studien wie beispielsweise EUFEST beschrieben und liegt möglicherweise an der Scham der Patienten, über solche unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu sprechen (65). Zudem erfolgte keine standardisierte Erhebung prolaktinerner UAW mittels Fragebögen, lediglich die Befragung der Patienten (im Rahmen der UKU) nach diesen spezifischen Symptomen fand statt. Hierbei fehlten bei 24,1 % der Patienten unter Monotherapie eine genauere Symptomaufteilung, was die Auswertung zusätzlich verfälscht haben könnte. Dies ließe sich weitgehend mit dem Einsatz standardisierter Fragebögen eliminieren. Zudem sollte das Vertrauen zu dem behandelnden Arzt größer sein als das zu unbekanntem Untersuchern, wodurch Patienten in der Realität wahrscheinlich weniger Hemmungen haben, über solche Probleme zu sprechen.

Unter engeren Einschlusskriterien wie bei anderen großen Studien traten prolaktinerge UAW bei 24,3 % der On-Label behandelten Patienten auf und noch bei 24,1 % der On-

Label behandelten Patienten mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis. (Anhang: Tab. 12) Diese Daten stimmen eher mit denen der anderen großen Studien wie EUFEST überein.

Es zeigte sich entgegen den Ergebnissen bisheriger Studien kein Zusammenhang mit dem Alter oder dem Schweregrad der Erkrankung (24, 72, 74). Allerdings war die Krankheitsdauer unter Patienten mit prolaktinergen UAW länger und die Zahl bisheriger Antipsychotika größer, was auf eine höhere Erkrankungsschwere hindeuten mag. Zudem unterstreicht dieses Ergebnis die Resultate der Verlaufsuntersuchung: Unter längerfristiger antipsychotischer Therapie nehmen prolaktinerge UAW zu. Dies bestätigt vorangegangene Studien, wie die von Bobes et al., in der sich ebenfalls ein höheres Risiko dieser UAW unter langfristiger Therapie zeigte (65).

Insbesondere unter Risperidon-Therapie scheinen vermehrt prolaktinerge UAW aufzutreten, worin die vorliegende Studie die Resultate der CATIE-Studie bestätigen konnte (13). Auch für Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin konnten die Ergebnisse bisheriger Studien dahingehend bekräftigt werden, dass unter diesen Antipsychotika prolaktinerge UAW seltener auftreten (19, 61). Unter FGA-Therapie kam es ebenfalls nur zu einem geringen Auftreten prolaktinerges UAW, was allerdings älteren Studienergebnissen widerspricht (19, 27, 68). Ein Grund hierfür könnte erneut die kleine Stichprobenzahl unter FGA-Therapie sein.

Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den einzelnen Antipsychotika allerdings nicht, auch konnte durch eine Kombinationstherapie mit Aripiprazol entgegen anderer Studienresultate keine Verbesserung erreicht werden (60). Ein Grund für diese Ergebnisse mag die geringe und unterschiedlich große Fallzahl in den Antipsychotikagruppen sein. Diese Vermutung liegt nahe, da in den größten Gruppen Quetiapin, Olanzapin und Risperidon tatsächlich signifikante Unterschiede festgestellt werden konnten. Unter Quetiapin fand sich sogar ein vermehrtes Auftreten von UAW unter höherer Dosis, was Literaturangaben bestätigt (65, 69). Eine Dosisabhängigkeit für andere Antipsychotika (neben Quetiapin, Olanzapin und Risperidon) konnte hingegen nicht untersucht werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl keine Auswertung stattfinden konnte.

Darüber hinaus wurde die Medikation nur kurz, maximal zwei Wochen, vor der Entlassung aus der Klinik erfasst. Unklar bleibt, wie lange die Patienten die entsprechenden Antipsychotika schon einnahmen. Möglicherweise entstehen Überlagerungen durch das vorangegangene Antipsychotikum oder der Einnahmezeitraum ist zu kurz, um überhaupt relevante UAW hervorrufen zu können.

Dies könnte erklären, warum die Raten an prolaktinergen UAW in der Verlaufsuntersuchung signifikant zunahmen. Allerdings fanden sich hier die meisten Zunahmen (neben Risperidon) unter Quetiapin, welches in der U1 eine sehr niedrige Rate an prolaktinergen Störungen aufwies. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass die Patienten, welche zur Verlaufsuntersuchung erschienen, offener über die eher schambehafteten UAW sprachen, vielleicht auch weil sie die Untersucher schon durch die U1 kannten. Da Libidoverlust und Erektionsstörungen am häufigsten genannt wurden, mag eine weitere Begründung darin liegen, dass die Patienten durch effektive Medikation weniger an Negativsymptomen litten und ihnen solche UAW wieder verstärkt auffielen. Dies würde jedoch der Studie von Smith, Keane und Murray widersprechen, in welcher mit Antipsychotika behandelte Patienten ein normales sexuelles Interesse hatten (66). Eine weitere Erklärung wäre, dass genauer nach solchen UAW gefragt wurde, sodass bei der U2 keine Daten dazu fehlten. Ferner könnte erneut auch die unterschiedlich große Stichprobenzahl in den Antipsychotikagruppen eine Bedeutung für diese abweichenden Ergebnisse haben. An prolaktinergen UAW traten vor allem Libidoverlust und Erektionsstörungen bzw. vaginale Veränderungen auf, wobei Männer häufiger über sexuelle Funktionsstörungen berichteten als Frauen. Dies steht im Widerspruch zu höheren Prolaktinspiegeln bei Frauen in dieser Studie, welche laut Literaturangaben zu vermehrten prolaktinergen UAW führen (55, 56, 57). Hormonelle unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Menstruationsstörungen und Brustveränderungen traten in dieser Patientenkohorte ebenfalls selten auf. Begründen lässt sich dies möglicherweise in der hohen inter- und intraindividuellen Vulnerabilität (4). Allerdings zeigte sich auch in anderen Studien wie in der von Bobes et al., dass sexuelle Funktionsstörungen bei Männern häufiger auftraten als bei Frauen (65). Männer fühlen sich vielleicht mehr durch diese UAW beeinträchtigt als Frauen und berichten daher häufiger darüber. Ein Unterschied zwischen den Schweregraden Prolaktin-assoziiierter unerwünschter Wirkungen fand sich zwischen den Geschlechtern jedoch nicht. Faktisch können sexuelle Dysfunktionen auch durch die Erkrankung selbst verursacht sein, was die genaue Differenzierung der Ursache dieser Symptome von antipsychotischen UAW unmöglich macht. Zudem können weitere in der Studienkohorte erfasste Leiden wie Diabetes Mellitus (5,5 %), arterielle Hypertonie (13,2 %) oder Cannabis-Konsum (4,5 %) die sexuellen Funktionen beeinflussen. Benzodiazepine könnten durch ihre sedierende Komponente ebenfalls zu sexuellen Beeinträchtigungen führen und wurden bei Patienten mit prolaktinergen UAW

signifikant häufiger eingesetzt. (Tab. 10) Daneben beeinflusst auch die antipsychotische Wirkung auf andere Rezeptoren sexuelle Funktionen: Histamin-Antagonismus führt ebenfalls zu Sedierung, α -Blockade zu Schwierigkeiten bei Erektion, vaginaler Lubrikation und Ejakulation. Serotonin-Antagonismus hingegen stimuliert die Prolaktin-Freisetzung und kann somit antidopaminerge Effekte wieder aufheben. Hierbei überwiegt dann der Effekt mit der stärkeren Rezeptorbindung des Antipsychotikums. Dieser Zusammenhang erklärt möglicherweise, warum einige Antipsychotika wie Aripiprazol, Clozapin, Quetiapin und Olanzapin weniger sexuelle Funktionsstörungen hervorrufen als andere. Auch nach der großen Meta-Analyse von Leucht et al. sollten bezüglich Hyperprolaktinämie und assoziierter Nebenwirkungen vor allem Aripiprazol und Quetiapin gegenüber Risperidon (und Haloperidol) favorisiert werden (99).

Zusammenfassend sind mehr randomisierte kontrollierte längerfristige Studien mit validierten Fragebögen nötig um die genaue Korrelation zwischen Antipsychotika, Prolaktinspiegeln und insbesondere assoziierten unerwünschten Wirkungen herstellen zu können.

5.4 Antipsychotische Polypharmazie

25,7 % der Patienten erhielten eine antipsychotische Kombinationstherapie, was im oberen Bereich der Schätzungen der bisherigen Studien mit 10–30 % liegt (80). Damit bestätigt die vorliegende Studie viele andere klinische Studien weltweit, in denen die Prävalenz einer antipsychotischen Polypharmazie hoch ist, teilweise sogar bis zu 90 % beträgt (97).

In der vorliegenden Studie waren sowohl die Krankheitsdauer, die Anzahl der stationären Aufenthalte und bisherigen Antipsychotika, als auch die Krankheitsschwere (anhand von BRPS, CGI und GAF) signifikant höher unter Patienten mit Polypharmazie. Dies bestätigt die allgemeine Datenlage, wie auch die S3-Leitlinie, in denen zunächst eine Monotherapie, und erst für schwere Erkrankungsverläufe eine Polypharmazie empfohlen wird (98). Insbesondere bei Patienten mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis (F20–F29) und langer Krankheitsdauer kam häufiger Polypharmazie zum Einsatz. (Tab. 3) Die Anzahl bisheriger Antipsychotika (im Mittel 4,5 unter Kombinationstherapie) erklärte die größte Varianz. Somit scheint im klinischen Alltag meist nach der aktuellen S3-Leitlinie, in der erst nach drei Therapieversuchen mit verschiedenen Antipsychotika (inklusive Clozapin) eine Kombinationstherapie empfohlen wird, gehandelt zu werden (98).

In vielen Kategorien fehlten allerdings genaue Studiendaten von mehreren Patienten, bei der Zahl der bisherigen Antipsychotika sogar für 74 Patienten (vgl. Tabelle 3), was die Ergebnisse verfälscht haben könnte.

Die Auswertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Rahmen einer antipsychotischen Polypharmazie ist bislang in dieser Form noch nicht erfolgt. Hierbei fiel eine sehr hohe Vielfalt an Kombinationsmöglichkeiten von Antipsychotika auf, sodass statistisch jeder zweite Patient eine andere antipsychotische Kombinationstherapie vorzuweisen hatte. (Anhang: Abb. 11) Laut Leitlinien sollte hierbei auf eine Kombination möglichst verschiedener Rezeptorprofile geachtet werden, was allerdings im klinischen Alltag nach den hier vorliegenden Studienergebnissen nicht stringent verfolgt wird, da auch teilweise Kombinationen von z. B. Quetiapin und Olanzapin Anwendung fanden (98).

Nichtsdestotrotz ging eine antipsychotische Polypharmazie mit vermehrten UAW einher: EPMS traten bei 35 % (vs. 23 % unter Monotherapie) und prolaktinerge unerwünschte Wirkungen bei 22,5 % der Patienten (vs. 12,6 % unter Monotherapie) auf. Dabei nahm der Schweregrad der unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Vergleich zur Monotherapie deutlich zu.

Unter Kombinationstherapie mit Quetiapin, Risperidon, FGA oder Olanzapin traten extrapyramidal-motorische Störungen am häufigsten auf. Bei den drei SGA war die Rate dabei mehr als doppelt so hoch wie unter Monotherapie, wobei sie unter Olanzapin am niedrigsten war. Lediglich unter Kombinationstherapie mit Clozapin oder Aripiprazol gingen die EPMS-Raten im Vergleich zur Monotherapie zurück. Geringere EPMS-Raten unter Olanzapin, Aripiprazol und Clozapin im Vergleich zu FGA und Risperidon bestätigen bisherige Studienergebnisse, ebenso die hohen EPMS-Raten unter Risperidon und FGA (27, 30, 85, 99).

Unter Kombinationstherapie mit Quetiapin, Olanzapin, Aripiprazol und Risperidon traten prolaktinerge UAW am häufigsten auf. Insbesondere die hohe Zunahme der prolaktinergen UAW unter Quetiapin, aber auch unter Olanzapin und Aripiprazol, steht im starken Kontrast zu den Studienergebnissen unter Monotherapie (19, 61). Möglicherweise ist dieses Ergebnis durch die unterschiedlich große Stichprobenzahl in den verschiedenen Antipsychotikagruppen bedingt. Eine Kombinationstherapie mit Quetiapin und Aripiprazol wurde beispielsweise am häufigsten angewandt. Zudem könnte auch das zweite (oder dritte) Antipsychotikum der Kombinationstherapie die UAW verursacht haben, obwohl die UAW dem ersten Antipsychotikum zugeordnet wurden. Insgesamt hatten jedoch weder eine bestimmte Kombination der

Antipsychotika noch deren Dosis einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von prolaktinergen UAW.

Die Dosis der Antipsychotika war bei mit Quetiapin behandelten Patienten deutlich höher unter Polypharmazie als unter Monotherapie. Bei allen anderen Antipsychotika war die Dosis nahezu gleich. Dieses Ergebnis widerspricht dem von Centorrino et al., laut welchem die antipsychotische Dosis in der Kombinationstherapie verringert werden kann (81). Ein Grund hierfür mag die eher geringe Effektivität von Quetiapin auf psychotische Symptome sein, weshalb man sich von einer höheren Dosierung eine bessere Wirkung verspricht.

Es zeigte sich unter (gleichbleibender) Kombinationstherapie bei der U2 im Vergleich zur U1 eine deutliche Zunahme der UAW, sowohl in Bezug auf EPMS als auch auf prolaktinerge UAW. Auch der Prolaktinspiegel nahm stärker zu als unter Monotherapie, nur bei einem Patienten nahm er ab. Aufgrund der geringen Fallzahl waren diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Bemerkenswerterweise nahmen bei keinem Patienten die Nebenwirkungen ab. Insgesamt bestätigte sich also, wie in der Studie von Gallego et al., dass unter (längerfristiger) antipsychotischer Kombinationstherapie die UAW zunehmen (82). Daher sollte laut Gallego et al. eine antipsychotische Polypharmazie durchaus sehr kritisch geprüft werden (82).

Auch eine Umstellung auf eine Monotherapie im Verlauf lässt sich im klinischen bzw. ambulanten Alltag realisieren: Bei der Follow-up-Untersuchung waren neun von 25 Patienten unter Kombinationstherapie (36,0 %) erfolgreich auf eine Monotherapie umgestellt. Hierbei wurde meist auf eine Monotherapie mit Clozapin (33,3 %), Olanzapin oder Aripiprazol umgestellt (je 22,2 %). Dies bekräftigt die Umsetzung der Studienergebnisse von Essock und Suzuki, in welchen eine solche Umstellung empfohlen wird (83, 84). Lediglich die hohe Drop-out-Rate (55,4 %) könnte diese Rate falsch-positiv beeinflusst haben, da wahrscheinlich diejenigen Patienten, die ihre Medikation abbrechen oder generell mit der Behandlung unzufrieden waren, gar nicht erst zur Verlaufsuntersuchung erschienen sind.

6. Zusammenfassung

Die nicht-interventionelle Studie aus dem Bereich der Therapie-Begleitforschung zum Thema Verträglichkeit von Antipsychotika umfasste breitere Einschlusskriterien als bisherige Studien. Abschließend lassen sich, trotz einiger Limitationen aufgrund des naturalistischen Studiendesigns, aus der vorliegenden Beobachtungsstudie Erkenntnisse ziehen, die die Ergebnisse vorangegangener Studien weitestgehend bestätigen:

EPMS traten nicht nur unter FGA sondern auch unter der Therapie mit SGA in relevanter Häufigkeit und Ausprägung auf, insbesondere unter Risperidon. Lediglich unter Quetiapin-Therapie zeigten sich nur leichte extrapyramidal-motorische Störungen, dieser Unterschied war signifikant.

Hohe Prolaktinspiegel traten unter jeglicher Antipsychotikatherapie häufig auf, allerdings kam es nur gelegentlich zu ausgeprägten prolaktinergen unerwünschten Wirkungen wie sexuellen Funktionsstörungen. Unter Therapie mit FGA zeigten sich signifikant höhere Prolaktinspiegel als unter Therapie mit SGA, wobei unter Aripiprazol-Therapie die niedrigsten Prolaktinspiegel auftraten. Unter Risperidon-Therapie traten signifikant am häufigsten Prolaktin-assoziierte unerwünschte Wirkungen auf. Dennoch sollten diesen unerwünschten Arzneimittelwirkungen im klinischen Bereich besondere Aufmerksamkeit zukommen, da sie weniger auffällig als etwa EPMS, aber deutlich beeinträchtigend für die Betroffenen sind. Patienten sollten daher vor Beginn einer antipsychotischen Therapie ausreichend über prolaktinerge UAW informiert und regelmäßig mittels standardisierter Fragebögen nach solchen Problemen befragt werden. Bei Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen sollte in Folge der Prolaktinspiegel bestimmt und dieser Test nach mehreren Wochen wiederholt werden.

Bei Kombination mehrerer Antipsychotika kam es häufiger zum Auftreten endokriner und extrapyramidal-motorischer Störungen.

Auch bei der Verlaufsuntersuchung nach sechs Monaten, also langfristiger Einnahme der Antipsychotika, traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger auf. Regelmäßige Verlaufsuntersuchungen mit genauem Erfragen möglicher UAW, beispielsweise durch validierte Ratingskalen, sind daher unabdingbar, auch weil die spontanen Nennungen der Patienten meist nicht alle aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfassen (aus Unwissen oder auch Scham).

Auf das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hatten in der hier vorliegenden Studie weder die antipsychotische Dosis noch patientenabhängige Risikofaktoren wie Geschlecht oder Alter einen Einfluss. Lediglich der Prolaktinspiegel wurde durch das Geschlecht signifikant beeinflusst: Weibliche Patienten zeigten signifikant höhere Prolaktinspiegel als männliche Patienten, was Literaturangaben bestätigt. Es gilt zukünftig zu beachten, dass der Prolaktinspiegel mindestens zweimal – entgegen dem Vorgehen in der vorliegenden Studie – bestimmt werden sollte bevor man von einer Hyperprolaktinämie spricht. Da in vielen Studien ein dosisabhängiges Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen gefunden wurde, empfehlen die aktuellen Leitlinien eine niedrigere Erhaltungsdosis, welche auch im Rahmen der Verlaufsuntersuchung dieser Studie gefunden wurde.

Bei dem Großteil der Patienten wurden SGA, insbesondere Olanzapin, Quetiapin und Risperidon, eingesetzt, hingegen wurden FGA kaum angewandt. Dieses Ergebnis wurde wohl durch die positive Einstellung der Kliniker gegenüber SGA bedingt, da diese laut Zulassungsstudien weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervorrufen sollen. Durch viele Studien, wie auch die vorliegende, lässt sich diese Theorie aber mittlerweile widerlegen. Daher wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen, die Wahl der antipsychotischen Therapie vorwiegend nach dem individuellen Risikoprofil des Patienten für UAW zu treffen und nicht unbedingt einem SGA den Vorzug gegenüber einem FGA zu geben.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass aufgrund der Vielfalt der Antipsychotika weitere breit angelegte Studien notwendig sind, um die unerwünschten Arzneimittelwirkungen noch besser erfassen und einschätzen zu können. Hierbei sollte trotz naturalistischen Studiendesigns darauf geachtet werden, dass validierte Ratingskalen eingesetzt und etwa gleich große Antipsychotikagruppen untersucht werden, um ein besseres Signifikanzniveau und reliablere Ergebnisse zu erreichen.

7. Literaturverzeichnis

1. Neuroleptika-Vergleich in CATIE-Studie: Mythos „atypisch“ entzaubert. *arzneitelegramm*. 2005;36(11):98–100.
2. Agelink MW, Kornischka J, Cordes J, Klimke A, Hauner H, Ziegler D. Allgemeinmedizinische Aspekte der Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation. *Dtsch Arztebl*. 2006 Oct;103(42):A2802–2808.
3. Windgassen K. Fortschritte in der neuroleptischen Schizophreniebehandlung: Neuroleptika der zweiten Generation. *Dtsch Arztebl*. 2004;101(48):A3270–3275.
4. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 2007;21:911–936.
5. Riedel M, Strassnig M, Müller N, Zwack P, Möller HJ. How representative of everyday clinical populations are schizophrenia patients enrolled in clinical trials? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255:143–148.
6. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why Olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats Olanzapine. An exploratory analysis of head-to-head comparisons studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006;163:185–194.
7. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychological Medicine*. 2009;39:1591–1602.
8. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2009;166:152–163.
9. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotics for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31–41.
10. Haro JM, Novick D, Suarez D, Roca M: Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. *J Psychiatr Res*. 2009;43:265–273.
11. Lieberman JA, Stroup S, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK, for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators.

- Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep;353:1209–1223.
12. Fritze J, Aldenhoff J, Bergmann F et al. Mitteilungen der DGPPN: CATIE: Die Auswahl von Antipsychotika bei Schizophrenie. *Nervenarzt*. 2005;76:1559–1564.
 13. Lewis S, Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *BJP*. 2008;192:161–163.
 14. Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TRE, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess*. 2006;10:1–83.
 15. Agius M, Zaman R. Some Issues with Cutlass British. *Journal of Psychiatry Electronic Letters*. 2008 Mar 17.
 16. Lloyd HM, Markwick AJ, Page ER, Lewis S, Barnes TRE. Attitudes to atypical and conventional antipsychotic drug treatment in clinicians participating in the CUtLASS study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2005;9:35–40.
 17. Lester H, Wilson S. Practical problems in recruiting patients with schizophrenia into randomised controlled trials. *Br Med J*. 1999;318:1075.
 18. Suarez D, Haro JM. Overview of the findings from the European SOHO study. *Expert Rev. Neurother*. 2008;8:873–880.
 19. Haro JM, Suarez D, Novick D, Brown J, Usall J, Naber D and the SOHO Study Group. Three-year antipsychotic effectiveness in the outpatient care of schizophrenia: Observational versus randomized studies results. *European Neuropsychopharmacology*. 2007;17:235–244.
 20. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2013;16:1205–1218.
 21. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1050–1060.
 22. Cheng F, Jones PB. Drug treatments for schizophrenia: pragmatism in trial design shows lack of progress in drug design. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2013;22:223–233.

23. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, McEvoy JP, Hamer RM & Lieberman JA: Comparison of Atypicals in First Episode study group. 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;69:106–113.
24. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, Lopez-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rossler A, Grobbee DE; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371:1085–1097.
25. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.). S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff-Verlag; 2005 Nov.
26. Glazer WM. Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. *J Psychiatry*. 2000;61:16–21.
27. Laux G, Dietmaier O. Psychopharmaka: Übersichtlich und verständlich Für Patienten, Angehörige und Profis in der Pflege. Berlin: Springer; 2013:135–139.
28. Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale: revisited. *J Psychopharmacol*. 2003;17:365–370.
29. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement Disorders Induced by Antipsychotic Drugs: Implications of the CATIE Schizophrenia Trial. *Neurol Clin*. 2011 February;29(1):127–viii.
30. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1334–1349.
31. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons. *Schizophrenia Bulletin*. 2012;38(1):167–177.
32. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161:414–425.
33. McDonagh MS, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta R, Helfand M. Atypical Antipsychotic Drugs, Final Update 3. Drug Class Review. 2010 Jul;68–70.

34. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000;321:1371–1376.
35. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2008;193:279–288.
36. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *BJP*. 2012;200:387–392.
37. Klawans HL, Rubovits R. Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37:941–947.
38. Rosenheck RA. Open forum: effectiveness versus efficacy of second generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator. *Psychiatr Serv*. 2005;56:85–92.
39. Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2008;196:434–439.
40. Rybakowskia JK, Vansteelandt K, Remlinger-Molendaa A, Fleischhacker WW, Kahn RS, Peuskens J, for the EUFEST Study Group. Extrapyramidal symptoms during treatment of first schizophrenia episode: Results from EUFEST. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24:1500–1505.
41. Agius M, Davis A, Gilhooley M, Chapman S, Zaman R. What do large scale studies of medication in schizophrenia add to our management strategies? *Psychiatria Danubina*. 2010;22(2):323–328.
42. Lambert M, Haro JM, Novick D, Edgell ET, Kennedy L, Ratcliffe M, Naber D. Olanzapine vs. other antipsychotics in actual out-patient settings: six months tolerability results from the European Schizophrenia Out-patient Health Outcomes study. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111:232–243.
43. McCreadie RG, Srinivasan TN, Padmavati R, Thara R. Extrapyramidal symptoms in unmedicated schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2005 May;39(3):261–266.
44. Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol. Med*. 2009;39:1065–1076.
45. Simpson G, Angus JSW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr ScandSuppl*. 1970;212:9–11.

46. Chouinard G, et al. Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale (ESRS). The Canadian journal of neurological sciences. 1980;7(3):233.
47. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry. 1982;39(4):486–487.
48. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features, and management. Drugs. 2004;64:2291–2314.
49. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. Curr Med Res Opin. 2004;20:189–197.
50. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. J Clin Psychiatry. 2004 Nov;65(11):1491–1498.
51. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Sugawara N, Sato Y, Tsuchimine S, Furukori H, Kaneko S. Gender-specific prolactin response to antipsychotic treatments with risperidone and olanzapine and its relationship to drug concentrations in patients with acutely exacerbated schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2010;34:537–540.
52. Aston J, Rechsteiner E, Bull N, Borgwardt S, Gschwandtner U, Riecher-Rössler A. Hyperprolactinaemia in early psychosis – not only due to antipsychotics. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2010;34:1342–1344.
53. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Parellada E, Bernardo M, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. Schizophrenia Research. 2012;134:16–19.
54. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, Fleischhacker WW; EUFEST Study Group. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. Psychol Med. 2013 Dec;43(12):2571–2582.
55. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. Pharmacotherapy. 2008;29(1):64–73.
56. Byerly M, Suppes T, Tran Q, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. J Clin Psychopharmacol. 2007;27:639–661.
57. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. Psychoneuroendocrinology. 2003;28:55–68.

58. Kinon BJ, Ahl J, Liu-Seifert H, Maguire GA. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:577–588.
59. Wolf J, Fiedler U. Hyperprolactinemia and amenorrhea associated with olanzapine normalized after addition of aripiprazole. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(2):197–198.
60. Kane JM, Correll CU, Goff DC, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct;70:1348–1357.
61. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY, Marcus RN, Pans M, Kerselaers W. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry*. 2008;8:95.
62. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1404–1410.
63. Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, McAllister V, O'Keane V, Aitchison KJ. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol*. 2008;22:244–253.
64. Riecher-Rössler A, Schmid C, Bleuer S, Birkhäuser M. Antipsychotika und Hyperprolaktinämie: Pathophysiologie, klinische Bedeutung, Abklärung und Therapie. *Neuropsychiatrie*. 2009;23(2):71–83.
65. Bobes J, García-Portilla MP, Rejas J, et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther*. 2003;29:125–147.
66. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:109–114.
67. Kelly DL, Conley RR. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Apr;31(3):340–346.

68. Knegtering R, Castelein S, Bous H, Van Der Linde J, Bruggeman R, Kluiters H, et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:56–61.
69. Wirshing et al. Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophr Re*. 2002 Jul 1;56(1-2):25–30.
70. Bitter I, Basson BR, Dossenbach MR. Antipsychotic treatment and sexual functioning in first-time neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:19–21.
71. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S, Anders M, Khalil A, Araszkievicz A, et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry*. 2006;21:251–258.
72. Malik P, Kemmler G, Hummer M, Riecher-Roessler A, Kahn RS, Fleischhacker WW; EUFEST Study Group. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from European First Episode Schizophrenia Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Jun;31(3):274–280.
73. van Bruggen M, van Amelsvoort T, Wouters L, et al. Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(7):989–995.
74. Howes OD, Wheeler MJ, Pilowsky LS, Landau S, Murray RM, Smith S. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:361–367.
75. Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S, Bruggeman R, Sytema S, van Os J. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:711–717.
76. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry*. 2002;181:49–55.
77. Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(2):109–123.
78. de Boer MK, et al. The Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ): Preliminary evidence for reliability and validity. *Schizophr. Res*. 2013.
79. Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):56–62.

80. Centorrino F, Cincotta SL, Talamo A, et al. Hospital use of antipsychotic drugs: polytherapy. *Compr Psychiatry*. 2008 Jan-Feb;49:65–69.
81. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry*. 2004;161:700–706.
82. Gallego JA, et al. Safety and Tolerability of Antipsychotic Polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Jul;11(4):527–542.
83. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, et al. A clinical case series of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy with a second-generation agent on patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Mar;28:361–369.
84. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, et al. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry*. 2011 Jul;168:702–708.
85. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry*. 2005;5:26.
86. Novick D, Ascher-Svanum H, Brugnoli R, Bertsch J, Hong J, Haro JM. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the treatment of outpatients with schizophrenia in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study. *J Nerv Ment Dis*. 2012 Jul;200(7):637–643.
87. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1987;334:1–100.
88. Rhoades HM, Overall JE. The semistructured BPRS interview and rating guide. *Psychopharmacology Bulletin*. 1988;24(1):101–104.
89. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*. 1962;10:799–812.
90. Guy W. Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service Alcohol; Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976:218–222.
91. Henning Saß et al. Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen. DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe; 2003:47–49.

92. Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure. *Psychopharmacology Bulletin*. 1993;29:321–326.
93. Attkisson CC, Zwick R. The Client Satisfaction Questionnaire. Psychometric properties and correlations with service utilization and psychotherapy outcome. *Eval Program Plann*. 1982;5(3):233–237.
94. Moeller HJ. Do «real world» studies on antipsychotics tell us the real truth. *World Psychiatry*. 2009;8:32.
95. Chaves AC, Seeman MV. Sex selection bias in schizophrenia antipsychotic trials. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:489–494.
96. Villero S, Fraguas D. Gender imbalance in clinical trials in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:498–499.
97. Iniesta E, et al. Elegibilidad de pacientes con esquizofrenia ingresados en una unidad de hospitalización psiquiátrica para participar en ensayos clínicos. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2012;5(2):71–78.
98. DGPPN e.V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung, 2019, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019, verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html>
99. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951–962.
100. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, García-Portilla MP, Madrigal M, Hernández G. Frequency of Extrapyramidal Adverse Reactions in Schizophrenic Outpatients Treated with Risperidone, Olanzapine, Quetiapine or Haloperidol. Results of the EIRE Study. *Clin Drug Invest*. 2002;22(9):609–622.

8. Anhang

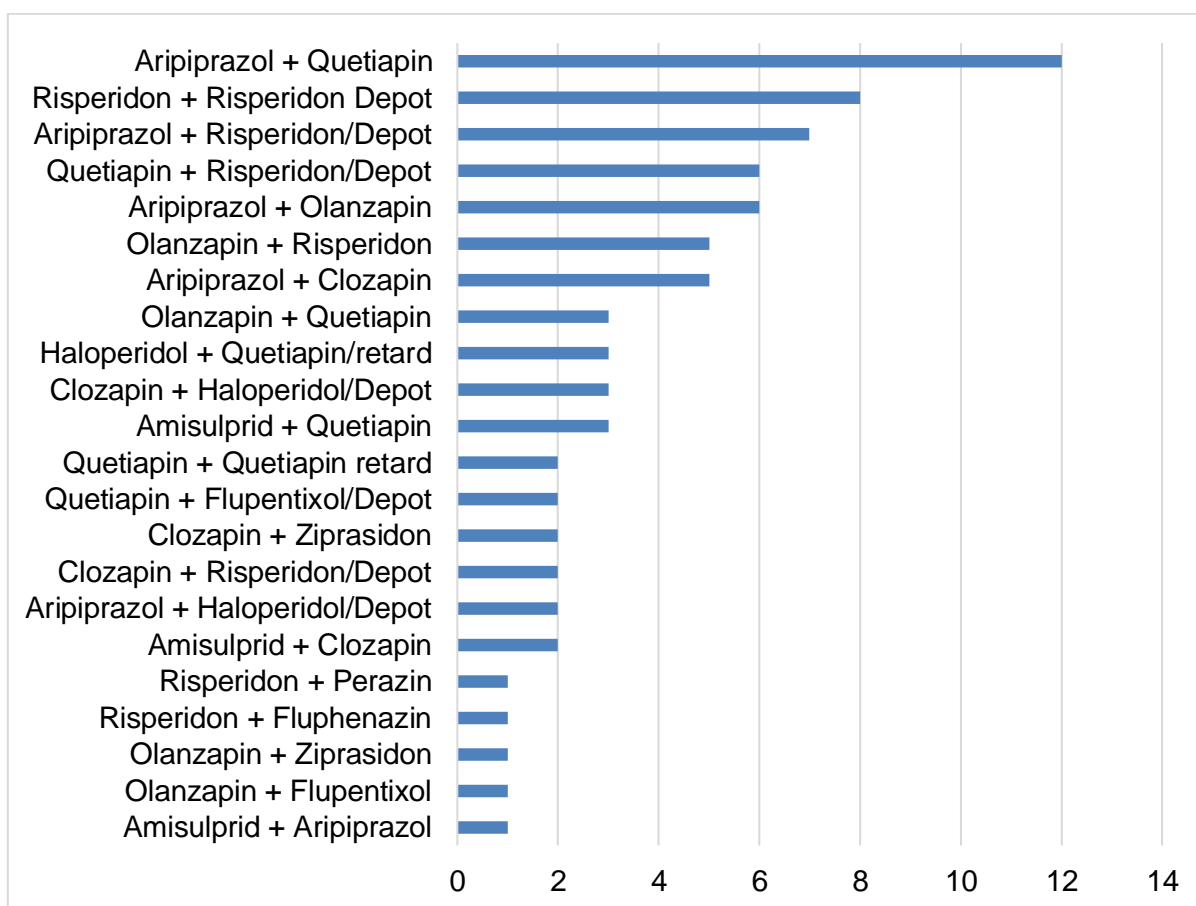


Abbildung 11: Antipsychotikakombinationen

Tabelle 11: Gründe des Absetzens der antipsychotischen Vormedikation. Bis zu drei Antipsychotika pro Patient (mit jeweiligem Absetzgrund) wurden erfasst. %-Angaben nur für gültige Fälle.

	FGA (n = 25)	SGA (n = 141)	Gesamt (n = 166)
Unzureichende Wirkung, % innerhalb von AP-Klasse	12,0	21,3	19,9
Medikamenteninteraktion, % innerhalb von AP-Klasse	0	14,2	1,2
EPMS, % innerhalb von AP-Klasse	16,0	8,5	9,6
Sexuelle Funktionsstörungen, % innerhalb von AP-Klasse	0	1,4	1,2
Gewichtszunahme, % innerhalb von AP-Klasse	0	9,9	8,4
EKG-Veränderungen, % innerhalb von AP-Klasse	0	2,1	1,8
Patientenwunsch, % innerhalb von AP-Klasse	24,0	33,3	31,9
Unbekannt, % innerhalb von AP-Klasse	48,0	22,0	25,9

Unter den Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F20–F29) mit einer On-Label Monotherapie (n = 74) waren sechs (6,4 %) Antipsychotika-naiv und bei 26 (29 %) war die Erkrankungsdauer kürzer als 60 Monate. Die durchschnittliche Krankheitsdauer war länger und die Zahl der stationären Aufenthalte sowie bisheriger Antipsychotika im Mittel höher als der Durchschnitt der (On-Label) behandelten Patienten mit antipsychotischer Monotherapie. (Tabelle 12)

Tabelle 12: Charakteristika der Kohorte unter antipsychotischer Monotherapie, On-Label Monotherapie und On-Label Monotherapie mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10 F20–F29). Daten sind Mittelwerte (\pm SD), wenn nicht anders deklariert.

Monotherapie	Gesamt N = 231	On-Label N = 148	& F20–F29 N = 74
Alter, Jahre (y), Mittelwert (\pm SD)	41,8 \pm 12	42,7 \pm 12	42,2 \pm 11,4
Geschlecht, % männlich	51,5	53,4	67,6
Krankheitsdauer (y), Mittelwert (\pm SD)	9,1 \pm 9,6	9,4 \pm 9,6	11,1 \pm 10,6
Stationäre Aufenthalte, Mittelwert (\pm SD)	6,2 \pm 8,2	5,6 \pm 7,9	6,5 \pm 9,2
Anzahl bisheriger AP, Mittelwert (\pm SD)	2,6 \pm 2,4	2,8 \pm 2,6	3,9 \pm 2,9
BPRS, Mittelwert (\pm SD)	39,8 \pm 9,4	40,6 \pm 9,7	41,6 \pm 9,9
CGI, Mittelwert (\pm SD)	3,9 \pm 0,8	4,0 \pm 0,8	3,9 \pm 0,8
GAF, Mittelwert (\pm SD)	54,5 \pm 11,8	52,9 \pm 11,5	51,9 \pm 12,7
Aufenthaltsdauer, Mittelwert (\pm SD)	46,3 \pm 32,8	46,8 \pm 28,4	47,6 \pm 39,2
Amisulprid, %	2,2	1,4	2,7
Aripiprazol, %	7,8	7,4	9,5
Clozapin, %	5,2	6,8	13,5
Olanzapin, %	24,2	22,3	25,7
Quetiapin, %	37,2	39,9	9,5
Risperidon, %	18,2	18,9	32,4
FGA, %	3,5	3,4	6,8
Anticholinergika, %	1,7	2,7	2,7
Antidepressiva, %	41,1	38,5	18,9
Anxiolytika, %	10,4	10,1	10,8
Stimmungsstabilisatoren, %	22,5	20,9	10,8
Niederpotente Neuroleptika, %	22,9	26,4	27,0
EPMS, %	23,8	24,3	13,8
Prolaktinspiegel, Mittelwert [ng/mL]	465	247	248
Prolaktinerge UAW, %	12,6	24,3	24,1

Tabelle 13: Kreuztabelle Extrapyramidal-motorische UAW der häufigsten Antipsychotika (ohne Quetiapin retard und Risperidon Depot). Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset der Antipsychotika-Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

EPMS		Antipsychotikum						Gesamtsumme
		Aripiprazol	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin	Risperidon	FGA	
nicht vorhanden	Anzahl % je AP	12 _a 66,7	8 _a 66,7	46 _a 82,1	54 _a 78,3	27 _a 73,0	4 _a 50	151 75,5%
leichte Ausprägung	Anzahl % je AP	4 _{a, b} 22,2	2 _{a, b} 16,7	4 _b 7,1	15 _a 21,7	6 _{a, b} 16,2	2 _{a, b} 25	33 16,6%
mittlere/schwere Ausprägung	Anzahl % je AP	2 _a 11,1	2 _a 16,7	6 _a 10,7	0 _b 0	4 _a 10,8	2 _a 25	16 8,0%
Gesamtsumme	Anzahl	18	12	56	69	37	8	200

Tabelle 14: Kreuztabelle prolaktinerge UAW der häufigsten Antipsychotika (ohne Quetiapin retard und Risperidon Depot). Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset der Antipsychotika-Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Prolaktinerge NW		Antipsychotikum						Gesamtsumme
		Aripiprazol	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin	Risperidon	FGA	
nicht vorhanden	Anzahl % je AP	15 _a 88,2	9 _a 75,0	49 _a 90,7	61 _a 91,0	27 _a 79,4	7 _a 80	168 87,5%
leichte Ausprägung	Anzahl % je AP	2 _{a, b} 11,8	2 _{a, b} 16,7	2 _a 3,7	3 _a 4,5	5 _b 14,7	1 _{a, b} 20	15 7,8%
mittlere/schwere Ausprägung	Anzahl % je AP	0 _a 0	1 _a 8,3	3 _a 5,6	3 _a 4,5	2 _a 5,9	0 _a 0	9 4,7%
Gesamtsumme	Anzahl	17	12	54	67	34	8	192

Fragebögen der Studie

Verträglichkeit von Antipsychotika

Patientennummer: _____

Untersuchungsdatum: _____

Geschlecht: () m ()w

Teil 1: Labor, medizinische Daten, Medikamentenspiegel

1. Labor

Datum	
Leukozyten [1000/u/l]	
CRP [mg/l]	
Natrium [mval/l]	
Kalium [mval/l]	
Calcium [mmol/l]	
AP [U/l]	
GOT [U/l]	
GPT [U/l]	
GGT [U/l]	
Glukose [mg/dl]	
Cholesterin [mg/dl]	
Triglyceride [mg/dl]	
LDL [mg/dl]	
HDL [mg/dl]	
Prolaktinspiegel [ng/ml]	

2. Drogenscreening

Datum	
Kokain	
Opiate	
Amphetamine	
Barbiturate	
Benzodiazepine	
Cannabis	

Medikamentenspiegel

Datum	
Substanz 1	
Substanz 2	
Substanz 3	

	Medikamentenspiegel	aktives Metabolit [ng/ml]
Medikament 1		
Medikament 2		
Medikament 3		

3. EKG

Datum	
QTc [%]	

4. Body-Mass-Index

Datum	
Größe [cm]	
Gewicht [kg]	

5. Vormedikation 1 (von / bis)

Substanz 1
Substanz 2
Substanz 3
Substanz 4
Substanz 5

	Dosis [mg]	i.m. Depot Intervall [Wochen]	Dauer der Medikation [d]	Grund des Absetzens
Substanz 1				
Substanz 2				
Substanz 3				
Substanz 4				
Substanz 5				

Vormedikation 2 (von /bis)

Substanz 1
Substanz 2
Substanz 3
Substanz 4
Substanz 5

	Dosis [mg]	i.m. Depot Intervall [Wochen]	Dauer der Medikation [d]	Grund des Absetzens
Substanz 1				
Substanz 2				
Substanz 3				
Substanz 4				
Substanz 5				

Vormedikation 3 (von /bis)

Substanz 1
Substanz 2
Substanz 3
Substanz 4
Substanz 5

	Dosis [mg]	i.m. Depot Intervall [Wochen]	Dauer der Medikation [d]	Grund des Absetzens
Substanz 1				
Substanz 2				
Substanz 3				
Substanz 4				
Substanz 5				

6. Aktuelle Medikation

Substanz 1
Substanz 2
Substanz 3
Substanz 4
Substanz 5

	Dosis [mg]	i.m. Depot Intervall [Wochen]	Dauer der Medikation [d]
Substanz 1			
Substanz 2			
Substanz 3			
Substanz 4			
Substanz 5			

7. Zusätzliche Medikation

zusätzliche Medikation	zutreffendes bitte ankreuzen
Antidepressiva	
Benzodiazepine	
Biperiden	
Mood Stabilizers	
niederpotente Neuroleptika	

8. Sonstiges/ Raum für Notizen:

Verträglichkeit von Antipsychotika

Patientennummer: _____

Untersuchungsdatum: _____

Teil 2 : Stammdaten

psychiatrische Hauptdiagnose (ICD10) bei Entlassung	
psychiatrische Nebendiagnose (ICD10) bei Entlassung	
somatische Nebendiagnose (ICD10) bei Entlassung	
Anzahl der psychiatrischen Diagnosen bei Entlassung	
Anzahl der somatischen Diagnosen bei Entlassung	
Geschlecht 1: männlich 2: weiblich	
Familienstand 1: ledig, 2: verheiratet, 3: verwitwet, 4: geschieden, 9: unbekannt-unklar	
Staatsangehörigkeit 1: Deutsche/r 2: EU-Ausländer/in 3: Sonstige 9: unbekannt	
Familiensituation 1: allein lebend, 2: ohne Partner, mit Kind(ern), 3: mit Partner, ohne Kinder, 4: mit Partner, mit Kind(ern), 5: mit Elternteil, 6: mit sonstigen Angehörigen, 7: mit sonstigen Personen, 8: unbekannt	

<p>Wohnsituation vor Aufnahme</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: Wohnung 2: Heim der Eingliederungshilfe 3: Einrichtung, die Hilfe zur Pflege gewährt 4: betreutes Wohnangebot 5: Einrichtung der öffentlichen Erziehungshilfe 6: JVA 7: sonstige Einrichtung 8: ohne festen Wohnsitz 9: sonstiges 10: unbekannt 	
<p>Berufliche Situation vor Aufnahme</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: vollzeit erwerbstätig 2: teilzeit erwerbstätig 3: arbeitslos gemeldet 4: geschützt beschäftigt 5: tagesstrukturierende Hilfen 6: verrentet ohne Zuverdienst 7: verrentet mit Zuverdienst 8: nicht erwerbstätig wg Aus- u Fortbildung 9: nicht erwerbstätig wg häusl. Bindung 10: nicht erwerbstätig wg Krankheit/Behinderung 11: nicht erwerbstätig aus sonstigen Gründen 12: unbekannt 	
<p>Grundlage Aufnahme</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: freiwillig 2: Unterbringung nach PsychKG 3: Polizei- und Ordnungsbehördengesetz 4: Betreuungsrecht 5: Begutachtung 6: strafrechtl Regelung 7: sonstige 8: unbekannt, unklar 	
<p>Anzahl psychiatrischer Aufnahmen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: Erstaufnahme 2: wiederholte Aufnahme (Anzahl Voraufenthalte) 3: unbekannt, unklar 	
<p>Überweisung durch</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: Aufnahme ohne Überweisung / Einweisung 2: durch niedergelassenen Arzt 3: durch Ambulanz / PIA 4: Amtsarzt Gesundheitsamt, SPDI, Krisendienst 5: Notarzt 6: psychiatrische Krankenhaus / TK 7: somatisches Krankenhaus 8: Verlegung im eigenen KH 9: sonstiges 10: unbekannt, unklar 	

<p>Suizidversuch während des Aufenthaltes</p> <p>1: ja 2: nein 3: unbekannt, unklar</p>	
<p>Entlassart</p> <p>1: Regelentlassung 2: Tod (ohne Suizid) 3: Suizid 4: Verlegung im eigenen KH 5: Verlegung in anderes KH 6: unbekannt, unklar</p>	
<p>Weiterbehandlung durch</p> <p>1: keine Empfehlung 2: niedergelassener Arzt / Psychotherapeut 3: sozialpsychiatrischer Dienstag 4: Ambulanz, PIA 5: anderes Krankenhaus 6: sonstige 7: unbekannt</p>	
<p>Wohnsituation nach dem Klinikaufenthalt</p> <p>1: wie bei Aufnahme 2: Wohnung 3: Heim der Eingliederungshilfe 4: Einrichtung, die Hilfe zur Pflege gewährt 5: betreutes Wohnangebot 6: Einrichtung der öffentlichen Erziehungshilfe 7: JVA 8: sonstige Einrichtung 9: ohne festen Wohnsitz 10: sonstiges 11: unbekannt</p>	
<p>Berufliche Situation bei Entlassung (Veränderung)</p> <p>1: unverändert 2: Verrentung 3: von erwerbstätig zu nicht erwerbstätig 4: von nicht erwerbstätig zu erwerbstätig 5: unbekannt / unklar</p>	
<p>Suizidversuche während des Aufnethaltes</p> <p>1: ja 2: nein</p>	



Patientennummer



Untersucher

Datum

Nebenwirkungsskala (Kurzversion der UKU¹)

UAW	nicht erhoben	Ausprägung				Zusammenhang mit Medikation		
		nicht vorhanden	leicht	mittel	schwer	wahrscheinlich	möglich	unwahrscheinlich
Schlaflosigkeit / Sedierung								
Spannung / innere Unruhe								
Akkommodationsstörungen								
Hauterscheinungen								
Speichelfluß (erhöht/verringert)								
Polydipsie								
EPS-Nebenwirkungen (Dystonie / Rigidität / Hypokinesie / Akinese / Tremor / Akathisie)								
kardiovaskuläre Störungen (orthostatische Dysregulation / Tachykardie)								
gastrointestinalstörungen (Übelkeit / Erbrechen / Nausea / Diarrhoe / Obstipation)								

urogenitale Störungen (Miktionsstörungen/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)										
Gewichtszunahme										

Globaler Schweregrad der UAW	Keine	Leicht (interferieren nicht mit Alltagsaktivitäten)	Mittel (interferieren mäßig mit Alltagsaktivitäten)	Schwer (interferieren erheblich mit Alltagsaktivitäten)
Einschätzung durch Patient				
Einschätzung durch Behandler				
Konsequenz	Keine Aktion	Häufigere Kontrollen, keine Änderung der Medikation	Dosisreduktion und / oder Behandlung der UAW	Absetzen oder Umstellung der Medikation
Einschätzung durch Behandler				

¹ Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1987;334:1-100



Verträglichkeit von Antipsychotika

Patientennummer:

Datum:
 Tag Monat Jahr

BPRS

Brief Psychiatric Rating Scale

Bitte jeweils nur die zutreffenden Ziffern ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!

	Nicht vorhanden	Sehr gering	gering	mäßig	Mäßig stark	stark	Extrem stark		Nicht vorhanden	Sehr gering	gering	mäßig	Mäßig stark	stark	Extrem stark	
	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	
1. Sorge um die (körperliche) Gesundheit Grad der Anteilnahme am augenblicklichen körperlichen Gesundsein. Bewerten Sie, in welchem Ausmaß physische Gesundheit vom Patienten als Problem angesehen wird, gleichgültig ob ein realer Grund für die Klagen besteht oder nicht.								6. Gespanntheit Körperlich-motorische Anzeichen für Gespanntheit, „Nervosität“ und allgemein erhöhte Aktivität. Bewerten Sie nur die körperlichen Anzeichen von Gespanntheit, nicht das geschilderte subjektive Erleben des Patienten.								
2. Angst Besorgnis, Befürchtungen, Überbesorgnis in Bezug auf Gegenwart und Zukunft. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sein subjektives Erleben. Es soll nicht von körperlichen Symptomen oder neurotischen Abwehrmechanismen auf Angst geschlossen werden.								7. Manieriertheit Affektiertheit, Positur Auffälligkeiten der Psychomotorik, unübliches motorisches Verhaltensbild, das bestimmte psychisch Kranke aus der Gruppe der „Normalen“ heraushebt. Bewerten Sie nur die Abnormität des Bewegungsbildes und der Ausdrucksmotorik, nicht einfach erhöhte motorische Aktivität.								
3. Emotionale Zurückgezogenheit Mangel an emotionalem Kontakt zum Interviewer und unzureichende Beziehung zur Interviewsituation. Beurteilen Sie lediglich, wie sehr es dem Patienten anscheinend misslingt, emotionalen Kontakt zu anderen Personen in der Interviewsituation herzustellen.								8. Größenideen Überhöhte Selbsteinschätzung, Überzeugung, in Besitz ungewöhnlicher Kräfte und Fähigkeiten zu sein. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sich selbst oder im Vergleich zu anderen, nicht jedoch das Verhalten in der Interviewsituation.								
4. Zerfall der Denkprozesse Grad, bis zu dem der Denkprozess verworren, inkohärent oder zerfahren ist. Bewerten Sie nur die Integration der verbalen Äußerungen, nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seinem eigenen Denkvermögen hat.								9. Depressive Stimmung Mutlosigkeit, Traurigkeit. Bewerten Sie nur den Grad der Mutlosigkeit. Ziehen Sie keine Rückschlüsse auf Grund von depressiven Begleitsymptomen wie allgemeiner Verlangsamung und körperlichen Beschwerden.								
5. Schuldgefühle Überbesorgnis oder Gewissensbisse in Hinsicht auf früheres Verhalten. Bewerten Sie das subjektive Schuldgefühle aufgrund der verbalen Äußerungen des Patienten und seiner angemessenen affektiven Beteiligung. Es soll nicht von Depression, Angst oder neurotischer Abwehr auf Schuldgefühle geschlossen werden.								10. Feindseligkeit Animosität, Geringschätzung, Feindseligkeit, Verachtung gegenüber Personen außerhalb der Interviewsituation. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über seine Gefühle und Handlungen anderen gegenüber. Es soll nicht von neurotischer Abwehr, Angst oder körperlichen Beschwerden auf Feindseligkeit geschlossen werden. Das Verhalten dem Interviewer gegenüber ist unter 14 (mangelnde Kooperation) zu bewerten.								



	1	2	3	4	5	6	7
	leicht vorhanden	Sehr gering	gering	mäßig	Mäßig stark	stark	Extrem stark
	1	2	3	4	5	6	7
11. Misstrauen, paranoide Inhalte Überzeugung (wahnhaft oder in anderer Weise), dass andere jetzt oder früher böswillige oder diskriminierende Absichten gegenüber dem Patienten haben oder hatten. Bewerten Sie nur solche Verdächtigungen, die aufgrund entsprechender Äußerungen nach wie vor bestehen, gleichgültig, ob sie frühere oder derzeitige Situationen betreffen.							
	1	2	3	4	5	6	7
12. Halluzinationen Wahrnehmungen ohne entsprechende normale äußere Reize. Bewerten Sie nur solche Erlebnisse, die laut Patient in der letzten Woche aufgetreten sind und die sich – so wie sie beschrieben werden – deutlich vom Denken und der Vorstellung Normaler abheben							
	1	2	3	4	5	6	7
13. Motorische Verlangsamung Verminderung des Energieniveaus, sichtbar an Verlangsamten Bewegungen. Bewerten Sie nur das beobachtende Verhalten des Patienten und nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seiner Vitalität hat.							
	1	2	3	4	5	6	7
14. Unkooperatives Verhalten Offensichtlicher Widerstand, Unfreundlichkeit, Vorbehalte und mangelnde Bereitschaft, mit dem Interviewer zusammenzuarbeiten. Bewerten Sie nur die Einstellung des Patienten und seine Reaktionen gegenüber dem Interviewer und auf die Interviewsituation. Beurteilen Sie nicht Äußerungen über ablehnendes oder unkooperatives Verhalten außerhalb der Interviewsituation.							
	1	2	3	4	5	6	7
15. Ungewöhnliche Denkinhalte Ungewöhnliche, seltsame, fremdartige oder bizarre Denkinhalte. Bewerten Sie nur das Ausmaß der Ungewöhnlichkeit, nicht den Grad des Zerfalls der Denkprozesse (formale Denkstörungen sind unter 4 berücksichtigt)							
	1	2	3	4	5	6	7
16. Affektive Abstumpfung, Verflachung Reduzierte Emotionalität, offensichtlicher Mangel an normalem Fühlen und Engagement.							
	1	2	3	4	5	6	7
17. Erregung Gesteigerte Emotionalität, Agitation, erhöhte Reagibilität.							
	1	2	3	4	5	6	7
18. Orientierungsstörungen Verwirrtheit oder mangelnde Fähigkeit Personen Örtlichkeiten oder Zeit zuzuordnen.							
	1	2	3	4	5	6	7

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!

	1 ANDP	2 ANER	3 THOT	4 ACTV	5 HOST	6 TOTAL
Summenscore	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	: 4	: 4	: 4	: 3	: 3	
Mittelscore	= <input type="text"/>	= <input type="text"/>	= <input type="text"/>	= <input type="text"/>	= <input type="text"/>	

ANDP Angst / Depression: Items 1 (Körperbezogenheit), 2 (Angst), 5 (Schuldgefühle), 9 (Depressive Stimmung)

ANER Anergie: Items 3 (Emotionale Zurückgezogenheit), 13 (Motorische Verlangsamung), 16 (Affektive

Abstumpfung, Verflachung), 18 (Orientierungsstörungen)

THOT Denkstörungen: Items 4 (Zerfall der Denkprozesse), 8 (Größenideen), 12 (Halluzinationen),

15 (Ungewöhnliche Denkinhalte)

ACTV Aktivierung: Items 6 (Gespanntheit), 7 (Manieriertheit), 17 (Erregung) HOST Feindseligkeit / Mißtrauen

Items 10 (Feindseligkeit), 11 (Mißtrauen, paranoide Ideen), 14 (Unkooperatives Verhalten)

HOST Feindseligkeit / Misstrauen: Items 10 (Feindseligkeit), 11 (Mißtrauen, paranoide Ideen), 14 (Unkooperatives Verhalten)



Verträglichkeit von Antipsychotika

Patientennummer: Datum:
Tag Monat Jahr

CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE

Schweregrad der Krankheit
Ziehen Sie Ihren gesamten Erfahrungsschatz an dieser Art von Kranken in Betracht, und geben Sie an, wie hoch Sie den jetzigen Grad der seelischen Erkrankung des Patienten einschätzen. Schätzen Sie diesen Schweregrad gesamt ein.
[0] Nicht beurteilbar
[1] Patient ist überhaupt nicht krank
[2] Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung
[3] Patient ist nur leicht krank
[4] Patient ist mäßig krank
[5] Patient ist deutlich krank
[6] Patient ist schwer krank
[7] Patient gehört zu den extrem schwer Kranken

Verlaufsuntersuchungen

Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung
Beurteilen Sie die Zustandsänderung insgesamt seit dem ersten Rating zu Beginn der Therapiestudie.
[0] Nicht beurteilbar
[1] Zustand ist sehr viel besser
[2] Zustand ist viel besser
[3] Zustand ist nur wenig besser
[4] Zustand ist unverändert
[5] Zustand ist etwas schlechter
[6] Zustand ist viel schlechter
[7] Zustand ist sehr viel schlechter



Verträglichkeit von Antipsychotika

Patientennummer:

Datum:
Tag Monat Jahr

GLOBAL ASSESSMENT OF FUNCTIONING SCALE (GAF)

100	Keine Symptome, kommt in einem weiten Bereich von Aktivitäten ausgezeichnet zurecht, Probleme des Lebens scheinen niemals außer Kontrolle zu geraten, andere wenden sich an ihn wegen seiner Warmherzigkeit und Integrität.
90 81	Vorübergehende Symptome können auftreten, aber gutes Zurechtkommen auf allen Gebieten, interessiert und involviert in einem weiteren Bereich von Aktivitäten; im sozialen Verhalten angemessen und erfolgreich, im allgemeinen mit dem Leben zufrieden, mit alltäglichen Sorgen wird er nur gelegentlich nicht fertig.
80 71	Minimale Symptome können vorhanden sein, aber nur eine leichte Beeinträchtigung im Zurechtkommen, Schwankungen und Ausmaß von alltäglichen Sorgen, mit denen er manchmal nicht selbst fertig wird.
70 61	Einige leichte Symptome (z.B. depressive Stimmung und leichte Schlafstörung) oder einige Schwierigkeiten im Zurechtkommen in mehreren Bereichen, aber im allgemeinen recht gutes Zurechtkommen, hat einige sinnvolle zwischenmenschliche Beziehungen, die meisten Laien würden ihn nicht für krank halten.
60 51	Mäßige Symptome oder der Patient kommt im Allgemeinen nur mit Schwierigkeiten zurecht (z.B. wenig Freude und flacher Affekt, depressive Stimmungslage und pathologischer Zweifel an sich selbst, euphorische Stimmungslage und Rededrang, mäßig schweres antisoziales Verhalten).
50 41	Jegliche schwere Symptomatik der Beeinträchtigung, die die meisten Kliniker für offensichtlich behandlungsbedürftig halten würden (z.B. Selbstmordgedanken oder -handlungen, Zwangsrituale, häufige Angstanfälle, ausgeprägtes antisoziales Verhalten, Trunksucht).
40 31	Stärkere Beeinträchtigung auf mehreren Gebieten wie z.B. Arbeit, Beziehungen in der Familie, Urteilsfähigkeit, Denken und Stimmungslage (z.B. eine depressive Frau meldet Freunde, vernachlässigt die Familie, ist unfähig die Hausarbeit zu machen) oder eine Beeinträchtigung in der Einschätzung der Realität oder der Kommunikation (z.B. ist die sprachliche Äußerung zeitweise verworren, unlogisch oder irrelevant) oder einziger schwerer Suizidversuch.
30 21	Auf fast allen Gebieten unfähig zu handeln (z.B. bleibt den ganzen Tag im Bett) oder das Verhalten ist erheblich beeinflusst von Wahnvorstellungen oder Halluzinationen oder eine ernsthafte Beeinträchtigung der Kommunikation (manchmal in der Kommunikation inkohärent oder nicht ansprechbar) oder der Urteilsfähigkeit (reagiert z.B. stark unangemessen).
20 11	Benötigt Überwachung, um eine Selbst- oder Fremdgefährdung zu verhindern oder um ein Minimum an Körperpflege aufrecht zu erhalten (z.B. wiederholte Selbstmordversuche, häufig gewalttätig, manisch, Erregbarkeit, schmiert mit Extremitäten) oder eine sehr starke Beeinträchtigung der Kommunikation (weitgehend inkohärent oder mutistisch).



Verträglichkeit von Antipsychotika

Patientennummer:

Datum:
Tag Monat Jahr

Client Satisfaction Questionnaire (CSQ-8C)

Bitte helfen Sie uns, unser Behandlungsangebot zu verbessern, indem Sie einige Fragen über die erlebte Behandlung beantworten. Wir sind dabei an Ihrer ehrlichen Meinung interessiert, ob sie nun positiv oder negativ ausfällt. Bitte beantworten Sie alle Fragen. Gerne können Sie auch Kommentare oder Vorschläge mit aufzuführen. Vielen Dank für Ihre Hilfe.

Bitte markieren Sie jeweils die am besten zutreffende Antwort:

1. Wie würden Sie die Qualität der Behandlung beurteilen, die Sie bekommen haben?

4	3	2	1
-----	-----	-----	-----
Exzellent	Gut	Mittelmäßig	Schlecht

2. Haben Sie die Art von Behandlung bekommen, die Sie wollten?

4	3	2	1
-----	-----	-----	-----
Nein, keinesfalls	Nein, nicht wirklich	Ja, im Großen und Ganzen	Ja, definitiv

3. In welchem Maß hat unser Behandlungsprogramm Ihren Bedürfnissen entsprochen?

4	3	2	1
-----	-----	-----	-----
Praktisch allen	Den meisten	Nur wenigen	Keinen

meiner Bedürfnisse wurde entsprochen

4. Wenn ein Freund ähnliche Hilfe wie Sie benötigen würde, würden Sie ihm unser Behandlungsangebot empfehlen?

4	3	2	1
-----	-----	-----	-----
Nein, keinesfalls	Nein, nicht wirklich	Ja, im Großen und Ganzen	Ja, definitiv

5. Wie zufrieden sind Sie mit dem Ausmaß der erfahrenen Hilfe?

4	3	2	1
-----	-----	-----	-----
Ziemlich unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden oder ein wenig unzufrieden	Hauptsächlich zufrieden	Sehr zufrieden



6. Haben die Behandlungsangebote Ihnen geholfen, effektiver mit Ihren Problemen umzugehen?

4	3	2	1
----- Ja, sie haben sehr geholfen	----- Ja, sie haben ein wenig geholfen	----- Nein, sie haben nicht geholfen	----- Nein, sie haben alles noch schlimmer gemacht

7. Wie zufrieden sind Sie mit dem erhaltenen Behandlungsangebot generell?

4	3	2	1
----- Sehr zufrieden	----- Hauptsächlich zufrieden	----- Weder zufrieden noch unzufrieden oder ein wenig unzufrieden	----- Ziemlich unzufrieden

8. Wenn Sie sich wieder um Hilfe bemühen würden, würden Sie wieder auf unser Behandlungsangebot zurückgreifen?

4	3	2	1
----- Nein, keinesfalls	----- Nein, nicht wirklich	----- Ja, im Großen und Ganzen	----- Ja, definitiv



Verträglichkeit von Antipsychotika

Patientennummer: Datum:
Tag Monat Jahr

Lebensqualität, Lebensfreude und Zufriedenheit (Q-LES-Q-18)

Während der letzten Woche, wie oft in dieser Zeit...	nie	selten	manchmal	häufig	immer
1. ...haben Sie sich körperlich in sehr guter Verfassung gefühlt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ...haben Sie sich keine Sorgen um Ihre körperliche Gesundheit gemacht?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ...haben Sie sich körperlich gut gefühlt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ...haben Sie sich voller Schwung und Energie gefühlt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ...waren Sie mit ihrem Leben zufrieden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ...waren Sie glücklich oder fröhlich?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ...fühlten Sie sich in der Lage, sich mit anderen zu unterhalten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. ...fühlten Sie sich in der Lage, die Orte zu erreichen, an denen Sie etwas zu erledigen hatten (z.B. zu Fuß, mit dem Auto, Bus oder Bahn)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. ...konnten Sie gut für sich sorgen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Die folgenden Fragen beziehen sich auf Freizeitaktivitäten wie z.B. fernsehen, Zeitung oder Zeitschriften lesen, Gartenarbeit, Hobbys, Sport, ins Museum, Kino oder zu Sportveranstaltungen gehen usw.</i>					
10. Wie oft haben Sie sich Freizeitaktivitäten gewidmet?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Wie oft konnten Sie sich auf Ihre Freizeitaktivitäten konzentrieren und sich diesen ganz zuwenden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Wenn bei Ihren Freizeitaktivitäten Probleme aufgetreten sind, wie oft konnten Sie diese ohne übermäßigen Stress beseitigen oder damit umgehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Während der letzten Woche, wie oft haben Sie...	nie	selten	manchmal	häufig	immer
13. ...sich darauf gefreut, Freunde oder Verwandte zu treffen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. ...es genossen, mit Kollegen oder Nachbarn zu sprechen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. ...Zuneigung zu jemandem gespürt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. ...mit anderen Spaß gehabt oder gelacht?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. ...das Gefühl gehabt, dass Sie den Bedürfnissen von Freunden oder Verwandten gerecht werden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Insgesamt betrachtet, wie oft waren Sie mit Ihren Medikamenten zufrieden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

