

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und Schweiz  
(Beispiele)

Olanzapin:  
ZYPREXA  
(A, CH)

Perphenazin:  
DECEN-  
TAN  
(A)  
TRILAFON  
(CH)

Quetiapin:  
SERO-  
QUEL  
(A, CH)

Ziprasidon:  
ZELDOX  
(A)

thologie,<sup>7,8</sup> deren klinische Bedeutung ungeklärt ist.<sup>9</sup> Konsistente Belege für eine im Vergleich mit konventionellen Neuroleptika bessere Wirksamkeit oder Verträglichkeit lassen sich aus diesen Studien nicht ableiten, ebenso wenig Gleichwertigkeit mit Clozapin.<sup>8-15</sup> Dies gilt nach den vorliegenden Metaanalysen auch für kognitive Funktionen sowie für die negative Symptomatik im Rahmen schizophrener Erkrankungen.<sup>8-11,14</sup> Im Hinblick auf das EPS-Risiko unterscheiden sich „Atypika“ ebenso wie konventionelle Neuroleptika auch untereinander. Die extrapyramidalen Effekte treten zudem dosisabhängig auf. Die größten Vorteile für neuere Neuroleptika ergeben sich, wenn diese in mittlerer Dosierung mit klassischen hochpotenten Stoffen wie Haloperidol in hoher Dosis verglichen werden.<sup>5</sup> Dass als Vergleichspartner in Studien zu neueren atypischen Neuroleptika am häufigsten Haloperidol gewählt wird, oft zudem in hoher Dosis, dürfte somit ein verzerrtes Bild von ihrer Verträglichkeit erzeugen.<sup>5,9</sup> Kritisiert wird zudem, dass in diesen Studien, die hauptsächlich bekannte unerwünschte Effekte wie die unter konventionellen Mitteln problematischen EPS untersuchen, das gesamte Störwirkungsspektrum nicht adäquat erfasst wird.<sup>7</sup>

Eine große, mit öffentlichen Geldern geförderte US-amerikanische randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie über 18 Monate (CATIE\*)<sup>2</sup> vergleicht nun in einem realitätsnahen Design die vier „atypischen“ Neuroleptika **Olanzapin** (ZYPREXA; 7,5 mg bis 30 mg/Tag), **Quetiapin** (SEROQUEL; 200 mg bis 800 mg), **Risperidon** (1,5 mg bis 6 mg) und **Ziprasidon** (ZELDOX; 40 mg bis 160 mg) mit dem klassischen Phenothiazin Perphenazin (DECENTAN, PHENOTHIAZIN-NEURAXPHARM; 8 mg bis 32 mg). 1.432 18- bis 65-jährige Patienten mit chronischer Schizophrenie nehmen teil. Die Einschlusskriterien sind bewusst weit gefasst: Auch Patienten mit Suchtproblemen, psychischer oder somatischer Begleiterkrankung werden aufgenommen. An Komorbiditäten werden nur schwere kognitive Einschränkungen wie geistige Retardierung oder Demenz sowie schwerwiegende, nicht stabile somatische Erkrankungen ausgeschlossen. Ausgeschlossen sind außerdem Patienten mit schizoaffektiver Erkrankung, Therapieresistenz oder schweren unerwünschten Effekten unter der Studienmedikation in der Vorgeschichte. 212 Patienten mit vorbestehender Spätdyskinesie werden nur den „atypischen“ Mitteln zugeteilt und in Vergleichen mit Perphenazin nicht mit ausgewertet. Perphenazin ist unter anderem wegen seiner vergleichsweise geringen Häufigkeit extrapyramidal-motorischer Störwirkungen ausgewählt worden.<sup>2,7</sup> Psychosoziale Interventionen begleiten die medikamentöse Therapie.<sup>7</sup>

**Primärer Endpunkt** ist die Zeit bis zum Absetzen der Studienmedikation. Therapieabbruch ist ein häufiges Problem in der Behandlung der Schizophrenie. Der im Unterschied zu den üblichen Skalen wenig „interpretationsanfällige“ Endpunkt erfasst sowohl mangelnde Effektivität als auch schlechte Verträglichkeit. Die Gründe für das Absetzen werden als *sekundäre Endpunkte* geprüft. Das Design erlaubt eine individuelle Dosisanpassung innerhalb weiter Bereiche. Die eingenommenen Tagesdosierungen, durchschnittlich 20 mg Olanzapin, 21 mg Perphenazin, 543 mg Quetiapin, 4 mg Risperidon und 113 mg Ziprasidon, stimmen nach Angaben der Studienautoren im Wesentlichen mit den in den USA üblichen überein. Die Höchstdosis von Risperidon liegt mit 6 mg niedrig,<sup>2</sup> während Olanzapin eher hoch dosiert ist.

Das Resultat ist für alle Neuroleptika ernüchternd: Die meisten Patienten beenden die für 18 Monate geplante Einnahme vorzeitig; unter Olanzapin sind es 64%, unter Risperidon 74%, unter Perphenazin 75%, unter Ziprasidon 79% und unter Quetiapin 82%. Olanzapin wird deutlich länger eingenommen als Quetiapin (Hazard Ratio [HR] 0,63; p < 0,001), Risperidon (HR 0,75; p = 0,002), Ziprasidon (HR 0,76; p = 0,028) oder Perphenazin (HR 0,78; p = 0,021). Nach Adjustierung wegen multiplen Testens ist der Unterschied zur Ziprasidon- und Perphenazingruppe jedoch

nicht mehr signifikant. Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon unterscheiden sich gar nicht von Perphenazin. Die Zeit bis zum Absetzen wegen mangelnder Wirksamkeit ist unter Olanzapin ebenfalls deutlich länger als unter allen anderen Prüfpräparaten, die sich untereinander nicht unterscheiden. Auch in den als weitere sekundäre Endpunkte geprüften Skalen zur Positiv- und Negativsymptomatik (PANSS\*) und zum allgemeinen klinischen Eindruck (CGI\*) schneidet Olanzapin am besten ab, gefolgt von Perphenazin.<sup>2</sup>

Die Zeit bis zum Absetzen wegen nicht tolerabler Störwirkungen unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht. Die Rate der Patienten, die die Einnahme aus diesem Grund abbrechen, ist aber unter Olanzapin mit 18% versus 10% bis 15% unter den anderen Mitteln numerisch am höchsten. Extrapyramidal-motorische Störungen kommen in der Perphenazingruppe nicht häufiger vor als in den anderen Gruppen. Perphenazin wird allerdings am häufigsten wegen nicht tolerabler EPS abgesetzt (8% vs. 2% bis 4%). Der Prolaktinspiegel steigt nur unter Risperidon mit durchschnittlich 13,8 ng/dl deutlich an. Unter allen anderen Mitteln nimmt er dagegen ab, am stärksten unter Quetiapin. Wesentliche Unterschiede im Hinblick auf Verlängerung des QT-Intervalls im EKG finden sich nicht.<sup>2</sup> Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass das potenziell riskante Ziprasidon (a-t 2002; 33: 48-9) erst nachträglich in die Studie aufgenommen wurde, die Ziprasidongruppe kleiner und die Aussagekraft der Studie für Vergleiche mit Ziprasidon daher geringer ist.

Patienten in der Olanzapingruppe nehmen am meisten an Gewicht zu, pro Monat um durchschnittlich 1 kg im Vergleich mit 0,2 kg unter Risperidon, 0,3 kg unter Quetiapin und geringfügigen Gewichtsabnahmen unter Perphenazin und Ziprasidon. Bei 30% der Olanzapinpatienten steigt das Gewicht im Studienverlauf um mehr als 7%, in den anderen Gruppen bei 7% bis 16%. Auch Cholesterin (mittlerer Anstieg um 9 mg/dl), Triglyzeride (um 41 mg/dl) und Blutzucker gemessen am glykosylierten Hämoglobin (um 0,4%) nehmen unter Olanzapin am deutlichsten zu. Die Abbruchrate wegen Gewichtszunahme oder metabolischer Störungen ist mit 9% (versus 1% bis 4% in den Vergleichsgruppen) unter Olanzapin am höchsten.<sup>2</sup> Ein begleitendes Editorial wertet die potenziell tödlichen metabolischen Störwirkungen von Olanzapin als bedenklicher als die meist gefürchtete Nebenwirkung der klassischen Neuroleptika, die Spätdyskinesie.<sup>16</sup>

■ Die CATIE-Studie, ein praxisnah angelegter, firmenunabhängiger 18-monatiger Vergleich der so genannten atypischen Neuroleptika Olanzapin (ZYPREXA), Quetiapin (SEROQUEL), Risperidon (RISPERDAL) und Ziprasidon (ZELDOX) mit dem klassischen Phenothiazin Perphenazin (DECENTAN u.a.) bei chronischer Schizophrenie dokumentiert eine ernüchternde Bilanz für alle Antipsychotika: Mindestens zwei Drittel der Patienten setzen die Therapie vorzeitig ab.

■ Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon haben keinen Wirkvorteil gegenüber Perphenazin.

■ Olanzapin scheint – innerhalb der insgesamt engen Wirksamkeitsgrenzen – in der verwendeten relativ hohen Dosierung etwas effektiver zu sein als die anderen Mittel.

■ Hinsichtlich der Gesamtverträglichkeit gibt es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Neuroleptika. Die Abbruchrate wegen nicht tolerabler Störwirkungen ist jedoch unter Olanzapin am höchsten.

■ Extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) kommen unter den geprüften Neuroleptika ähnlich häufig vor. Perphenazin wird allerdings am häufigsten wegen nicht tolerabler EPS abgesetzt.

■ Der Prolaktinspiegel steigt nur unter Risperidon.

■ Das relativ hoch dosierte Olanzapin geht mit der stärksten Gewichtszunahme und der stärksten prognostisch bedenklichen Veränderung metabolischer Parameter wie Blutzuckeranstieg einher.

\* CGI = Clinical Global Impressions (nach Guy 1976), 7 items zur Psychopathologie; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, 30 items messen Psychopathologie abgestuft nach Schwere von 1-7

\* CATIE = The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study