



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Klinikum rechts der Isar · 81675 München

München, 25.04.2023

**Klinikum rechts der Isar
Anstalt des öffentlichen Rechts**

**Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. S. Leucht
Stellvertretender Klinikdirektor**

Titelblatt zum Schlussbericht

(Gemäß Nrn. 6.6 BNBest-BMBF 98 bzw. 11.6 NKBF 98)

Thema: „Reduktion von Dosis und Polypharmazie antipsychotischer Medikamente bei Schizophrenie. Zwei systematische Cochrane Reviews“ (FKZ01KG1807)

Ismaninger Straße 22
81675 München
E-Mail: Stefan.Leucht@tum.de
Tel: (089) 41 40 - 4249
Fax: (089) 41 40 - 4987

Förderkennzeichen	Autoren <i>(hier bitte alle Autorinnen und Autoren nennen, um Plagiatsvorwürfe zu vermeiden)</i>	Zuwendungs-empfänger	Laufzeit <i>(Beginn und Ende)</i>	Hinweis auf Vertraulichkeit
01KG1807	Irene Bighelli, Alessandro Rodolico, Spyridon Sifis, Myrto Samara, Wulf-Peter Hansen, Salvatore Salomone, Eugenio Aguglia, Pierfelice Cutrufelli, Ingrid Bauer, Lio Bäckers, Stefan Leucht	Technische Universität München	01.02.2019 - 31.07.2022	Nicht erforderlich

Kontaktperson:

Name: Prof. Dr. Stefan Leucht

Straße: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Ismaningerstr. 22

PLZ Ort: 81675 München

E-Mail: Stefan.Leucht@tum.de

Telefon: 089- 4140-4249

I. Kurze Darstellung

I.1 Aufgabenstellung

Schizophrenie ist eine Erkrankung, die laut dem World Health Report als eine der 20 Hauptursachen für Behinderung gilt und auf Grund des häufig chronischen Krankheitsverlaufes mit hohem Leidensdruck und großen Kosten einhergeht. In diesem Projekt haben wir zwei systematische Cochrane Reviews erstellt, die die relative Effektivität und Sicherheit einer Dosisreduktion und einer Reduktion antipsychotischer Polypharmazie in der Behandlung stabiler Patienten mit Schizophrenie bezüglich multipler Outcomes evaluieren. Dabei wurde auf der Grundlage aller gegenwärtig verfügbaren randomisierten Studien Vorteile und Risiken insbesondere hinsichtlich Rezidivwahrscheinlichkeit und Lebensqualität oben genannter Dosisreduktion (Review 1) und Reduktion einer Polypharmazie mit Antipsychotika (Review 2) systematisch berichtet.

I.2 Voraussetzungen

Das Vorhaben wurde von der Arbeitsgruppe Evidenz-basierte Medizin in der Psychiatrie unter Leitung von Prof. Stefan Leucht durchgeführt. Prof. Leucht hat seit 20 Jahren einen Forschungsschwerpunkt auf der Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen insbesondere über Behandlung der Schizophrenie was in zahlreichen und hochrangigen Publikationen dokumentiert ist. Das Projekt wurde in Zusammenarbeit mit der Cochrane-Schizophrenie-Gruppe für nach den Cochrane-Standards durchgeführt und bezog Patientenvertreter in alle Phasen ein (einschließlich Autorenschaft).

I.3 Planung und Ablauf

1. Einreichung der Protokolle zur Veröffentlichung in der Cochrane Library
2. Implementierung von Änderungsvorschlägen der Gutachter und Einreichung der finalen Versionen der Protokolle bei Cochrane
3. Literatursuche
4. Studienselektion und Volltext-Screening
5. Covidence Vorbereitung, Aufbau der Datenbank und Datenextrahierung
6. Einholen fehlender Daten bei Originalautoren
7. Aktualisierung der Literatursuche
8. Durchführung der statistischen Analysen
9. Fertigstellung und Einreichung der systematischen Übersichtsarbeiten
10. Implementierung von Änderungsvorschlägen der Gutachter und Einreichung der finalen Versionen der Reviews bei Cochrane
11. Publikation von den zwei Übersichtsarbeiten in der Cochrane Database of Systematic Reviews
12. Erstellung der Laienversion der Ergebnisse und Disseminierung

I.4 Wissenschaftlicher und technischer Stand

Schizophrenie ist eine stark beeinträchtigende, oft lebenslängliche Erkrankung mit zahlreichen Konsequenzen, wie verminderter Lebensqualität bis hin zum Extremfall eines Todes durch Suizid. Antipsychotika sind sehr effektiv in der Akutbehandlung und stellen auch einen wesentlichen Bestandteil der Langzeitbehandlung dar. Aufgrund verschiedener Einschränkungen wird allerdings bereits seit ihrer Einführung über ihren Einsatz in der Erhaltungstherapie diskutiert. Vor allem können sie, insbesondere bei langdauernder Behandlung, zu zahlreichen schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Bewegungsstörungen, Gewichtszunahme, metabolischen

Störungen und sexueller Dysfunktion führen. Diese treten meist dosisabhängig auf. Die Debatte wurde jüngst erneut entfacht, als bekannt wurde, dass eine mögliche Assoziation zwischen der in der Rezidivprophylaxe verwendeten Dosis und einem Verlust an Hirnvolumen bestehen könnte. Außerdem wird eine Theorie diskutiert, nach der die Dauertherapie zu einer Resistenzentwicklung an den Dopaminrezeptoren führt, was zu einem Teufelskreis hinsichtlich immer höheren Dosierungen führen kann. Überdies führt die gleichzeitige Therapie mit mehreren Antipsychotika zu gefährlichen Arzneimittelwechselwirkungen, die die Plasmaspiegel beeinflussen und damit schwer berechenbar machen können. Eine vorsichtige Reduktion von Dosierungen und Kombinationen von Antipsychotika würde all diesen Mechanismen entgegenwirken und könnte somit einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität und evt. sogar die Lebenserwartung der Behandelten haben. Dem steht allerdings ein potentiell erhöhtes Rückfallrisiko gegenüber.

Zu Beginn der Arbeit waren keine umfassenden systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zum Thema Dosisreduktion und Reduktion einer Polypharmazie mit Antipsychotika bekannt.

I.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Literatursuchen wurden in Zusammenarbeit mit der Cochrane-Schizophrenie-Gruppe durchgeführt. Patientenvertreter von „BASTA – Das Bündnis für Psychisch Kranke Menschen“ wurden in allen Phasen einbezogen.

II. Eingehende Darstellung

II.1 Ergebnisse

Was die Reduktion einer Polypharmazie mit Antipsychotika betrifft, fanden wir fünf Studien mit 319 Teilnehmern mit Schizophrenie. Die Studien dauerten zwischen drei Monaten und einem Jahr. Sie wurden in Kanada, Japan, Finnland und zwei in den USA durchgeführt und wurden alle von öffentlichen Einrichtungen gesponsert. Wir fanden heraus, dass eine Verringerung der Zahl der Antipsychotika die Zahl der Teilnehmer, die die Studie vorzeitig verlassen, erhöhen kann, insbesondere, weil die Behandlung nicht so gut anschlägt.

Wir fanden keine Unterschiede hinsichtlich der Wiedereinweisung ins Krankenhaus, des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen, der Funktionsfähigkeit und der Anzahl der Teilnehmer mit mindestens einer Nebenwirkung, aber wir sind sehr unsicher, was die Ergebnisse angeht.

Wir haben keine Daten zur Lebensqualität und zu Rückfällen gefunden. (Bighelli 2022)

Zur Dosisreduktion fanden wir 25 Studien mit insgesamt 2721 Teilnehmern mit Schizophrenie. Zweiundzwanzig Studien (2635 Teilnehmer) lieferten Daten für die Analysen. Die Studien dauerten zwischen 12 Wochen und 2 Jahren. Sie wurden weltweit durchgeführt, unter anderem in den USA, im Vereinigten Königreich, Europa und Asien. Vierzehn Studien wurden von öffentlichen Einrichtungen gesponsert, fünf von Pharmaunternehmen, zwei von öffentlichen Einrichtungen und Pharmaunternehmen gemeinsam, und aus vier Studien gingen keine klaren Angaben zur Finanzierung hervor.

Wir haben festgestellt, dass eine Dosisreduzierung:

- wahrscheinlich wenig bis keine Auswirkungen auf die Lebensqualität hat;
- keinen Einfluss auf die Rückübernahme ins Krankenhaus hat, aber wir sind uns über die Ergebnisse sehr unsicher;
- wahrscheinlich die Zahl der Teilnehmer erhöht, die die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig verlassen;

- wenig bis keine Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit hat;
- die Zahl der Teilnehmer mit einem Rückfall erhöhen kann;
- wahrscheinlich die Zahl der Teilnehmer erhöht, die die Studie aus irgendeinem Grund vorzeitig verlassen;
- wahrscheinlich einen geringen bis keinen Einfluss auf die Anzahl der Teilnehmer mit mindestens einer Nebenwirkung hat (Rodolico 2022).

II.2 Positionen

Die Zuwendung wurde hauptsächlich für Personalkosten verwendet. Sie ermöglichte die Finanzierung von wissenschaftlichen Mitarbeitern für die Dauer der Durchführung und Erstellung der systematischen Übersichtsarbeiten als Ziel des Projekts.

Für die Vorstellung des Projekts und der Ergebnisse auf einschlägigen Kongressen im Bereich der Psychiatrie und der evidenzbasierten Medizin (siehe unter Veröffentlichungen) wurden zudem die Anmeldegebühren und Reisekosten aus den Zuwendungen finanziert.

Zusätzlich wurden die Kosten für die Veröffentlichung der Protokolle und der Ergebnisse als Open Access in der Cochrane Database of Systematic Reviews übernommen.

II.3 Notwendigkeit

Das ursprünglich anvisierte Ziel wurde erreicht: Die zwei publizierten Übersichtsarbeiten liefern wichtige Informationen über die Wirksamkeit und Sicherheit einer Reduzierung der Anzahl und Dosis von Antipsychotika und stellen (nach unserem besten Wissen) den aktuellsten und umfassendsten Beitrag zu diesem Thema dar.

II.4 Nutzen

Der voraussichtliche Nutzen ist, dass erwartet werden kann, dass die Ergebnisse der Arbeit in klinische Leitlinien zur Schizophrenie eingehen und sowohl behandelnde Ärzte als auch Entscheidungsträger im Gesundheitswesen informieren werden. Zudem zeigen wir mit unserer Arbeit Lücken und Einschränkungen in der vorhandenen Evidenz auf, wodurch wir die Forschung hinsichtlich zukünftiger Studien und Analysen informieren.

II.5 Fortschritt

Vier systematische Übersichtsarbeiten wurden von anderen Forschungsteams zu einem ähnlichen Thema, jedoch mit anderem Schwerpunkt, veröffentlicht, so dass sie keinen wesentlichen Einfluss auf die Verwertung unserer Ergebnisse haben (Bogers et al 2020, Tani 2020, Matsui 2019, Ostuzzi 2022).

Unsere Arbeiten haben eine umfassendere Evidenzsynthese zu diesen Themen ermöglicht und sowohl durch ein registriertes Protokoll als auch eine ausführliche Literaturrecherche und mehrfache Ergebnis-Parametern die Nachteile vorheriger Arbeiten überwunden.

II.6 Veröffentlichungen

Die Protokolle der zwei Übersichtsarbeiten wurden zur Veröffentlichung von Cochrane angenommen (Bighelli 2021a, Bighelli 2021b).

Das Projekt wurde auf folgende Kongresse als Poster vorgestellt:

- Kongress der Schizophrenia-International-Research-Society (SIRS), April 2020 (Leucht 2020);
- DGPPN Kongress, November 2020 (Siafis 2020)

- Kongress der Schizophrenia-International-Research-Society (SIRS), April 2022 (Leucht 2022).

Die Ergebnisse wurden in einer hochrangigen Fachzeitschrift (Cochrane Database of Systematic Reviews) Open-Access publiziert (Bighelli 2022, Rodolico 2022 - siehe Anlage).

Eine Laienversion wurde in Zusammenarbeit mit den einbezogenen Patientenvertretern vorbereitet und wird über die Verteiler von Patientenorganisationen disseminiert.

München, den 31.01.2023 Prof. Dr. med. Stefan Leucht

Literaturverzeichnis

Bighelli I, Rodolico A, Sifis S, Samara MT, Hansen W-P, Salomone S, Aguglia E, Cutrufelli P, Bauer I, Baeckers L, Leucht S. Antipsychotic polypharmacy reduction versus polypharmacy continuation for people with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 8.

Bighelli I, Samara M, Rodolico A, Hansen W-P, Leucht S. Antipsychotic dose reduction compared to dose continuation for people with schizophrenia. Protocol. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2021a.

Bighelli I, Samara M, Rodolico A, Hansen W-P, Leucht S. Antipsychotic polypharmacy reduction versus polypharmacy continuation for people with schizophrenia. Protocol. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2021b.

Bogers JP, Hambarian G, Michiels M, Vermeulen J, de Haan L. Risk Factors for Psychotic Relapse After Dose Reduction or Discontinuation of Antipsychotics in Patients With Chronic Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophrenia Bulletin Open. 2020 Jan;1(1):sgaa002.

Leucht S, Samara M, Rodolico A, Bauer I, Bäckers L, Bighelli I. S204. Reduction of antipsychotic doses and polypharmacy: two Cochrane Reviews. Schizophrenia Bulletin. 2020 Apr;46(Supplement_1):S116. (SIRS 2020)

Leucht S, Sifis S, Bighelli I, Samara M, Hansen WP, Salomone S, Aguglia E, Cutrufelli P, Bauer I, Baeckers L, Rodolico A. Antipsychotic dose reduction compared to dose continuation for people with schizophrenia - Cochrane Review. SIRS Kongress, April 2022 (SIRS 2022)

Matsui K, Tokumasu T, Takekita Y, Inada K, Kanazawa T, Kishimoto T, et al. Switching to antipsychotic monotherapy vs. staying on antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Research 2019;209:50-7.

Ostuzzi G, Vita G, Bertolini F, Tedeschi F, De Luca B, Gastaldon C, Nosé M, Papola D, Purgato M, Del Giovane C, Correll C, Barbui C. Continuing, reducing, switching, or stopping antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders who are clinically stable: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2022;9(8):614-624.

Rodolico A, Sifis S, Bighelli I, Samara MT, Hansen WP, Salomone S, Aguglia E, Cutrufelli P, Bauer I, Baeckers L, Leucht S. Antipsychotic dose reduction compared to dose continuation for people with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 11

Sifis S, Bighelli I, Samara M, Rodolico A, Bauer I, Bäckers L. and Leucht S. Antipsychotic dose and polypharmacy reduction: two Cochrane Reviews. DGPPN Kongress, November 2020. (DGPPN 2020)

Tani H, Takasu S, Uchida H, Suzuki T, Mimura M, Takeuchi H. Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. Neuropsychopharmacology 2020;45(5):887-901.