

Psychopharmakologische Behandlung negativer Symptome bei Early- und Childhood-Onset-Schizophrenie: ein systematisches Review

Santiago Cabrera, Gerd Schulte-Körne

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Klinikum der Universität München (LMU)

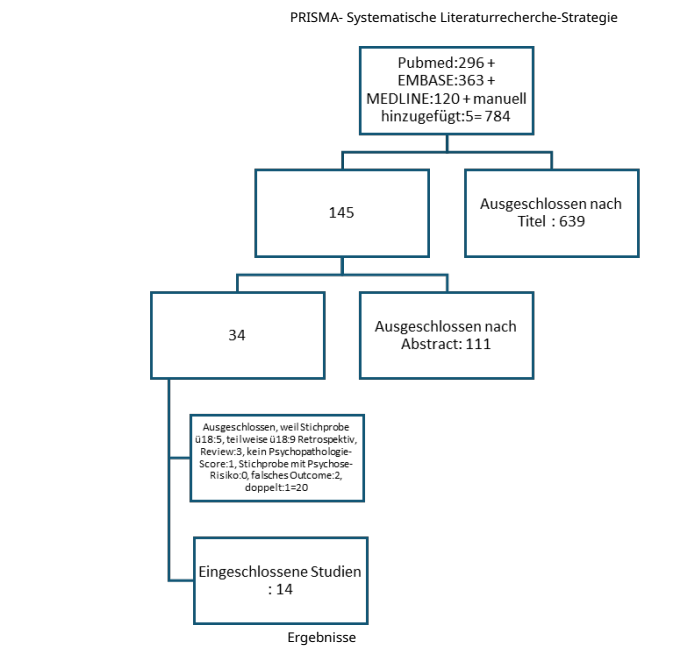
Hintergrund:

Negative Symptome (NS) treten bei bis zu 90 Prozent der Menschen mit Schizophrenie auf und sind mit einer ungünstigeren Prognose verbunden: sie stehen im Zusammenhang mit schlechteren Outcomes wie verminderter Lebensqualität und geringerem Ansprechen auf therapeutische Interventionen während der Adoleszenz. Wir analysierten systematisch psychopharmakologische Behandlungsinterventionen für Negativsymptome bei KJ mit Early- und Childhood-Onset Schizophrenie (EOS/COS) systematisch.

Methoden:

Gemäß den PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Leitlinien wurde eine systematische zweistufige Literatursuche in PubMed, EMBASE und Medline durchgeführt. Eingeschlossen wurden klinische Studien (*clinical trials*) zu psychopharmakologischen Interventionen bei Patienten bis 18 Jahre mit EOS/COS; ausgeschlossen wurden u.a. Studien ohne Psychopathologie-Score oder retrospektiv oder Patienten mit Psychose-Risiko. Als primärer Outcome wurde die Reduktion der Negativsymptome untersucht, dargestellt durch die Veränderung unterschiedlicher Testscores. Risk-of-Bias (RoB) wurde mithilfe der ROBINS-I-Tool untersucht. Für die Datenanalyse wurden die Studien nach Test (SANS und PANSS-N) unterteilt.

Ergebnisse:



Studie (n)	Baseline	Follow-up				Effektstärke	CI
Kumra 1996	SANS Baseline	SANS Woche 6					
Haloperidol (11)	83.0 (26.1)	72.2 (24.7)				-0.425	-1.620 0.770
Clozapin (10)	77.9 (36.0)	46.0 (30.3)				-0.959	-2.268 0.350
McConville 2003		SANS Woche 2	SANS Woche 12	SANS Woche 24	p		
Quetiapin (10)	12.9	-6	-5	-5*	<.05		
Findling 2003	PANSS negative symptoms baseline	PANSS negative symptoms Paired-samples t tests (end of week 4)	PANSS negative symptoms Paired-samples t tests (end of week 6)	PANSS negative symptoms Paired-samples t tests (end of study)			
Olanzapin (16)		T15=4.8 p<.0005	T15 3.1 p<.01	T15=3.3 p<.01 (End of study)			
Ross 2003	SANS Baseline	SANS after 1- year follow-up	Fa	p			
Olanzapin (20)			3.8	<.004			
Mozes 2006	PANSS negative symptoms baseline	PANSS negative symptoms endpoint				Cohen d	95% CI
Olanzapin (12)	20.41 ± 9.01	11.66 ± 4.94	p<.001			-1.204	-2.434 - 0.026
Risperidon (13)	20.76 ± 10.05	16.53 ± 9.07	p<.001			-0.442	-1.542 - 0.659
Shaw 2006	SANS Baseline (Admission Score (SD))	Antipsychotic-Free Score, Mean (SD)	Change Score, Mean (95% CI)	SANS End of Study (2-year follow-up)			
Clozapin (12)	48 (23)	52 (23)	-25 (-34 to -15) t= -5.7 p<.001 d=1.6	Clozapine treatment throughout 30 (6-77)			
				Switched to clozapine treatment 46 (12-86)			
Olanzapin (13)	46 (20)	52 (19)	-14 (-20 to -7) t= -4.6 p<.001 d=1.3				
Kumra 2008	SANS Baseline	SANS Week 12	F	p	Cohen d	Cohen d	95% CI
Clozapin (18)	10.3 (3.6)	6.6 (4.4)	5.72	.02		-0.92	-1.892 - 0.051
Olanzapin (21)	9.4 (2.7)	7.6 (3.8)				-0.546	-1.417 - 0.325
Blonanserlin 16mg/d (52)	22.6 (5.62)	-5.2 (-6.60 to -3.87)	0.015				
Placebo (47)	23.3 (4.51)	-2.8 (-4.20 to -1.42)					
Ward 2025	PANSS-N Baseline	Least squares mean change (SE)	LS mean difference vs placebo	P value vs placebo			
Brexipiprazol (110)	25.8 (5.6)	-4.7 (0.4)	-0.88 (-2.04 to 0.28)	0.14			
Aripiprazol (101)	25.1 (5.2)	-4.8 (0.4)	-0.95 (-2.14 to 0.24)	0.12			
Placebo (103)	25.7 (6.0)	-3.8 (0.4)					

Diskussion:

Die Stärke dieser Studie liegt darin, dass es bislang nur wenige Untersuchungen zu pharmakologischen Interventionen bei Jugendlichen mit Schizophrenie und Negativsymptomen gibt. Die vorliegende Studie stellt unserer Kenntnis nach, das erste systematische Review zu pharmakologischen Interventionen bei Jugendlichen mit Schizophrenie und Negativsymptomatik (NS) dar.

Die Studie hat mehrere Limitationen: Da sich die Suche auf PubMed, Medline und Embase einschränkte, wurden nicht-publizierte Daten ausgeschlossen. Zudem erschwerten unvollständige Daten innerhalb der Studien sowie das Review durch eine einzelne Person die Risiko- (RoB) und Datenanalyse. Eine wesentliche Herausforderung bleibt die häufige Vermischung von Schizophrenie mit affektiven Psychosen sowie die Schwierigkeit, primäre von sekundären Negativsymptomen (z. B. durch Komorbiditäten oder Antipsychotika-Nebenwirkungen) abzugrenzen.

Wir stellten eine erhebliche Heterogenität zwischen den Studien fest. Olanzapin, Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon und Clozapin zeigten unter unterschiedlichen Bedingungen eine gute Wirksamkeit. Kontrollierte Studien mit Lurasidon, Blonanserlin und Brexpiprazol ergaben ebenfalls vielversprechende Resultate, dennoch sind diese Medikamente in Deutschland derzeit nicht verfügbar.

Weitere klinische Studien bei Kindern und Jugendlichen sind dringend notwendig. Bis dahin ist die Extrapolation von Erwachsenendaten zwar indiziert, jedoch häufig problematisch. Amisulprid und Cariprazin werden beispielsweise bei der pharmakologischen Behandlung von Negativsymptomen (DGPPN) empfohlen; weder in unserer Studie noch in den systematischen Reviews und Metaanalysen von Pagsberg [1] oder Harvey[2] konnten jedoch Studien mit KP gefunden werden.

Die Verträglichkeit der unterschiedlichen Interventionen wurde nicht untersucht. Antipsychotika können motorische Nebenwirkungen, Gewichtszunahme, metabolische und hormonale Veränderungen sowie Sedierung bei Kindern und Jugendlichen vermehrt auslösen. Antidepressiva können eine valide Alternative bei sowohl primäre als auch sekundäre (je nach Ursache) Negativsymptome darstellen, wobei der Mangel an Studien kritischer war. Keine wurde gefunden.

Die häufig beobachtete mangelnde Wirksamkeit erwachsener-psychiatrischer Behandlungsansätze bei Jugendlichen führen nach Zhou und Cipriani [3] auf drei wesentliche Ursachen zurück: Erstens begünstigen neuroentwicklungsbedingte Mechanismen – insbesondere eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse – eine veränderte Stressverarbeitung. Zweitens limitieren eine geringere Studienanzahl und kleinere Stichprobengrößen die statistische Power der Ergebnisse. Drittens erschweren unterschiedliche Studiendesigns, die bei jungen Patienten oft mit einer höheren Placebo-Ansprechrare einhergehen, den Nachweis spezifischer therapeutischer Effekte.

