

## Mitteilungen

## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## „Aus der UAW-Datenbank“

## Anaphylaktoide Reaktionen unter „Coxiben“ (Celecoxib und Rofecoxib)

Zu den Aufgaben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gehören die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Die AkdÄ möchte Sie regelmäßig über aktuelle Themen aus der Arbeit ihres UAW-Ausschusses informieren und hofft, Ihnen damit wertvolle Hinweise für den Praxisalltag geben zu können.

Celecoxib und Rofecoxib („Coxibe“) sind nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) vom Typ der Cyclooxygenase-2 (COX-2-)Inhibitoren und zugelassen zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen) oder chronischer Polyarthrit (rheumatoide Arthritis). Rofecoxib (Vioxx®) ist seit Dezember 1999 im Handel, Celecoxib (Celebrex®) seit Juni 2000. Gegenüber den klassischen NSAR wurde ursprünglich ihr besonderer Vorteil in einem günstigeren UAW-Profil, insbesondere einem geringeren Risiko gastrointestinaler Störungen und Komplikationen vermutet. Zur tatsächlichen Bedeutung gastrointestinaler UAW unter der Therapie mit Coxiben hat die AkdÄ kürzlich kritisch Stellung genommen (1).

Als ein weiterhin angenommener Vorteil der COX-2-Inhibitoren erschien die Beobachtung, dass Patienten mit pseudoallergischen Reaktionen auf Acetylsalicylsäure (ASS) und andere NSAR, die durch eine Inhibition der COX-1 hervorgerufen werden, offenbar COX-2-Inhibitoren vertrugen (2). Auch wenn sich dies bestätigen sollte, wofür die bisherigen Beobachtungen sprechen, so scheint das Toleranzprofil der einzelnen COX-2-Inhibitoren in Abhängigkeit von der COX-2-Selektivität unterschiedlich ausgeprägt zu sein, mit einer höheren Kreuzreaktivität der NSAR zu Celecoxib als zu Rofecoxib (3). Kürzlich publizierte Fallberichte über Patienten mit bekannter NSAR-Intoleranz bestätigten, dass auch COX-2-Inhibitoren, und zwar sowohl Celecoxib als auch Rofecoxib, anaphylaktoide Reaktionen wie Urticaria, Angioödem und Blutdruckabfall bei NSAR-Intoleranz auslösen können (4, 5).

Es ist noch nicht klar, ob diese anaphylaktoiden Reaktionen auf Coxibe eine besondere Form der NSAR-Intoleranz sind (4) oder ob sie (zusätzlich?) eigen-

ständige, substanz- oder COX-2-spezifische allergische/pseudoallergische Reaktionen auf diese Substanzen darstellen (6, 7). Es ist erwähnenswert, dass dem Celecoxib (mit einer Sulfonamid-Struktur) ein allergenes Potenzial zukommt, das sich von dem Pathomechanismus der oben genannten pseudoallergischen Reaktionen eindeutig unterscheidet (8, 9).

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und der AkdÄ, Stand: 6. 9. 2002) wurde nach Celecoxib in 41 Verdachtsfällen über Urticaria, Angioödem beziehungsweise Bronchospasmus, Asthma oder allergische Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock berichtet. Im Zusammenhang mit der Gabe von Rofecoxib wurden entsprechende Beobachtungen in 51 Berichten beschrieben.

Vor dem Hintergrund, dass Coxibe als Ausweichpräparate bei NSAR-Intoleranz betrachtet werden könnten (10), sind weitere Berichte von anaphylaktoiden Reaktionen auf Coxibe von besonderem Interesse.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen

Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abrufen.

## Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Zur Sicherheit von COX-2-Inhibitoren. Dt Ärztebl 2002; 99: A 1535 [Heft 22].
2. Szczeklik A, Sanak M: The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. Clin Exp Allergy 2002; 32 (3): 339–342.
3. Sanchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR: Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87 (3): 201–204.
4. Grimm V, Rakoski J, Ring J: Urticaria and angioedema induced by COX-2 inhibitors. J Allergy Clin Immunol 2002; 109 (2): 370.
5. Schellenberg RR, Isserow SH: Anaphylactoid reaction to a cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient who had a reaction to a cyclooxygenase-1 inhibitor. N Engl J Med 2001; 345 (25): 1856.
6. Levy MB, Fink JN: Anaphylaxis to celecoxib. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87 (1): 72–73.
7. Kelkar PS, Butterfield JH, Teaford HG: Urticaria and angioedema from cyclooxygenase-2 inhibitors. J Rheumatol 2001; 28 (11): 2553–2554.
8. Verbeiren S, Morant C, Charlanne H, Ajebbar K, Caron J, Modiano P: Celecoxib induced toxiderma with positive patch-test. Ann Dermatol Venereol 2002; 129 (2): 203–205.
9. Gscheidel D, Daspert MK, Le Coz CJ, Lipsker D: Allergische Vaskulitis nach Einnahme von Celecoxib? Der Hautarzt 2002; 53: 488–491.
10. Termeer C, Schöpf E, Simon JC: Selektive Cyclooxygenase-II-Hemmer bei Patienten mit pseudoallergischen Reaktionen auf nichtsteroidale Antiphlogistika. Akt Dermatol 2002; 28: 153–155.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, Fax: -5 39, E-Mail: [akdae@t-online.de](mailto:akdae@t-online.de) □

## Bekanntmachungen

## Wissenschaftlicher Beirat Psychotherapie (nach § 11 PsychThG)

### Änderung der im Deutschen Ärzteblatt 97, Heft 1–2 vom 10. Januar 2000 veröffentlichten Bekanntmachung „Anwendungsbereiche von Psychotherapie bei Erwachsenen“

In der Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats Psychotherapie vom 16. 9. 2002 wurde die folgende Änderung der Bekanntmachung „Anwendungsbereiche von Psychotherapie bei Erwachsenen“ (Deutsches Ärzteblatt 97, Heft 1–2, 10. Januar 2000) verabschiedet:

Nummer 7 des Abschnitts „Wesentliche Anwendungsbereiche von Psychotherapie bei Erwachsenen“ wird wie folgt gefasst: „*Psychische und soziale Faktoren bei somatischen Krankheiten (F54)*“.

Nummer 11 des gleichen Abschnitts wird wie folgt gefasst: „*Psychische und soziale Faktoren bei Intelligenzminde- rung (F7)*“.

Der vollständige neu gefasste Text ist abrufbar unter <http://www.wbpsychotherapie.de>.  
Wissenschaftlicher Beirat Psychotherapie, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln  
die Vorsitzenden  
Prof. Dr. S. O. Hoffmann, Mainz,  
Prof. Dr. J. Margraf, Basel

## Mitteilungen

## Zu den Beschlussfassungen des Bewertungsausschusses der 76. und 77. Sitzung (schriftliche Beschlussfassungen) und der 70. bis 75. Sitzung (schriftliche Beschlussfassungen)

Die Beschlussfassungen der 76. und der 77. Sitzung des Bewertungsausschusses wurden im Deutschen Ärzteblatt unter dem Vorbehalt der endgültigen schriftlichen Unterzeichnung aller Mitglieder des Bewertungsausschusses veröffentlicht (Veröffentlichung der Beschlussfassung der 76. Sitzung im Deutschen Ärzteblatt, Heft 36, vom 6. September 2002; Veröffentlichung der Beschlussfassung der 77. Sitzung im Deutschen Ärzteblatt, Heft 38, vom 20. September 2002).

Inzwischen ist das Unterschriftenverfahren abgeschlossen. Die zu den Beschlussfassungen mitgeteilten Vorbehalte sind somit gegenstandslos.

Auch die Veröffentlichungen der schriftlichen Beschlussfassungen der 70.

bis 75. Sitzung des Bewertungsausschusses im Deutschen Ärzteblatt erfolgten unter dem Vorbehalt der schriftlichen Unterzeichnung durch die Mitglieder des Bewertungsausschusses. Auch zu diesen Sitzungen sind die Unterschriftenverfahren abgeschlossen und die Vorbehalte somit ebenfalls gegenstandslos.

Die im Zusammenhang mit den Beschlüssen des Bewertungsausschusses erfolgten Änderungen der vertraglichen Bestimmungen des BMÄ und der E-GO wurden ebenfalls schriftlich beschlossen. Auch hierzu sind die Unterschriftenverfahren abgeschlossen und somit auch hier die mitgeteilten Vorbehalte gegenstandslos. □

## Bekanntmachungen

## Änderungen der Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2002 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11155), zuletzt geändert am 3. August 1998 (BAnz. S. 14491), Anlage 4, zuletzt geändert am 3. Mai 2001 (BAnz. S. 18422), wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

### Therapiehinweis nach Nr. 14 Arzneimittel-Richtlinien

## Atypische Neuroleptika

#### Indikation

Eine allgemein gültige Definition eines „atypischen“ Neuroleptikums gibt es nicht. Zu den Charakteristika werden im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika u. a. ein geringeres Risiko akuter und chronischer, überwiegend extrapyramidaler Bewegungsstörungen, eine höhere Effektivität in der Behandlung so genannter Negativsymptome sowie von (gegenüber klassischen Neuroleptika)

therapieresistenten schizophrenen Psychosen gezählt. Für diesen Hinweis werden als „atypisch“ Substanzen bezeichnet, die so von Herstellern und in der Fachliteratur klassifiziert werden.

Dazu gehören zurzeit:

Amisulprid (z. B. Solian®), Clozapin (z. B. Clozapin-neuraxpharm®, Elcrit® oder Leponex®), Olanzapin (z. B. Zyprexa®), Quetiapin (z. B. Seroquel®), Risperidon (z. B. Risperdal®), Zotepin (z. B. Nipolept®) wird überwiegend nicht den

atypischen Neuroleptika zugeordnet. Die meisten Präparate sind nur in oraler Darreichung im Handel, Leponex® und Zyprexa® sind auch als Injektionslösung verfügbar.

Zugelassene Indikationen sind die Behandlung akuter und/oder chronischer Formen schizophrener Psychosen. Das bei schizophrenen Psychosen nur für chronische Krankheitszustände und Rezidivprophylaxe zugelassene Risperidon ist zudem für die Indikationen chronische Aggressivität und psychotische Symptome bei Demenz und Verhaltensstörungen in Form von Impulssteuerungsstörungen mit selbst/fremdaggressivem oder behandlungsbedürftigem störenden Verhalten bei Intelligenzminderung oder Intelligenz im unteren Normbereich zugelassen.

#### Wirkung

Die spezifischen therapeutischen Charakteristika sowie das besondere Nebenwirkungsprofil der atypischen Neuroleptika scheinen durch die Blockade D2-arteriger (= D2-, D3- und D4-) Dopamin-Rezeptoren, ihre Affinität zu verschiedenen 5-HT- bzw. mACh-Rezeptoren und deren Relation zueinander, verbunden mit topographisch bevorzugten Bindungen, hervorgerufen zu werden. Die Interaktion mit weiteren Neuronensystemen und Rezeptoren dürfte substanzspezifische Effekte bewirken.

#### Wirksamkeit

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika untersucht, wobei die überwiegende Anzahl der Studien vergleichend zu Haloperidol durchgeführt wurde. Global wird angeführt, dass die antipsychotische Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika bezüglich der sog. Positivsymptomatik (Wahn, Halluzinationen, Verhaltensstörungen etc.) vergleichbar derjenigen von Haloperidol sei, wohingegen die sog. Negativsymptomatik (Affektverflachung, Anhedonie, Antriebsstörung, sozialer Rückzug etc.) von einigen Präparaten signifikant besser beeinflusst werde. Das Nebenwirkungsprofil wird als günstiger dargestellt. Klinisch relevante Unterschiede einzelner Präparate sind dabei zu beachten.

**Amisulprid** ist ein substituiertes Benzamid mit hoher Affinität zu dopaminergen D2- und D3-Rezeptorsubtypen, die dosisabhängig insbesondere im limbischen System und weniger striatal aus-

geprägt ist. Eine Affinität zu anderen Rezeptoren besteht nicht. Es wurde in mehreren doppelblinden Vergleichsstudien bei Patienten mit akuter schizophrener Symptomatik (Exazerbationen, akute Schizophrenien) und mit chronischer, stabiler Negativsymptomatik gegen Placebo, Haloperidol, Flupentixol und Risperidon verglichen. Bezüglich der Wirkung auf die Positivsymptomatik war Amisulprid dem Haloperidol und Flupentixol bei signifikant weniger Nebenwirkungen und dem Risperidon bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil vergleichbar, insbesondere traten weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPS) auf. Bei Patienten mit chronisch schizophrener Negativsymptomatik zeigte sich unter Amisulprid eine signifikante Besserung im Vergleich zu Placebo, eine Änderung der positiven Symptome war bei dieser Patientengruppe allerdings nicht signifikant.

**Clozapin** ist ein Dibenzodiazepin mit einem vielfältigen Rezeptorprofil. Es gilt als Prototyp eines atypischen Neuroleptikums und steht seit Jahren zur Verfügung. Wegen des gehäuften Auftretens von Agranulozytosen darf Clozapin allerdings nur unter der Einschränkung einer kontrollierten Anwendung eingesetzt werden, wenn Patienten auf andere vergleichbare Medikamente nicht ansprechen oder sie diese nicht vertragen [Fachinfo]. Es besitzt einen besonderen Stellenwert in der Behandlung von Patienten, die unter untolerierbaren EPS leiden. Auch die antipsychotische Wirksamkeit bei einer selektierten Gruppe therapierefraktärer Patienten war in einer Dosierung von bis zu 900 mg im Vergleich zu Chlorpromazin (bis zu 1 800 mg/d) besser, außerdem zeigten sich in einigen Studien Verbesserungen der Negativsymptomatik.

**Olanzapin** ist ein Thienobenzodiazepinderivat und besitzt eine ähnliche chemische Struktur wie Clozapin. Es reagiert mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen. In drei placebokontrollierten bzw. Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz zeigte sich eine signifikant überlegene Besserung sowohl der negativen als auch der positiven Symptome akut Erkrankter [Fachinfo]. In der Beeinflussung positiver Symptome war es in einer mittleren und höheren Dosierung (7,5–17,5 mg/d) dem Haloperidol (10–20 mg/d) vergleichbar, wobei die negativen Symptome bei der Hochdosierung (12,5–17,5 mg/d) im Vergleich signifikant reduziert waren. Diese bessere Wirkung auf die Negativsymptome zeigte sich signifikant in

der niedrigeren Dosierung (2,5–7,5 mg/d) nur im Vergleich zu Placebo. Extrapyramidale Nebenwirkungen traten unter allen drei Dosierungen seltener als unter Haloperidol auf und waren in der Dosierung von 10 mg Olanzapin nicht höher als bei Placebo. Ungünstig auf die Compliance kann sich eine Gewichtszunahme auswirken. Alle Studienergebnisse müssen wegen der hohen Abbruchraten relativiert werden und lassen keine sicheren Schlussfolgerungen zu.

**Quetiapin** ist ein Dibenzothiazepinderivat. Es interagiert mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitter-Rezeptoren [Fachinfo]. Es ist erst seit Februar 2000 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Die relevanten Studien hatten auffallend hohe Abbruchraten, sodass die Ergebnisse mit Zurückhaltung zu verwerten sind. Vier kontrollierte klinische Doppelblindstudien zur Wirksamkeit bei akut Erkrankten zeigen, dass (im Vergleich zu Placebo) eine signifikante Besserung der Positiv- und Negativsymptomatik nur bei einer 750-mg-Tagesdosis (versus 250 mg) nachgewiesen wurde. Widersprüchlich ist daher das Ergebnis der Dosisfindungsstudie, der zufolge auch Tagesdosierungen von 150, 300 und 600 mg signifikant wirksamer als Placebo hinsichtlich der Negativsymptomatik waren. Im Vergleich zu Haloperidol zeigte sich Quetiapin hier bezüglich der Positiv- und Negativ-Symptomatik nicht überlegen. Der Vergleich mit Chlorpromazin (bis 750 mg) ließ einen positiven Trend, jedoch keine signifikante Überlegenheit erkennen. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Quetiapin wurde noch nicht in verblindeten klinischen Studien überprüft [Fachinfo]. Behandlungsbedürftige extrapyramidale Nebenwirkungen wurden nicht häufiger als unter Placebo gesehen. Mundtrockenheit und Schläfrigkeit traten allerdings signifikant häufiger im Vergleich zu klassischen Neuroleptika auf. Der Prolaktinspiegel wird unter Quetiapin nicht erhöht.

**Risperidon** ist ein Benzisoxazolderivat. Es gehört zu den ersten atypischen Neuroleptika. Mehrere Studien erbrachten den Nachweis der Wirksamkeit des Präparates auf die Negativ- und Positivsymptomatik akut Erkrankter Schizophrener. Signifikante Besserungen allerdings fraglich klinischer Relevanz wurden gegenüber Haloperidol und Placebo festgestellt, wobei mittlere Dosierungen (4–8 mg/d) offenbar besser zur Behandlung der Negativsymptome geeignet sind, was auch durch eine Me-

taanalyse im Vergleich zu Haloperidol, Perphenazin und Zuclophenthixol erhärtet wurde.

### Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Für das *Nebenwirkungsprofil* der Neuroleptika sind vermutlich die unterschiedlichen Bindungsprofile der dopaminergen, serotonergen und adrenergen Rezeptoren ausschlaggebend. Ganz im Vordergrund der Nebenwirkungen „typischer“ Neuroleptika stehen die in hohem Prozentsatz auftretenden EPS. Deren Ausprägung wird als eines der entscheidenden Kriterien für die Eingruppierung des Arzneimittels in die Gruppe der atypischen Neuroleptika gesehen. Zwar ist bei diesen die Häufigkeit von EPS deutlich geringer als unter den „typischen“ Neuroleptika, doch sind auch bei den atypischen (teilweise dosisabhängig) extrapyramidale Symptome und Spätdyskinesien beschriebene.

Das breite Spektrum sonstiger Nebenwirkungen atypischer Neuroleptika ist stark präparatespezifisch und umfasst sowohl zentralnervöse als auch kardiovaskuläre, endokrinologische, hämatologische, hepatische, dermatologische und allergische Risiken, die bei einigen Präparaten umfangreiche Vorsichtsmaßnahmen erfordern, bei anderen (Sertindol, z. B. Serdolect®) zum Ruhen der Zulassung geführt haben.

Bei allen atypischen Neuroleptika mit Ausnahme von Clozapin kann es zu Spätdyskinesien und selten zu einem malignen neuroleptischen Syndrom kommen.

### Die wichtigsten weiteren Nebenwirkungen sind:

Bei **Amisulprid** können Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit, Schläfrigkeit und Schwindel sowie gastrointestinale Störungen auftreten. Außerdem kommt es in mäßiger Ausprägung neben EPS zu einem Prolaktinanstieg.

Bei **Clozapin** sind neben der Agranulozytose, die zu den Bedingungen einer kontrollierten Anwendung führte, vor allem das mögliche Auftreten von Krampfanfällen, Gewichtszunahme, Hypersalivation, Sedierung, kardiovaskulären Veränderungen und anticholinergen Symptomen zu beachten. Selten wurden schwere Hypoglykämien beobachtet.

Bei **Olanzapin** gilt dies für anticholinerge Effekte und vor allem Gewichtszunahmen und Schläfrigkeit. Auch wurde in bis zu 10 % der Anwendungen über



Schwindelgefühle, Appetitzunahme, periphere Ödeme und orthostatische Hypotonie geklagt.

**Quetiapin** bewirkte häufig (über 10 % der Anwendungen) eine Schläfrigkeit, mäßig ausgeprägt (1–10 %) kam es zu einer Gewichtszunahme, zu Leukopenien und anticholinergen Symptomen.

Unter **Risperidon** können häufig Schlaflosigkeit, Agitation, Angstzustände und Kopfschmerzen auftreten, seltener auch Somnolenz, Konzentrationsstörungen, sexuelle Störungen, auch kann es ebenfalls zu einer Gewichtszunahme, einem Prolaktinanstieg und (z. T. dosisabhängig) zu EPS kommen.

**Interaktionen** mit zentralnervös oder kardial wirksamen Präparaten (Anticholinergika, Sympathomimetika, Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Psychopharmaka, Hypnotika, Alkohol etc.) müssen bei allen atypischen Neuroleptika beachtet werden.

Die Liste der **Kontraindikationen** umfasst neben der bei allen erwähnten Präparaten zu beachtenden Überempfindlichkeit gegenüber Wirk- oder Inhaltsstoffen:

- bei **Amisulprid** prolaktinabhängige Tumoren, Phäochromozytom, Patienten unter 18 und über 65 Jahren;
- bei **Clozapin** eine medikamentöse Blutbildschädigung in der Anamnese (mit Ausnahme durch Zytostatika), Erkrankungen des Blutes oder blutbildenden Systems, akute Vergiftungen mit zentralwirksamen Substanzen, ungenügend kontrollierte Epilepsie, Kreislaufkollaps, vergiftungsbedingte Psychosen und Bewusstseinstörungen, schwere Herz-, Gallengang- oder Nierenerkrankungen, aktive Lebererkrankungen, Dermatone;
  - bei **Olanzapin** ein bekanntes Risiko eines Engwinkelglaukoms;
  - bei **Quetiapin** die gleichzeitige Verabreichung von Cytochrom-P450-3A4-Hemmern wie HIV-Protease-Hemmern, Antimykotika vom Azol-Typ, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon;
  - bei **Risperidon** eine bestehende, nicht durch Arzneimittel bedingte Hyperprolaktinämie, Kinder und Jugendliche.

**Empfehlungen zur Wirtschaftlichkeit und Verordnungsweise**

Kriterien für den differenzialtherapeutischen Einsatz der atypischen und der typischen Neuroleptika resultieren insbesondere aus deren unterschiedlicher Wirksamkeit, bezogen auf die Minus-symptomatik und die produktive Sym-

ptomatik, sowie dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil.

Eine generelle Bevorzugung der atypischen Neuroleptika ist derzeit nicht begründet, zumal zum gegenwärtigen Zeitpunkt Studien mit einem genügend langen Beobachtungszeitraum und Vergleichsuntersuchungen der atypischen Neuroleptika untereinander fehlen und die Bewertungen der Präparate durch die Fachkreise (Psychiater, Pharmakologen) und die Cochrane Collaboration teilweise kontrovers sind. Das geeignete Präparat muss anhand des Evaluationsstands individuell unter Berücksichtigung patientenspezifischer Besonderheiten ausgewählt werden.

Die therapeutische Breite der Neuroleptika ist wegen deren breit gefächerter Rezeptorenwirkung durch Nebenwirkungen eingeengt. Erregte Patienten mit akuter psychotischer Symptomatik sind eher mit klassischen Neuroleptika in hohen Dosen zu behandeln.

Der generelle Einsatz der mit sehr viel höheren Kosten verbundenen atypischen Neuroleptika ist bei der Akutbehandlung schizophrener Patienten medizinisch nicht gerechtfertigt.

Er ist am ehesten dann gerechtfertigt, wenn eine starke individuelle Disposition (beispielsweise EPS in der Vorgeschichte) für die Nebenwirkungen der typischen Neuroleptika vorliegt, eine ausgeprägte Negativsymptomatik oder eine Therapieresistenz gegenüber den typischen Antipsychotika besteht. Auch eine absehbar langfristige, kontinuierlich mittel- bis hochpotent erforderliche neuroleptische Therapie spricht für den Einsatz atypischer Neuroleptika, dies trifft auch für Erstmanifestationen einer schizophrenen Psychose zu.

Einschränkungen der Anwendbarkeit der atypischen Neuroleptika resultieren aus dem Fehlen parenteraler Zubereitungen (mit Ausnahme von Clozapin und Olanzapin) und unter dem Gesichtspunkt der Compliance aus der fehlenden Möglichkeit einer Depotmedikation. Auch sind ihre besonderen Nebenwirkungsprofile zu beachten, die sich durch aus ungünstiger als diejenigen der typischen Neuroleptika auswirken können (z. B. Gewichtszunahme). Aufgrund vieler Studien ist jedoch anzunehmen, dass wahrscheinlich die extrapyramidalen Nebenwirkungen neben der fehlenden Krankheitseinsicht den Hauptgrund für eine Non-Compliance der Patienten darstellen.

Für die in der Praxis verbreitet vorliegenden Indikationen wie organische Psychosen, wahnhafte Störungen, vorübergehende akute Psychosen, psychomotorische Erregungszustände, aber auch Er-

brechen, Dyskinesien und Manien liegen derzeit weder eine Zulassung noch umfangreiche Evaluationen vor. Die Anwendung atypischer Neuroleptika bei diesen Erkrankungen bzw. Symptombildern ist somit allenfalls empirisch begründet.

Beim Überwiegen positiver Symptome oder akuten Re-Exazerbationen und starker Erregung sollten in erster Linie typische Neuroleptika eingesetzt werden, die beim Auftreten von Nebenwirkungen durch andere typische (ggf. auch atypische) Neuroleptika zu ersetzen sind. So könnten beispielsweise früh auftretende EPS das Umsetzen auf ein anderes, niedrigpotentes Neuroleptikum – sofern das Krankheitsbild dies zulässt – oder ansonsten auf ein atypisches Neuroleptikum erforderlich machen. Umgekehrt können die Nebenwirkungen von atypischen Neuroleptika auch den Einsatz von typischen Neuroleptika erforderlich machen. Die durch Erfahrungen gestützte Vermutung, dass Substanzen, die nur in geringem Maße früh einsetzende EPS hervorrufen, auch ein geringes Potenzial zur Auslösung einer Spätdyskinesie besitzen, ist wahrscheinlich richtig, aber nicht gesichert.

Auch bei kurzfristig erforderlicher neuroleptischer Therapie (etwa bei nicht zugelassenen, aber verbreitet praktizierten Indikationsbereichen) ist in der Regel eine Therapie mit typischen Neuroleptika ausreichend und angemessen.

**Kosten**

Die täglichen Kosten der atypischen Neuroleptika sind um ein Vielfaches (bis 17-fach) höher als diejenigen des in den Studien meist als Referenz eingesetzten Haloperidol:

Haloperidol		TD* von 10 mg:	ca. 0,51 €
Zotepin	Nipolept®	TD von 150 mg:	1,55 €
Amisulprid:	Solian®	TD von 400 mg:	4,93 €
Clozapin:	Clozapin-neuraxpharm®	TD von 400 mg:	3,54 €
Clozapin:	Elcrit®	TD von 400 mg:	3,60 €
Clozapin:	Leponex®	TD von 400 mg:	4,64 €
Olanzapin:	Zyprexa®	TD von 10 mg:	7,13 €
Quetiapin:	Seroquel®	TD von 450 mg:	8,65 €
Risperidon:	Risperdal®	TD von 5 mg:	7,10 €
* Tagesdosis		Stand: 15. 9. 2001	

Ein bevorzugter Einsatz eines Präparates alleine unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten ist aufgrund der unterschiedlichen Wirk- und Nebenwirkungsprofile nicht angezeigt. □