

# Was ist der Stellenwert atypischer Neuroleptika für die Praxis?

Teils mit, teils ohne tat- und finanzkräftige Unterstützung der Herstellerfirmen sind Psychopharmaka verschreibende Ärzte derzeit einer Flut wissenschaftlicher Publikationen und Empfehlungen ausgesetzt, die – unter Verweis auf ihre trotz signifikant höherer Kosten behauptete therapeutische Überlegenheit – den Einsatz neuentwickelter, so genannter „atypischer“ Neuroleptika zur ausschließlichen Erst- und möglichst auch Weiterbehandlung schizophrener Psychosen fordern. Dabei ist – trotz gebetsmühlenartig wiederholter Behauptungen – weder die therapeutische Überlegenheit, noch (mit Bezug auf die behauptete Reduktion des Rückfallrisikos und dadurch bedingter stationärer Behandlungskosten) die Kosteneffizienz der „atypischen“ Neuroleptika überzeugend belegt, wie nachfolgend dargestellt werden soll.

## Was ist atypisch?

Als „atypisches“ Neuroleptikum wurde erstmals das in den sechziger Jahren entwickelte Clozapin bezeichnet, weil es in therapeutisch wirksamen Dosierungen keine extrapyramidalen Störungen (EPS) zeigte (1). Man war damals der Auffassung, dass „typisch“ antipsychotisch wirksame Substanzen unvermeidbar EPS auslösen würden. Seitdem ist die psychopharmakologische Forschung bemüht, mit Clozapin vergleichbare „atypische“ Neuroleptika zu entwickeln – wenn möglich ohne dessen Nachteile (wesentlich: Blutbildveränderungen mit dem Risiko einer Agranulozytose, Senkung der Krampfschwelle, Müdigkeit, übermäßiger Speichelfluss und Gewichtszunahme).

## Gegenwärtig verfügbare „atypische“ Neuroleptika

Derzeit sind in Deutschland mit Amisulprid (Solian®), Olanzapin (Zyprexa®), Quetiapin (Seroquel®), Risperidon (Risperdal®) und Ziprasidon (Zeldox®) fünf hinsichtlich chemischer Struktur und Rezeptorprofil unterschiedliche antipsychotisch wirksame Substanzen verfügbar. Diese Substanzen werden als „aty-

pisch“ angeboten, freilich ohne dass das Kriterium des Fehlens von EPS unter therapeutisch wirksamen Dosen einheitlich erfüllt wird. Ihr im Vergleich zu „typischen“ Neuroleptika günstigeres EPS-Profil wird zum Teil auf die Kombination des für alle antipsychotischen Substanzen nachweisbaren Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonismus mit einer Blockade der serotonergen Transmission begründet (z.B. Quetiapin, Risperidon). Tatsächlich übt Serotonin einen modulierend-hemmenden Effekt auf die Dopaminfreisetzung in relevanten Kerngebieten aus. Seine Blockade führt zu einer verstärkten Dopamin-Freisetzung, die der Blockade dieser Rezeptoren und somit der Entstehung von EPS „gegensteuern“ kann. Das funktioniert allerdings nur, solange nicht mehr als 80% der striatalen Dopaminrezeptoren blockiert sind. Wird diese kritische Grenze erreicht (was z.B. bei Risperidon-Dosierungen > 4 mg/Tag der Fall ist), so treten auch bei Substanzen mit kombiniertem Serotonin-Dopamin-Antagonismus EPS auf.

Für andere Substanzen lässt sich kein ihre „Atypizität“ konstituierendes, gemeinsames Rezeptor- oder Wirkungsprofil erkennen. Dem Clozapin am ähnlichsten ist das Rezeptorprofil von Olanzapin, das – unmittelbar gefolgt von dem „typischen“ Perazin – die niedrigste Inzidenz von EPS aufweist. Unter Praxisbedingungen erhobene Daten zeigen außerdem, dass die am Verbrauch von Anticholinergika gemessene Inzidenz von EPS keine qualitativ signifikanten, sondern nur graduelle Unterschiede zwischen „typischen“ und „atypischen“ Substanzen erkennen lässt (2).

## Was belegen die vorliegenden Studien?

Um die Überlegenheit der neu entwickelten „atypischen“ Neuroleptika zu untermauern, werden klinische Studien vorgelegt, denen jedoch ein erheblicher methodischer Mangel gemeinsam ist: Es werden unverhältnismäßig hohe Dosierungen eines herkömmlichen Neuroleptikums (z.B. Haloperidol) mit niedrigen bis mittleren Dosierungen der jeweili-

gen „atypischen“ Prüfsubstanz verglichen. Dabei wird so getan, als orientiere man sich bei der Dosierung von Haloperidol an „üblichen Standards“. Mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist es aber heute durchaus möglich, das Ausmaß der striatalen Dopamin-Rezeptorblockade unter definierten Dosen eines Neuroleptikums zu bestimmen und somit äquivalente Dosierungen unterschiedlicher Präparate herauszufinden. Danach wären 2,5 mg Haloperidol als Äquivalenzdosis zu 2,5 mg/Tag Risperidon und 10 mg/Tag Olanzapin anzusehen. Es verwundert nicht, dass bei der Anwendung von vier- bis fünffach höheren Dosierungen von Haloperidol „atypische“ Substanzen besser abschneiden. Diesen Effekt zeigt auch eine kritische Metaanalyse entsprechender klinischer Studien (3). Sie schließt Studien aus, die „atypische“ Neuroleptika mit unangemessen hohen Dosierungen von Haloperidol (> 10 mg/Tag) verglichen. Bei Anwendung annähernd vergleichbarer Dosierungen lassen sich weder für die Wirkung auf „Negativsymptome“ noch für EPS signifikante Unterschiede zwischen z. B. dem „atypischen“ Risperidon und einer herkömmlichen Substanz wie Flupentixol feststellen (4).

## Nebenwirkungen „atypischer“ Neuroleptika

Durch eine optimierte Dosierung herkömmlicher Neuroleptika können EPS minimiert und durch die Gabe von Anticholinergika symptomatisch behandelt werden. Dennoch heben sich einige „atypische“ Neuroleptika bezüglich EPS von hochpotenten und -dosierten herkömmlichen Neuroleptika günstig ab. Diese können aber andere, Gesundheit und Lebensqualität ebenfalls erheblich beeinträchtigende Nebenwirkungen haben. Dazu zählen neben Sedierung insbesondere Blutbildveränderungen und Gewichtszunahme (Clozapin, Olanzapin), Störungen der Glukosetoleranz (5), (weltweit bereits 16 Todesfälle unter Olanzapin), sowie QT<sub>c</sub>-Veränderungen, die im Falle von Sertindol (Serdolect®) bereits zum vorläufigen Ruhen der Zulassung geführt haben. Im Übrigen sind

die meisten der „atypischen“ Neuroleptika erst seit einer vergleichsweise kurzen Zeitspanne zugelassen, sodass sich eine abschließende Beurteilung und ein abschließender Vergleich mit den „typischen“ Substanzen verbieten. Bei Clozapin (1962 erste Zulassung in mehreren Ländern) vergingen 15 Jahre, bis durch die so genannte „finnische Epidemie“ 1977 das Agranulozytose-Risiko in voller Tragweite erkannt wurde. Dies führte bekanntlich zu der noch heute praktizierten „kontrollierten Anwendung“.

## Schlussfolgerungen für die Praxis

Die günstigen Ergebnisse der gegenwärtig vorliegenden Studien beruhen im Wesentlichen auf nicht vergleichbaren Dosierungen neuer, „atypischer“ und herkömmlicher Neuroleptika. Sie berechtigen nicht, „atypische“ Neuroleptika uneingeschränkt als ausschließliche „Mittel der ersten Wahl“ zur Behandlung schizophrener Psychosen zu empfehlen. Die zum Teil zehnfach höheren Kosten „atypischer“ im Vergleich zu herkömmlichen Substanzen können nur beim Nachweis einer therapeutischen Überlegenheit verantwortet werden. Diese Überlegenheit ist aber derzeit nicht belegt.

Gegenwärtig ist es sinnvoll, herkömmliche Neuroleptika in angemessen optimierter (niedriger) Dosierung einzusetzen und auftretende extrapyramidale Störungen vorübergehend mit Anticholinergika zu behandeln. „Atypische“ Neuroleptika sind indiziert, wenn bei früheren Behandlungen beeinträchtigende EPS auftraten, die durch vorübergehenden Einsatz von Anticholinergika und Dosisanpassung nicht zu beeinflussen waren. Eine Ausnahme von dieser Regel und eine Indikation für eine initiale Behandlung mit „atypischen“ Substanzen ist bei Risikopatienten für das Auftreten von EPS (beginnende Parkinson-Erkrankung, geistige Behinderung u. a.) gegeben.

## Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Psychosen, nichtpsy-

chotische Erregungszustände. Arzneimittelverordnungen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 2003: 312–329.

2. Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Koch H et al.: Mehr oder weniger typische Neuroleptika. Eine naturalistische Studie zu extrapyramidalen Nebenwirkungen. Ergebnisse der „Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie Bayern“ (AMÜP) *Nervenheilkunde* 2002; 21: 379–385.

3. 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.

4. Philipp M, Lech OM, Walter H et al.: Wirksamkeit von Flupentixol vs. Risperidon auf die Negativsymptomatik schizophrener Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2002; 9: 67–74.

5. Koller EA, Doraiswamy PM: Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 841–852.

*Prof. Dr. med. M. Dose  
Bezirkskrankenhaus Taufkirchen  
m.dose@bkh-taufkirchen.de*

## FAZIT

1. Die Empfehlung „atypischer“ Neuroleptika als ausschließliche „Mittel der ersten Wahl“ zur Behandlung schizophrener Psychosen ist nicht gerechtfertigt.

2. Eine hinsichtlich individueller Bedürfnisse des Patienten (Symptomatik, EPS-Risiko, Risiko anderer Nebenwirkungen) optimierte Therapie (niedrige Dosierung, intermittierende Gabe von Anticholinergika) mit herkömmlichen Neuroleptika ist einer Behandlung mit „atypischen“ Neuroleptika hinsichtlich erwünschter und unerwünschter Wirkungen vergleichbar. Sie verursacht unter Umständen nur ein Zehntel der Kosten einer Therapie mit „Atypika“.

3. „Atypische“ Neuroleptika sind zur Erst- beziehungsweise Weiterbehandlung indiziert, wenn bei früheren oder der aktuellen Behandlung beeinträchtigende, durch Dosisanpassung oder intermittierende Anticholinergika-Gabe nicht zu beeinflussende EPS aufgetreten sind oder eindeutige Risikofaktoren für EPS bestehen.