

Im Märchen des Dänen Hans-Christian Andersen geht es um einen Kaiser, dem geschäftstüchtige Schneider unter staunendem Geraune des Hofstaates ein angeblich neues Gewand schneiden und anpassen und der am Ende nackt vor seinem Volk steht, aus dem sich nur ein Kind zu rufen traut: „Aber der Kaiser hat ja gar nichts an!“ Ähnlich könnte es mit einigen neu entwickelten, „atypischen“ Neuroleptika gehen, von denen die Marketingstrategen der Pharmahersteller (es ist ihr Beruf) und einige Protagonisten aus dem Fachgebiet der Psychiatrie (es ist nicht ihr Beruf!) Wunderdinge versprechen, bevor das Kleid (klinische Langzeiterfahrungen) wirklich fertig ist.

Was ist atypisch?

Aufgrund der Parallelität der Besserung psychotischer Zustände im Rahmen einer Encephalitis lethargica bei Erreichen des „post-enzephalitischen extrapyramidalen und dienzephalen“ Zustandes [1] mit dem Eintritt der antipsychotischen Wirkung von Phenothiazinen und der Entwicklung extrapyramidalen Nebenwirkungen entstand das Postulat, diese Verknüpfung sei „typisch“ für antipsychotisch wirksame Medikamente. Folgerichtig wurde Clozapin, das in therapeutischer Dosierung nahezu (ab 500 mg/Tag zeigen sich im Handschriften-Test nach Haase „feinmotorische extrapyramidale Symptome“) keine extrapyramidalen Nebenwirkungen zeigte, als „atypisch“ bezeichnet. Für die meisten der neu entwickelten Substanzen trifft dies nach klinischer Erfahrung und wissenschaftlichem Kenntnisstand nicht zu: Eine im Rahmen eines Arzneimittel-Überwachungsprogramms bayrischer psychiatrischer Kliniken (AMÜP) an 4200 Patienten durchgeführte Untersuchung ergab beispielsweise, dass das „typische“ Perazin bezüglich der EPS-Häufigkeit den „atypischen“

Substanzen Sertindol, Amisulprid, Risperidon und Zotepin überlegen ist [2].

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen „typischen“ und „atypischen“ Substanzen konnte in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden: Bezogen auf die EPS-Häufigkeit sind die neuen Substanzen nicht „atypisch“, sondern allenfalls mehr oder weniger „typisch“.

Die Studien

Zum Nachweis der „Überlegenheit“ der neu entwickelten Substanzen werden uns – meist im eingängigen Glanzpapier-Folderformat („das Wichtigste auf einen Blick“) – die Ergebnisse „kontrollierter Studien“ vorgelegt über deren Einzelheiten wir meist wenig oder nichts erfahren. Wer konnte z. B. in Erfahrung bringen, dass die erste Publikation der multizentrischen Risperdal-Studie [3] von den Reviewern des „British Journal of Psychiatry“ [4] wegen erheblicher Kritik abgelehnt und in revidierter Form nur unter Anfügung der Reviewerkritik publiziert wurde? Oder dass eine Olanzapin-Studie [5] unter anderem wegen einer völligen Ungleichverteilung der rekrutierten Patienten (1 in 13 Zentren, 73 in 1 Zentrum) kritisiert wurde [6]? Erhebliche Bedenken bestehen auch bezüglich der Vergleichsdosierungen der herkömmlichen Neuroleptika (in der Regel Haloperidol) in diesen Studien: Nach den PET-Studien der Gruppen um Farde [7] und Kapur [8] müssten z. B. Tagesdosen von 4 mg Risperidon und 20 mg Olanzapin mit 5 mg Haloperidol verglichen werden. Tatsächlich werden aber in der Regel in den einschlägigen Studien mehr als doppelt so hohe Dosierungen von Haloperidol eingesetzt. Entsprechend kommt eine im „British Medical Journal“

Institutsangaben

Bezirkskrankenhaus Taufkirchen

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Matthias Dose · Bezirkskrankenhaus Taufkirchen · Bräuhäuserstraße 5 · 84416 Taufkirchen · E-mail: m.dose@bkh-taufkirchen.de

Bibliografie

Psychiat Prax 2003; 30: 1 – 3 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0303-4259

publizierte Metaanalyse [9] zu dem Ergebnis, dass sich bei Auswahl von Studien mit vergleichbaren Dosierungen keine unterschiedlichen therapeutischen Wirkungen von „atypischen“ und „typischen“ Neuroleptika zeigen.

Aber die Nebenwirkungen?

Der einzig nachhaltige Unterschied, den die Metaanalyse von Geddes et al. [9] auch nach der Korrektur dosisabhängiger Effekte ergab, betrifft extrapyramidale Nebenwirkungen. Nachdem EPS für viele Patienten eine die Lebensqualität ernsthaft beeinträchtigende Nebenwirkung darstellen, verdient dieser Aspekt höchste Aufmerksamkeit. Bedauerlich nur, dass bereits seit Haase bestehende und von einigen Autoren ab den 80er-Jahren erneut aufgegriffene Bemühungen, gegen die vorherrschende Strömung der „Hochdosierung“ eine nebenwirkungsorientierte Strategie des Einsatzes antipsychotischer Substanzen zu entwickeln, niemals ernsthaft aufgegriffen, geschweige denn weiterverfolgt worden sind. Als Beispiel sei eine Studie [10] genannt, die zeigen konnte, dass $3,7 \pm 2,3$ mg/Tag Haloperidol therapeutisch $11,6 \pm 4,7$ mg/Tag überlegen waren und die höher dosierte Gruppe signifikant mehr EPS aufwies. Auch mit Hinblick auf die erheblichen Mehrkosten, die mit dem Einsatz neu entwickelter Substanzen verbunden sind, besteht – bevor der Einsatz neu entwickelter Substanzen als „Mittel der 1. Wahl“ gefordert wird – eine „Bringschuld“ der psychiatrischen Forschung, ob nicht gleichwertige therapeutische Effekte bei vergleichbarem Ausmaß unerwünschter Nebenwirkungen mit vernünftig dosierten, herkömmlichen Mitteln zu erzielen sind. Nebenbei: Überprüft man die Häufigkeit der Kombination neuer mit herkömmlichen Antipsychotika, so ergibt sich der Eindruck, dass eine (pharmakologisch eigentlich sinnvolle und wünschenswerte) Monotherapie mit neu entwickelten Substanzen die Ausnahme, deren Kombination mit herkömmlichen Substanzen jedoch die Regel zu sein scheint.

Neben der Tatsache, dass es auch den neuen Substanzen nicht an (z.T. gefährlichen) Nebenwirkungen mangelt – eine Publikation aus der Duke University [11] berichtet über inzwischen 23 Hyperglykämiefälle unter Olanzapin mit tödlichem Ausgang – kann mit Hinblick auf die zeitlich begrenzten Erfahrungen mit ihnen nur eine vorläufige Bilanz ihres tatsächlichen Gefährdungspotenzials gezogen werden. Die Erfahrung lehrt, dass gefährliche Nebenwirkungen mittlerweile zurückgezogener oder nur unter Auflagen weiter zugelassener Psychopharmaka wie Cimetidin, Remoxiprid und Clozapin erst Jahre nach ihrer Markteinführung und massenhaften Anwendung erkannt worden sind. Eine abschließende Beurteilung des Nebenwirkungsrisikos neuer Substanzen (vor allem auch bezüglich möglicher Langzeiteffekte einschließlich tardiver Dyskinesien) kann deshalb derzeit nicht vorgenommen werden.

Negativsymptome und Kognition

Zu den Argumenten, mit denen die Zuordnung neu entwickelter Antipsychotika zu den „atypischen“ Substanzen begründet wird, gehört deren in Studien nachgewiesene Wirkung auf so genannte „negative“ Symptome und Kognition. Allerdings entsprechen

diese Studien in der Regel nicht den von einer Expertenkommission entwickelten Leitlinie zur Durchführung von Studien zur medikamentösen Beeinflussung von Negativsymptomen [12]. Vielmehr wird bei chronisch schizophrenen Patienten nach „wash-out“ bisher verabreichter Medikamente (die in der Regel weder hinsichtlich Präparat noch Dosis benannt werden) die Prüfsubstanz (neues Antipsychotikum) mit (wie gezeigt) vergleichsweise zu hohen Dosierungen eines herkömmlichen Neuroleptikums (in der Regel Haloperidol) verglichen. Zur psychopathologischen Beurteilung wird in der Regel eine Skala zur Erfassung von Positiv- und Negativsymptomen (PANSS) herangezogen, die „Negativsymptome“ über Items wie „Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache und stereotype Gedanken“ erfasst. Ohne Anwendung der oben genannten Leitlinien differenzieren diese Items aber nicht zwischen „primären“ (z.B. durch Überdosierung von Neuroleptika induzierten) und „sekundären“ Negativsymptomen bzw. EPS. In der Konsequenz ist bei den behaupteten Effekten auf „Negativsymptome“ bei den dargestellten Dosierungsunterschieden zwischen Prüf- und Vergleichsubstanz nicht auszuschließen, dass es sich um dosisbedingte Unterschiede zwischen EPS und „sekundäre Negativsymptome“, nicht aber um spezifische Wirkungen auf „primäre“ Negativsymptome handelt.

Ähnliche Probleme ergeben sich bezüglich der Beurteilung der Effekte antipsychotischer Medikamente auf die Kognition: Der für seine Arbeiten zur Bedeutung des Dopaminsystems mit dem Nobelpreis ausgezeichnete A. Carlsson hat kürzlich die Auffassung geäußert, die Auswirkungen von Dopaminantagonisten auf das dopaminerge Belohnungssystem einschließlich kognitiver Defizite seien die Folge einer die kurzfristige Hyperaktivität des dopaminergen Systems im Rahmen von Psychosen überdauernden Hemmung durch dopaminantagonistische antipsychotische Substanzen. Dem entsprechen Befunde einer positiven Korrelation zwischen neuroleptischer Dosis und Ausmaß kognitiver Defizite. Auch die im Rahmen einer katamnesticen Untersuchung kognitiver Defizite erhobenen Befunde [13] deuten darauf hin, dass kognitive Defizite alle dopaminantagonistischen Substanzen betreffen können: Zwei Jahre nach der Erstuntersuchung wiesen aus der Gruppe ersterkrankter Schizophrener diejenigen im Vergleich zum Vorbefund keine von einer Kontrollgruppe signifikant unterschiedenen kognitiven Defizite mehr auf, die (entgegen ärztlichem Rat) ihre antipsychotische Medikation abgesetzt hatten. Dabei ergab sich kein Unterschied, ob es sich um „atypische“ oder „typische“ Neuroleptika handelte.

Zurück in die Steinzeit?

Kritische Zurückhaltung gegenüber den Heilsversprechen der Protagonisten neu entwickelter Antipsychotika wird von diesen gerne (u.a. mit dem Hinweis auf die „Marktanteile“ der jeweiligen Substanzen in anderen Ländern, vorzugsweise den USA) als anachronistisch, verschlossen gegenüber medizinischen Fortschritten, achtlos gegenüber den Bedürfnissen der Betroffenen und opportunistisch gegenüber der Sparwut der Kostenträger apostrophiert. Tatsächlich geht es aber darum, dass der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis bezüglich erwünschter und

unerwünschter Wirkungen der neuen Antipsychotika es weder rechtfertigt, sie kritiklos als „atypisch“ zu bezeichnen, noch sie ausschließlich als „Mittel der 1. Wahl“ zur Schizophreniebehandlung zu empfehlen. Sollte durch überzeugende Studien der Nachweis geführt sein, dass die neuen Antipsychotika den herkömmlichen bei äquivalenter Dosierung hinsichtlich erwünschter und unerwünschter Wirkungen überlegen sind, werden sich die „Steinzeitpsychiater“ an vorderster Front für ihre uneingeschränkte Empfehlung, Verwendung und Erstattung einsetzen.

Literatur

- ¹ Steck H. Le syndrome extrapyramidal et diencephalique au cours de traitements au largactil et ou serpasil. *Ann Medico-Psychologiques* 1954; 112: 737 – 743
- ² Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Koch H et al. Mehr oder weniger typische Neuroleptika. Eine naturalistische Studie zu extrapyramidalen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Neuroleptika. Ergebnisse der „Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie-Bayern“ (AMÜP) für die Jahre 1997 und 1998. *Nervenheilkunde* 2002; 21: 379 – 385
- ³ Peuskens J on behalf of the Risperidone Study Group. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallelgroup study versus Haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 712 – 726
- ⁴ Johnson AL, Johnson DAW. Per Review of „Risperidone in the Treatment of Patients with Chronic Schizophrenia: a Multi-National, Multi-Centre, Double-Blind, Parallel-Group Study versus Haloperidol“. *Brit J Psychiatry* 1995; 166: 727 – 733
- ⁵ Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 457 – 465
- ⁶ Barbui C, Garratini S. Clinical trials of new antipsychotics: a critical appraisal. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 14: 133 – 137
- ⁷ Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S et al. Central D₂ – dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET-study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 227 – 235
- ⁸ Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship Between Dopamine D₂ Occupancy, Clinical Response and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514 – 520
- ⁹ Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P for the National Schizophrenia Guideline Development Group. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371 – 1376
- ¹⁰ McEvoy J, Hogarty GE, Steingard S. Optimal Dose of Neuroleptic in Acute Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 739 – 743
- ¹¹ Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-Associated Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy* 2002; 22 (7): 841 – 852
- ¹² Möller HJ, van Praag HM, Aufdembrinke B et al. Negative symptoms in schizophrenia: considerations for clinical trials. *Psychopharmacology* 1994; 115: 221 – 228
- ¹³ Albus M, Hubmann W, Ehrenberg C et al. Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1996; 246: 249 – 255