

Pro und Kontra: Grundsätzlicher Vorrang für Atypika

For and Against: General Priority for Atypical Neuroleptics

Erwartete Wirkungen und Nebenwirkungen sowie persönliche Präferenzen von Patient und Behandler beeinflussen die Verordnung von Psychopharmaka. Gleichzeitig soll „wirtschaftlich“ verschrieben werden, sodass auch ökonomische Aspekte eine erhebliche Rolle spielen. Angetrieben durch die Preissituation wird der Einsatz neuartiger gegenüber konventionellen Neuroleptika besonders kontrovers diskutiert. Die folgende Debatte fasst die Kernaussagen zusammen.

Pro

Dieter Naber

Atypische Antipsychotika werden seit ihrer Einführung in den 90er-Jahren weltweit immer häufiger eingesetzt. In den USA und den meisten europäischen Ländern stellen sie zwischen 60 und 80% aller Verschreibungen der bei diesen Indikationen eingesetzten Antipsychotika. Im Gegensatz dazu liegt ihr Anteil in Deutschland nur bei ca. 40%. Dieser erhebliche Unterschied spiegelt sich auch in den (bisherigen) Therapieempfehlungen wider: Während in den USA, England und Australien Atypika als Mittel der ersten Wahl bei neu diagnostizierter Schizophrenie und akuter Exazerbation empfohlen werden, heißt es im Therapiehinweis des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen aus dem Jahr 2002, dass eine „generelle Bevorzugung atypischer Neuroleptika derzeit nicht begründet sei“. So waren auch die Richtlinien der DGPPN von 2001 relativ zurückhaltend, während die neuen Richtlinien von 2005 die Atypika deutlich stärker empfehlen.

Grundsätzlich geht es in der Diskussion darum, ob der 10–12-mal höhere Preis der Atypika berechtigt ist und vielleicht die erhöhten Kosten in der ambulanten Therapie durch Einsparungen in der stationären Therapie kompensiert werden oder aber, ob die vermeintlichen Vorteile der Atypika nur ein Artefakt

der pharmazeutischen Industrie sind. Zwei Argumente zu Ungunsten der Atypika werden dabei häufig geäußert. Neben der angeblich geringeren antipsychotischen Wirkung der Atypika (durch keine kontrollierte Studie gestützt) wird von den „Gegnern“ der Atypika behauptet, dass der wesentliche Vorteil der Atypika bezüglich motorischer Nebenwirkungen zu vernachlässigen ist, wenn die konventionellen Antipsychotika niedrig dosiert verabreicht werden. Diese Behauptung stützt sich überwiegend auf eine ältere, methodisch fragwürdige Metaanalyse. Die einzige doppelblind kontrollierte Studie zeigte deutlich, dass z. B. 5 mg Haloperidol gegenüber einem Atypikum nicht ausreichend antipsychotisch wirksam war [1]. Darüber hinaus ist anzumerken, dass das unter Typika zweifellos erhöhte Risiko einer Spätdyskinesie (nach einem Jahr 5 vs. 1%) nicht dosisabhängig ist.

Vier Bereiche sind in der Diskussion zu den Atypika von Bedeutung: Wirksamkeit, Verträglichkeit, Lebensqualität und Ökonomie. Grundsätzlich muss auf die große pharmakologische Heterogenität der Atypika hingewiesen werden: Sie unterscheiden sich deutlich im Nebenwirkungsprofil, wahrscheinlich auch in der Wirksamkeit bezüglich negativer und kognitiver Symptome. Die folgenden Vorteile der Atypika sind nicht immer für alle Atypika ausreichend belegt. Die Differenzierung atypisch vs. typisch ist nicht eindeutig, es handelt sich nicht um ein kategoriales, sondern um eindimensionales Merkmal.

Wirksamkeit

Die neuen Metaanalysen zur antipsychotischen Wirksamkeit der Atypika zeigen, dass sie hinsichtlich Wirksamkeit im Vergleich zu Haloperidol wenigstens gleichwertig sind. Für Clozapin, Risperidon, Olanzapin und Amisulprid konnte sogar eine überlegene Wirksamkeit gegenüber den Typika gezeigt werden (u. a. [2]). Insbesondere für negative, zum Teil auch für kognitive und depressive Symptome zeigte sich eine überlegene Wirksamkeit einiger Atypika [3, 4]. Inzwischen liegen auch zur Langzeittherapie

Bibliografie

mit Atypika Untersuchungen vor, die ihre bessere Wirksamkeit im Vergleich zu den Typika bestätigen. Die Compliance ist unter Atypika gegenüber Typika um ca. 5–9% pro Jahr höher [5], in einer Langzeitstudie wurde für Risperidon gegenüber Haloperidol eine deutlich geringere Rehospitalisierungsrate (25 vs. 40%) festgestellt [6]. Eine vergleichende Metaanalyse zur Rezidivprophylaxe zeigte eine niedrigere Rezidivrate sowie ein geringeres Therapieversagen [7].

Verträglichkeit

Die deutlich seltener auftretenden extrapyramidalmotorischen Symptome sind das Hauptmerkmal der Atypika (atypisch = antipsychotisch wirksam ohne typische motorische Nebenwirkungen), sie werden von den meisten Patienten als besonders störend und diskriminierend angesehen, führen zu Stigmatisierung und Reduktion der Lebensqualität. Dieser wesentliche Vorteil der Atypika, insbesondere auch die erheblich niedrigere Rate einer irreversiblen Spätdyskinesie, ist in zahlreichen Studien für alle Atypika nachgewiesen worden. Dass unter höherer Dosierung z. B. von Risperidon auch Atypika gelegentlich motorische Nebenwirkungen auslösen können, schmälert ihren Vorteil nur geringfügig.

Im Zusammenhang mit den Atypika wird oft auf andere Nebenwirkungen dieser Substanzen hingewiesen, die die Vorteile der fehlenden motorischen Nebenwirkungen relativieren. Dazu gehört die Gewichtszunahme, die unter Atypika häufiger als unter Typika auftritt und für die Entwicklung eines so genannten metabolischen Syndroms inklusive Diabetes ein Risikofaktor ist. Diese Nebenwirkung ist innerhalb der Atypika unterschiedlich ausgeprägt. Es sind Wahlmöglichkeiten innerhalb der Gruppe der Atypika gegeben, wenn die Gewichtszunahme klinisch relevant ist. Während der Wechsel von einem Typikum auf ein anderes nur bei 5% der Patienten erfolgreich ist, ist die Verträglichkeit nach Umsetzen auf ein zweites Atypikum bei den meisten Patienten deutlich erhöht.

Lebensqualität

Ein wesentlicher Vorteil der Atypika ist die subjektive Befindlichkeit bzw. die Lebensqualität. Es ist sicherlich kein Zufall, dass die Perspektive der Patienten erst mit der Entwicklung der Atypika 30 Jahre nach dem Einsatz der Typika Zielkriterium der antipsychotischen Behandlung wurde. Bis auf wenige Ausnahmen zeigen viele doppelblind kontrollierte und offene Studien einen erheblichen Vorteil der Atypika [8]. Exemplarisch ist die Studie von Voruganti et al. [9], in der doppelblind Atypika mit Haloperidol verglichen wurden. Bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigten die Atypika zahlreiche Vorteile, einige waren in der 6-Monats-Studie „nur“ subjektiv deutlich. Es überrascht nicht, dass die Patienten in der Wahrnehmung der Atypika deutlich sensibler als ihre behandelnden Ärzte sind. Ähnlich sind zahlreiche offene Erhebungen, in denen Patienten mit langjähriger Erfahrung typischer und atypischer Medikamente mit großer Mehrheit geäußert haben, dass sie die Atypika deutlich bevorzugen.

Ökonomie

Die erheblich höheren Kosten der Atypika und die damit verbundene Kostensteigerung der ambulanten Behandlung wird nach dem Bericht einer NICE-Kommission in Großbritannien durch Ein-

sparungen im stationären und Rehabereich mehr als kompensiert, es wurde ein jährliches Einsparpotenzial von ca. 1500 € pro Patient und Jahr errechnet. Für Deutschland liegen gesundheitsökonomische Analysen vor, die bei Berücksichtigung der direkten Kosten (ambulant und stationär) vergleichbar hohe Gesamtkosten für mit Atypika und Typika behandelte Patienten ermittelt haben [10].

Ausblick

Ein wesentliches Hindernis für die weitere Verbreitung der Atypika ist sicherlich das äußerst limitierte Pharmabudget des niedergelassenen Nervenarztes. Einem neutralen Beobachter ist schwer zu erklären, warum die Verschreibung der Atypika gerechtfertigt werden muss und wie der Spagat zwischen Haftung (Spätdyskinesie nach Verabreichung von typischen Antipsychotika) und Regress durch die KV auszuhalten ist.

Zuletzt eine persönliche Bemerkung: Ich erlebte die Vorteile der Atypika bereits ca. 20 Jahre vor der aktuellen Marketing-Offensive. Durch zahlreiche Patienten, die nach der Umstellung von typischen Antipsychotika auf Clozapin eine eindrucksvolle Besserung ihrer Befindlichkeit berichteten. Neben dem Rückgang der motorischen Nebenwirkungen zeigten viele eine Reduktion von Dysphorie und Anhedonie. Diese Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit, kaum geschmälert durch den objektiv so schrecklichen Speichelfluss, haben mich überzeugt. Sicherlich sind tägliche Erfahrung und auch einige Studien nicht so viel versprechend wie manche Werbung der pharmazeutischen Industrie, trotzdem sollten die zahlreichen Vorteile der Atypika nicht übersehen werden. Besonders die älteren Kollegen werden sich gut erinnern können, wie bis vor ca. 5–10 Jahren die meisten behandelten psychotischen Patienten durch ihre erhebliche motorische Einschränkung auffielen. Psychiatrische Patienten werden nicht nur stigmatisiert, sondern auch diskriminiert, wenn ihnen wirksamere, verträglichere und sozial sehr viel besser akzeptierte Medikamente vorenthalten werden. In keinem anderen Bereich der Medizin würde aus primär ökonomischen Gründen eine medikamentöse Therapie mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und einem 10%igen Risiko einer irreversiblen Nebenwirkung nach mehrjähriger Einnahme toleriert werden!

Prof. Dr. Dieter Naber
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Martinistraße 52
20246 Hamburg
E-mail: naber@uke.uni-hamburg.de

Kontra

Matthias Dose

„Leitlinien“, wie z. B. der „American Psychiatric Association“ (APA, 2004), empfehlen inzwischen den ausschließlichen Einsatz sog. „atypischer“ Neuroleptika oder „second generation antipsychotics“ als Mittel der 1. Wahl zur Behandlung akuter schizophrener Psychosen. Auch in Deutschland machen sich „Meinungsbildner“ dafür stark, die 1998 erschienene „Behandlungs-

leitlinie Schizophrenie“ der DGPPN, die als Substanzen der ersten Wahl typische und atypische Antipsychotika noch „gleichrangig“ empfiehlt, zu Gunsten der „Atypika“ zu verändern. Doch wie robust ist die wissenschaftliche Basis, auf die sich eine derartig ausschließliche Empfehlung stützt?

Die „Standardstudie“ zum Nachweis des Vorteils „atypischer“ Neuroleptika vergleicht (z. T. variable) Dosierungen der Prüfsubstanz mit 10–20 mg/d Haloperidol: die entsprechende Dosierungen „atypischer“ Neuroleptika wären 10–20 mg/d Risperidon bzw. 25–50 mg/d Olanzapin [11]. Angesichts der Tatsache, dass Haloperidoldosierungen > 10 mg/d weniger wirksam sind als 3,3–10 mg/d [12], dafür aber mehr extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS) verursachen, sind die Ergebnisse dieser Studien (mit Haloperidol vergleichbare antipsychotische Wirkung „atypischer“ Substanzen bei weniger EPS) nicht verwunderlich. Jedoch zeigt eine Metaanalyse 52 kontrollierter Studien, wie die Dosierung der Vergleichssubstanz Haloperidol die Studienergebnisse beeinflusst [13]: die Überlegenheit der untersuchten „Atypika“ (Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Sertindol) bezüglich Symptomreduktion und Drop-out-Rate wird durch die Haloperidoldosis erklärt. Studien, in denen Haloperidoldosierungen < 12 mg/d zum Vergleich angewandt wurden, ergaben bezüglich symptomatischer und globaler Nebenwirkungen (mit Ausnahme von EPS) keine Unterschiede zwischen herkömmlichen und „atypischen“ Substanzen.

Gegen dieses Ergebnis werden zur Unterstützung der Überlegenheit „atypischer“ Neuroleptika zwei weitere Metaanalysen angeführt, die den Einfluss der Haloperidoldosierung auf die Studienergebnisse nicht bestätigen sollen: so fanden Davis et al. [12] eine von der Dosierung herkömmlicher Neuroleptika unabhängige, statistisch signifikante Überlegenheit der Effektstärke von Clozapin, Amisulprid, Risperidon und Olanzapin, während Zolpizid, Aripiprazol, Sertindol, Quetiapin, Ziprasidon und Remoxiprid nicht statistisch signifikant überlegen waren. Beim Vergleich „atypischer“ mit niedripotenten Neuroleptika fanden Leucht et al. [14] lediglich für Clozapin statistisch signifikante Unterschiede bezüglich EPS und klinischer Wirksamkeit gegenüber niedripotenten Neuroleptika (< 600 Chlorpromazinäquivalenten/d), konnten jedoch den von Geddes et al. (2000) beschriebenen Einfluss der Dosierung herkömmlicher Neuroleptika auf die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht replizieren. Als Grund dafür benennen Geddes et al. [13] methodische Unterschiede: bei Anwendung einer Metaregressionsanalyse auf den Einfluss der Medikamentendosierung auf die Responderrate ergeben auch die Daten von Leucht et al. [14] und Davis et al. [12], dass die Dosis herkömmlicher Vergleichssubstanzen den beschriebenen Einfluss auf Wirkungen und Nebenwirkungen hat.

Neben diesen Metaanalysen liegen – nachdem der „Rauch“ pharmagesponsorer Studien, die in der Regel zu einer zu positiven Beurteilung der Prüfsubstanz kommen [15] verzogen ist – inzwischen unabhängige und auf den klinischen Alltag zugeschnittene Studien vor, die die behauptete Überlegenheit „atypischer“ Substanzen kritisch infrage stellen: So ergab eine randomisierte doppelblinde Studie an über 300 schizophrenen Patienten, die über 12 Monate entweder mit ~ 14 mg/d Olanzapin (n = 159) oder ~ 13 mg/d Haloperidol (n = 150) mit prophylaktischer Gabe

eines Anticholinergikums (Benzotropin) behandelt wurden, keine signifikanten Unterschiede bezüglich Drop-out-Rate, Wirkung auf positive oder negative Symptome, extrapyramidale Nebenwirkungen und Lebensqualität [16]. Olanzapin zeigte eine mäßige Überlegenheit bezüglich Akathisie und tardiver Dyskinesien (der sich aus der wiederum nicht äquivalenten Dosierung beider Medikamente erklärt), leicht bessere Gedächtnis- und motorische Leistungen, gleichzeitig häufigere Gewichtszunahme und pro Patient 3000–9000 US\$ höhere Behandlungskosten/Jahr.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine retrospektive Analyse der Behandlungsverläufe bei 355 schizophrenen Patienten eines psychiatrischen Fachkrankenhauses der Regelversorgung: zum einen zeigte sich, dass die Behandlung mit „atypischen“ Neuroleptika die Rückfallhäufigkeit nicht reduziert: bereits innerhalb eines halben Jahres wurden 52,3% der mit atypischen Neuroleptika (n = 58) und 49,6% der mit typischen Neuroleptika (n = 63) entlassenen Patienten wieder stationär aufgenommen. Nach einem Jahr waren es 78,4% der mit atypischen und 64,6% der mit typischen Neuroleptika entlassenen Patienten, wobei „Noncompliance“ bei 30% der mit typischen und 40% der mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten als Ursache des Rückfalls identifiziert werden konnte. Nach stationärer Aufnahme konnten jeweils 2/3 der Patienten, die initial mit „atypischen“ (meist Risperidon oder Clozapin) oder typischen Neuroleptika (in der Regel Haloperidol oder Flupentixol) behandelt worden waren, nach durchschnittlich 40 Tagen mit dem Medikament entlassen werden, das zu Behandlungsbeginn verordnet worden war und sich somit als verträglich und effektiv erwies [17].

Dass „atypische“ Neuroleptika nicht – wie behauptet – durch bessere Verträglichkeit zu höherer Compliance und niedrigeren Rückfallraten (und damit Kostenersparnis) führen, ergab auch die Analyse des Medikationsverhaltens von 2801 schizophrenen Patienten in den USA, von denen 27% mit typischen, die übrigen 83% mit „atypischen“ Neuroleptika behandelt wurden: unbeschadet der Einnahme „atypischer“ oder typischer Neuroleptika waren 40% der Patienten nicht compliant [18].

Auch andere behauptete Vorteile, wie z. B. günstigere Wirkungen auf kognitive Leistungen, bilden sich in aktuellen Untersuchungen nicht ab: sowohl unter Haloperidol (4,6 mg/d) wie unter Olanzapin (9,63 mg/d) kommt es bei ersterkrankten Schizophrenen zu einer vergleichbaren, statistisch nicht signifikant unterschiedenen Besserung neurokognitiver Fähigkeiten, sodass die Autoren (nach Analyse „gewichteter Scores“) von „günstigen Effekten“ von Olanzapin sprechen, die aber gegenüber Haloperidol nur einen „geringen Nutzen“ ergäben [19].

Bleibt die Frage der unerwünschten Wirkungen, insbesondere der extrapyramidalen Syndrome (EPS) und unter ihnen das Risiko tardiver Dyskinesien (TD). Hier ist zum einen anzumerken, dass die mögliche Beeinträchtigung der Lebensqualität neuroleptisch behandelter Patienten durch Gewichtszunahme, sexuelle Funktionsstörungen, Fett- und Zuckerstoffwechselstörungen etc. der durch extrapyramidale Nebenwirkungen in nichts nachstehen dürfte. Das Gros der EPS ist außerdem durch niedrige Neuroleptikadosierung (nach wie vor werden [20] in den USA und Großbritannien 40% der Patienten, die Haloperidol bekommen, mit Dosierungen > 15 mg/d behandelt) und Anticholinergi-

ka vermeidbar. Die Prävalenzraten für TD (z. B. 25% der neuroleptisch behandelten Patienten nach fünf Behandlungsjahren) beziehen sich auf die Ära der „Hochdosierung“ herkömmlicher Neuroleptika, die schon früh als „Risikofaktor“ für die Entstehung von TD identifiziert worden ist.

Was folgt daraus für den Einsatz von herkömmlichen Neuroleptika in der Akutbehandlung?

Zumindest einige „Atypika“ (aber auch Perazin) haben in therapeutischer Dosierung ein geringeres EPS-Risiko als „hochpotente“ herkömmliche Neuroleptika. Ihr Einsatz sollte daher bei Patienten erfolgen, die sensitiv gegenüber EPS sind. Darüber hinaus sind wissenschaftlich keine Gründe für einen „vorrangigen“ Einsatz atypischer Neuroleptika in der Akutbehandlung belegt.

Prof. Dr. Matthias Dose
Bezirkskrankenhaus Taufkirchen
84416 Taufkirchen/Vils
E-mail: m.dose@bkh-taufkirchen.de

Literatur

- ¹ Zimbroff D, Kane J, Tamminga J, Daniel D, Mack R, Wozniak P, Sebree T, Wallin B, Kashkin K, The S. Controlled dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 782–791
- ² Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553–564
- ³ Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002; 2: CD001357
- ⁴ Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25: 233–255
- ⁵ Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic Medication Adherence: Is There a Difference Between Typical and Atypical Agents? *Am J Psychiatry* 2002; 159: 103–108
- ⁶ Csernansky JG, Ramy M, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346: 16–22
- ⁷ Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1209–1222
- ⁸ Karow A, Naber D. Subjective well-being and quality of life under atypical antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* 2002; 162: 3–10
- ⁹ Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophrenia Res* 2000; 43: 135–145
- ¹⁰ Hamann J, Leucht S, Kissling W. Are the second generation antipsychotics cost-effective? A critical review on the background on different health systems. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 18–26
- ¹¹ Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 663–667
- ¹² Davis JM, Chen N, Glick ID. A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation Antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553–564
- ¹³ Geddes J, Harrison P, Freemantle N. New generation versus conventional antipsychotics. *Lancet* 2003; 362: 404
- ¹⁴ Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1581–1589
- ¹⁵ Als-Nielsen B, Chen W, Glud C, Kjaergaard LL. Association of funding and conclusions in randomised drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003; 290: 921–928
- ¹⁶ Rosenheck R, Perlick D, Bingham S et al. Effectiveness and Cost of Olanzapine and Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia. *JAMA* 2003; 290: 2693–2702
- ¹⁷ Weinmüller B. Die neuroleptische Therapie schizophrener Psychosen: eine naturalistische, retrospektive Untersuchung zur Behandlungswirklichkeit in einem Krankenhaus mit Vollversorgungsauftrag. Dissertation. München: Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, 2005
- ¹⁸ Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP et al. Adherence to Treatment with Antipsychotic Medication and Health Care Costs Among Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 692–699
- ¹⁹ Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK. Comparative Effects of Atypical and Conventional Antipsychotic Drugs on neurocognition in First-Episode Psychosis: A Randomized, Double-Blind Trial of Olanzapine Versus Low Doses of Haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 985–995
- ²⁰ Paton C, Lelliott P, Harrington M et al. Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 223–239