

Arzneimittel im Blickpunkt

Nr. 24 / 2009

Stand: 01. Juli 2009

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Verordnungsberatung@kvb.de

www.kvb.de/Praxis/Verordnungen

■ Unterschiede zwischen klassischen und atypischen Neuroleptika: Schein und Wirklichkeit

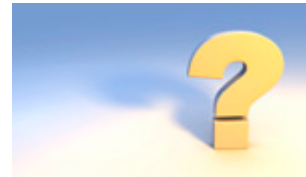


Foto: iStockphoto.com

Mit der Zulassung von Clozapin wurde vor ca. 35 Jahren die Ära der atypischen Neuroleptika begründet, im Laufe der Jahre folgten weitere Substanzen wie Amisulprid, Zotepin, Ziprasidon, Sertindol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol, die als Durchbruch in der antipsychotischen Therapie bezeichnet wurden. Für die Klasse der atypischen Neuroleptika wird in Abgrenzung zu den älteren, klassischen Neuroleptika postuliert, dass sie als Gruppe eine bessere Wirkung im Hinblick auf die Negativsymptomatik besitzen und weniger Nebenwirkungen bezüglich extrapyramidalmotorischer Symptome (EPMS) entfalten¹. Mittlerweile wird jedoch von einigen Autoren gefordert, diese terminologische Unterscheidung der Neuroleptika zu überdenken, da sie nicht immer zutreffend sei².

In dieser Ausgabe möchten wir einige aktuelle Veröffentlichungen vorstellen, die einen Überblick über die atypischen Neuroleptika im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika im Hinblick auf verschiedene Wirksamkeitsparameter und Nebenwirkungen bei Patienten mit Schizophrenie sowie bei Demenzpatienten geben.

Metaanalyse: Vergleich Atypika versus konventionelle Neuroleptika

Im Januar diesen Jahres wurde eine neue Metaanalyse veröffentlicht, die bisher publizierte randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studien oraler Formulierungen der atypischen Neuroleptika Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon sowie Zotepin im Vergleich mit typischen Neuroleptika untersucht¹.

Fast zwei Drittel der ausgewählten Studien verwendeten Haloperidol als Vergleichsmedikation, welches ein besonders hohes Potential für EPMS hat. Die restlichen Studien wurden hauptsächlich mit niedrigpotenteren typischen Neuroleptika aus der Gruppe der Phenothiazine, insbesondere mit Chlorpromazin durchgeführt.

Insgesamt wurden 150 Studien mit 21.533 Patienten im Hinblick auf die Gesamtwirksamkeit, Positiv- (Wahn, Halluzination u.a.) und Negativsymptomatik (Affektverflachung, Verarmung der Sprache, sozialer Rückzug u. a.), Rezidivrate und Lebensqualität sowie bezogen auf EPMS, Gewichtszunahme und Sedierung untersucht.

Folgende Wirksamkeitsscores wurden zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen: der Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) sowie der Clinical Global Impression Scale (CGI). Als Effektmaß wurde der adjustierte Wirksamkeitsquotient Hedges' g von -1 bis +1 verwendet; Werte von -1 bis 0 bedeuten eine bessere Wirksamkeit des atypischen Neuroleptikums. Der Wert 0 impliziert keinen Unterschied zwischen den beiden Substanzgruppen, bei Werten von 0 bis +1 ist das typische Vergleichsneuroleptikum überlegen. Für EPMS wurde das relative Risiko bestimmt.

Gesamtwirksamkeit, Positiv- und Negativsymptomatik

Nur vier der atypischen Neuroleptika – Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon – sind hinsichtlich der Gesamtwirksamkeit, der Minderung produktiver psychotischer Symptome sowie der Negativsymptomatik den typischen Neuroleptika überlegen, wohingegen die fünf restlichen Atypika keine statistisch signifikante Verbesserung bringen. Quetiapin ist in Bezug auf die Positivsymptomatik weniger wirksam als die herkömmlichen Neuroleptika (Tabelle 1 im Anhang).

Erstaunlich in diesem Zusammenhang ist, dass gerade im Hinblick auf die Abschwächung von Negativsymptomen – was für die Gruppe der Atypika als ein Kernmerkmal postuliert wird – nur diese vier Neuroleptika der zweiten Generation besser wirksam sind.

Rezidivrate

Nur Olanzapin (RR 0,67; 95% Konfidenzintervall 0,49-0,92), Risperidon (RR 0,74; 95% Konfidenzintervall 0,63-0,87) sowie Sertindol (RR 0,17; 95% Konfidenzintervall 0,04-0,73) verringern das Risiko für erneute schizophrene Episoden im Vergleich zu den herkömmlichen Neuroleptika, Amisulprid, Aripiprazol und Clozapin dahingegen nicht. Eine unveröffentlichte Studie zu Quetiapin mit Haloperidol als Vergleichssubstanz zeigt keinen Benefit des Atypikums³, die präsentierten Daten lassen allerdings keine Auswertung für metaanalytische Zwecke zu. Für die weiteren Atypika sind diesbezüglich keine Daten vorhanden.

Extrapyramidalmotorische Symptome

Im Vergleich zu Haloperidol (fixe Dosierung von 12 mg bzw. 7,5 mg pro Tag) zeigen alle atypischen Neuroleptika eine signifikante Reduktion extrapyramidalmotorisch bedingter Nebenwirkungen, was sich in einem geringeren Verbrauch an Antiparkinson-Medikation (Biperiden) niederschlägt.

Berücksichtigt man allerdings niedrigpotentere typische Neuroleptika (definiert als 600 mg Chlorpromazinäquivalente) als Vergleichsmedikation, so sind lediglich Clozapin, Olanzapin und Risperidon in der Lage, die Häufigkeit unerwünschter extrapyramidalereignisse zu reduzieren (Tabelle 1 im Anhang).

Gewichtszunahme

Bis auf die Ausnahme von Aripiprazol und Ziprasidon verursachen alle atypischen Neuroleptika eine Gewichtszunahme im Vergleich zu Haloperidol im Bereich von 1-4 kg (Tabelle 2). Im Vergleich mit weniger potenten herkömmlichen Neuroleptika ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Daten nicht dargestellt).

Tabelle 2: Gewichtszunahme: Vergleich atypischer Neuroleptika mit Haloperidol

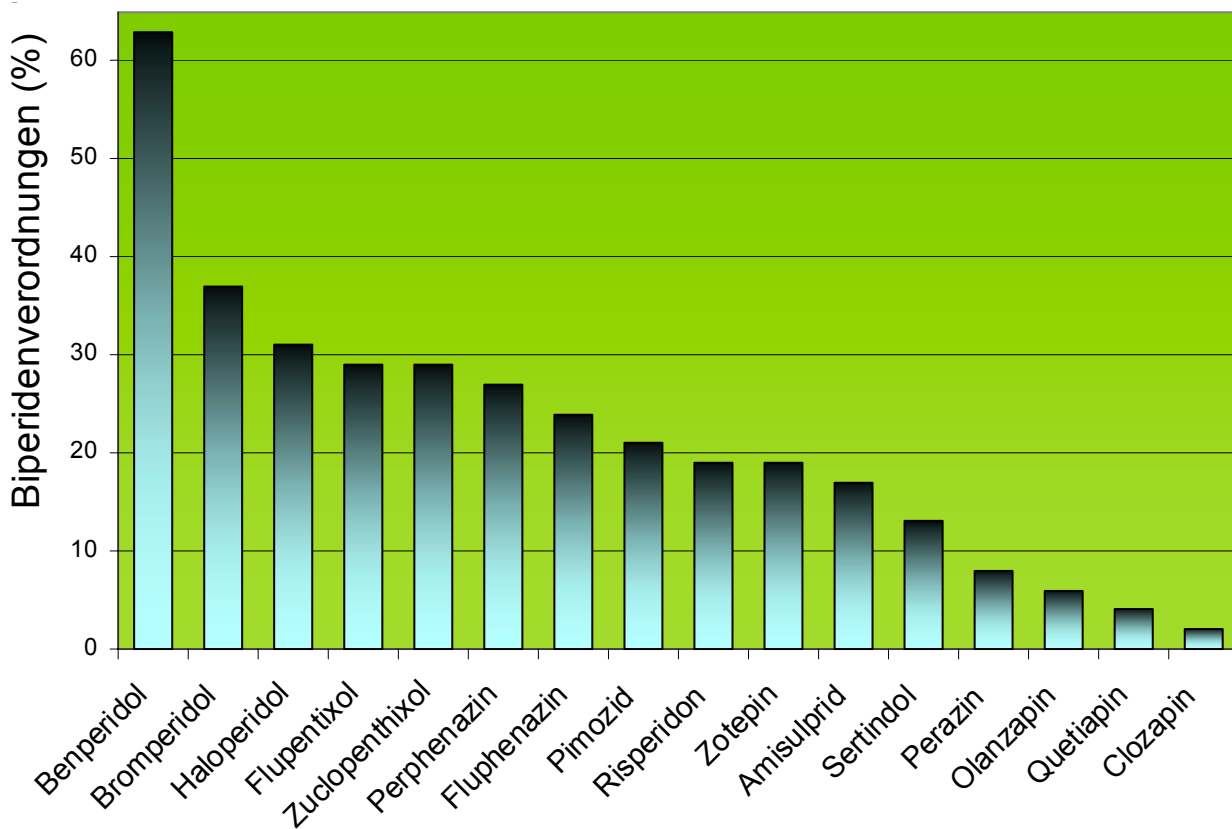
Wirkstoff	Gewichtszunahme kg (95% Konfidenzintervall)	p
Amisulprid	0,9 (0,2 – 1,6)	0,012*
Aripiprazol	0,6 (-0,1 – 1,2)	0,071
Clozapin	3,4 (2,0 – 4,9)	< 0,0001*
Olanzapin	3,3 (2,2 – 4,4)	< 0,0001*
Quetiapin	1,4 (0,7 – 2,1)	< 0,0001*
Risperidon	1,7 (0,9 – 2,4)	< 0,0001*
Sertindol	3,3 (0,2 – 6,4)	0,040*
Ziprasidon	0,1 (-1,2 – 1,3)	0,887
Zotepin	2,7 (1,7 – 3,7)	< 0,0001*

Modifiziert nach Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009 Jan 3;373(9657):31-41. * statistisch signifikant

EPMS Störungen unter Neuroleptikagabe im Versorgungsalltag

Eine andere observationelle pharmakoepidemiologische Querschnittstudie untersuchte die Komedikation mit Antiparkinsonpräparaten unter verschiedenen Neuroleptika als Indikator für das Auftreten von klinisch manifesten extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen⁴. Bei 6.061 stationären Patienten in Bayern mit gesicherter psychotischer Erkrankung (ICD 10 Code F20-F25) wurde der Biperidenverbrauch unter Monotherapie mit verschiedenen typischen und atypischen Neuroleptika analysiert (Tabelle 3).

Tabelle 3: Biperidenverbrauch unter Neuroleptikagabe



Modifiziert nach Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E, Zofel P, Koch HJ, Dose M, Klein HE; Working Group 'Drugs in Psychiatry'. Typical and atypical antipsychotics--the misleading dichotomy. Results from the Working Group 'Drugs in Psychiatry' (AGATE). *Neuropsychobiology*. 2008;57(1-2):80-7. Epub 2008 Jun 2.

Dabei zeigt sich, dass weder die Typika noch die Atypika für sich eine homogene Gruppe darstellen. Im Bereich der herkömmlichen Neuroleptika ergibt sich für Benperidol ein besonders hohes Potential an EPMS, wohingegen Perazin relativ wenig Ereignisse verursacht. Im Bereich der atypischen Neuroleptika haben Clozapin und Quetiapin die geringsten EPMS-Raten, Risperidon und Zotepin sind im Gegensatz dazu mit einem höheren Risiko für EPMS assoziiert.

Der Klassenvergleich zwischen atypischen und herkömmlichen Neuroleptika ergibt ebenfalls ein uneinheitliches Bild. So verursacht Perazin weniger EPMS-Nebenwirkungen als Risperidon; darüber hinaus unterscheiden sich Atypika wie Sertindol, Amisulprid, Risperidon und Zotepin in ihrer Häufigkeit an EPMS-Störungen nicht von einigen herkömmlichen Neuroleptika wie Perazin oder Zuclopenthixol (Daten nicht dargestellt).

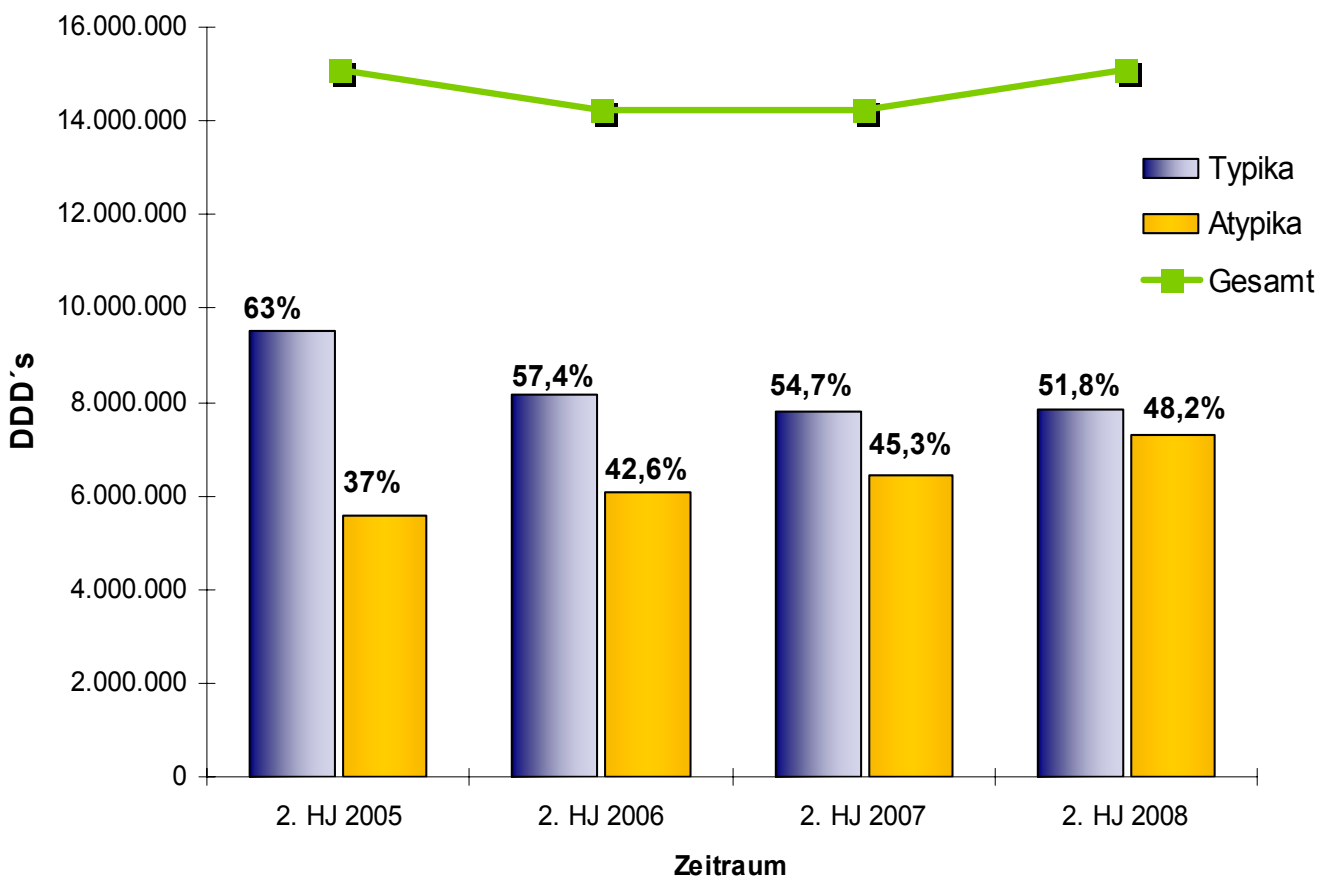
Diese Ergebnisse lassen Zweifel daran aufkommen, ob im Hinblick auf die EPMS- Rate eine strikte Klassifizierung nach atypischen und typischen Neuroleptika gerechtfertigt ist.

Verordnungszahlen von Neuroleptika in Bayern

Eine Analyse der Rezept-Abrechnungsdaten der GKV von 2005 bis 2008 zeigt, wie sich die Verordnungen - basierend auf durchschnittlichen Tagesdosen - (DDD, Daily Defined Dose) im Bereich der Neuroleptika im ambulanten Bereich entwickelt haben (Abbildung 1). Obwohl der Gesamtmarkt im Beobachtungszeitraum weitestgehend unverändert geblieben ist, haben sich die Gewichte bei den Verordnungsanteilen deutlich verlagert. Während bei den klassischen Neuroleptika die Verordnungen rückläufig waren (-17,76%; 2. HJ 2008 vs. 2.HJ 2005), wurden zunehmend Atypika verschrieben (+30,57%), so dass sich die Verordnungsvolumina beider Klassen mittlerweile auf vergleichbarem Niveau befinden. Erstaunlich ist, dass Atypika wie Quetiapin (+101,72%; 2. HJ 2008 vs. 2. HJ 2005) und Analogpräparate wie Paliperidon (+228,32%; 2. HJ 2008 vs. 2.HJ 2007) hohe Zuwächse verzeichnen konnten, obwohl deren therapeutischer Zusatznutzen im Vergleich zu klassischen Neuroleptika eher fraglich ist.

Die beiden Gruppen differieren dahingegen deutlich in Bezug auf die Verordnungskosten; so waren die Arzneimittelausgaben im 2. Halbjahr 2008 bei den Atypika (37,5 Mio. €) etwa fünf Mal so hoch wie bei den klassischen Neuroleptika (7,3 Mio. €; Daten nicht gezeigt).

Abbildung 1: Verordnete DDD's von klassischen und atypischen Neuroleptika: 2. Halbjahr 2005 – 2008



Aggregat Atypika:

Sertindol, Ziprasidon, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid, Risperidon, Zotepin, Aripiprazol, Paliperidon

Aggregat Typika:

Levomepromazin, Fluphenazin, Perphenazin, Haloperidol, Pipamperon, Bromperidol, Benperidol, Droperidol, Flupentixol, Chlorprothixen, Zuclopenthixol, Fluspirilen, Pimozid, Sulpirid, Tiaprid, Prothipendyl, Lithium

Arzneimittel im Blickpunkt - Unterschiede zwischen klassischen und atypischen Neuroleptika: Schein und Wirklichkeit

Fazit:

- Bei den atypischen Neuroleptika handelt es sich nicht um eine homogene Wirkstoffgruppe, vielmehr zeigen die einzelnen Substanzen hinsichtlich ihrer Wirkpotenz und der Nebenwirkungsprofile große Unterschiede.
- Atypische Neuroleptika sind nicht pauschal wirksamer als die klassischen Neuroleptika, nur vier der neun untersuchten Atypika sind den älteren Wirkstoffen bezüglich der Gesamtwirksamkeit, der Negativ- sowie der Positivsymptomatik überlegen.
- Die generalisierende Gruppeneinteilung ist irreführend, eine Therapie sollte nicht nach gruppenspezifischen Aspekten, sondern substanzspezifisch unter Berücksichtigung der Potenz, des Wirkspektrums, der Nebenwirkungen und der Kosten des Medikaments im Hinblick auf die therapeutischen Bedürfnisse des einzelnen Patienten ausgewählt werden.

Übersterblichkeit bei älteren dementen Patienten

2005 ergaben sich erste Hinweise, dass atypische Neuroleptika eine erhöhte Sterblichkeit – hauptsächlich bedingt durch Infektionen wie zum Beispiel Pneumonie und kardiale Komplikationen wie plötzlicher Herztod – bei dementen Patienten mit Verhaltensstörungen oder psychotischen Syndromen verursachen. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA erließ darauf hin eine Warnung an alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, wobei der Warnhinweis aufgrund der konsistenten Ergebnisse von den ursprünglich untersuchten Atypika auf die gesamte Gruppe ausgedehnt wurde⁵. Die Datenlage für die herkömmlichen Neuroleptika war zu diesem Zeitpunkt nicht vollständig, allerdings ergaben sich auch hier bereits Anhaltspunkte für eine höhere Mortalität.

Zwei neuere retrospektive Kohortenstudien aus Kanada haben nun die Gabe von konventionellen Neuroleptika im Hinblick auf eine erhöhte Sterblichkeit untersucht^{6,7}.

Die pharmakoepidemiologische Studie von Schneeweiss und Mitarbeitern kommt zu dem Schluss, dass konventionelle Neuroleptika (Loxapin, Haloperidol, Chlorpromazin, Trifluoperazin, Thioridazin, Pimozid, Promazin, Perphenazin, Fluphenazin, Mesoridazin, sowie Thiothixen) die Sterblichkeit bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, innerhalb der ersten 180 Tage nach Therapiebeginn in ähnlichem Maße wie atypische Neuroleptika (Risperidon, Quetiapin, Olanzapin, und Clozapin) erhöhen beziehungsweise mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert sein könnten (adjustiertes Inzidenzratio 1,32; 95% Konfidenzintervall 1,23- 1,42)⁷.

In der Veröffentlichung von Gill und Mitarbeitern wird sowohl bei selbstständig lebenden als auch in Altersheimen untergebrachten Demenzpatienten (65 Jahre oder älter) die Sterblichkeit unter Medikation mit Neuroleptika untersucht⁶. Dabei zeigt sich 30 Tage nach der Verschreibung eine erhöhte Mortalität unter den Anwendern von atypischen Neuroleptika (Olanzapin, Quetiapin sowie Risperidon) im Vergleich zu Nichtanwendern (adjustiertes Hazard Ratio 1,31; 95% Konfidenzintervall 1,02-1,70 bei selbstständig lebenden Demenzpatienten; adjustiertes Hazard Ratio 1,55; 95% Konfidenzintervall 1,15-2,07; bei Demenzpatienten im Altersheim), die bis zum Ende des untersuchten Beobachtungszeitraums von 180 Tagen persistiert.

Im Vergleich zu den untersuchten konventionellen Neuroleptika (Chlorpromazin, Flupenthixol, Fluphenazin, Haloperidol, Loxapin, Pericayzin, Perphenazin, Pimozid, Thioridazin und Trifluoperazin) erniedrigen die Atypika die Sterblichkeit nach 180 Tagen nur bei den Demenzpatienten im Altersheim (adjustiertes Hazard Ratio 1,27; 95% Konfidenzintervall 1,09 – 1,48), wohingegen die Kohorte selbstständig lebender Demenzpatienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt. Die FDA weitete ihre Warnung für eine sorgfältige Überprüfung der Indikation bei Demenzpatienten basierend auf diesen Daten auch auf typische Neuroleptika aus⁸.

Auch die europäische Arzneimittelzulassungsbehörde ist der Ansicht, dass sowohl atypische wie auch konventionelle Neuroleptika das Mortalitätsrisiko bei älteren Demenzpatienten erhöhen. Sie sieht aber aufgrund methodischer Einschränkungen der Studien keine gesicherten Belege für Unterschiede weder zwischen den beiden Gruppen noch zwischen den einzelnen Arzneistoffen; dafür seien weitere Studien erforderlich⁹.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die sich ebenfalls mit diesem Thema auseinandergesetzt hat, befürwortet den Einsatz von Antipsychotika erst bei individuell gesicherter Indikation und fordert eine regelmäßige Verlaufskontrolle bezüglich Therapieerfolg und Verträglichkeit¹⁰.

Folgende Empfehlungen ermöglichen ein differenziertes Vorgehen bei Halluzinations- und Erregungszuständen geriatrischer Demenzpatienten unter Abwägung der Risiken einer Therapie mit Antipsychotika¹¹:

- Verhaltenstherapeutische Interventionen, Vermeiden von kritischen Auslösesituationen.
- Erkennen und Behandeln relevanter somatischer Grunderkrankungen (z. B. Hypoglykämie, Dehydrierung).
- Revision einer potentiellen Polypragmasie mit Übermedikation und unübersichtlichen Arzneimittelinteraktionen.
- Weitestgehender Verzicht auf anticholinerge und damit Delir-begünstigende Substanzen.
- Überprüfung der Medikation von Morbus Parkinson Patienten (gegebenenfalls Induktion psychotischer Symptome).
- Gabe von Antidementiva
- Gabe von Antidepressiva zur Stimmungsaufhellung und verbesserten Impulskontrolle
- Zeitlich begrenzte Gabe von Neuroleptika; eine Dauermedikation sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn wiederholte Absetzversuche zu einem erneutem Auftreten von Symptomen führen.

Fazit:

- Sämtliche Neuroleptika erhöhen die Sterblichkeit bei geriatrischen Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose.
- Trotz des breiten Einsatzes existieren nur unzureichende Wirksamkeitsbelege in dieser Indikation.
- Aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko Verhältnisses sollte eine restriktive Indikationsstellung erfolgen und alternative Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden.
- Neuroleptika sollten bei älteren Demenzpatienten nur in Situationen angewandt werden, in denen alle anderen Interventionen versagen und das Risiko einer Selbst- und Fremdgefährdung schwerer als die Antipsychotikagabe wiegt.

Plötzlicher Herztod unter Neuroleptikagabe

Von klassischen Neuroleptika wie Haloperidol oder Thioarazidin ist seit längerem bekannt, dass sie eine Verlängerung der QT- Zeit verursachen können; als Ursache wird eine Blockade von Kaliumkanälen vermutet, die eine verlängerte Repolarisationszeit bedingt¹².

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass klassische Neuroleptika mit einem dosisabhängigen Risiko für plötzlichen Herztod assoziiert sind^{13,14}.

Auch für atypische Neuroleptika ist die Verlängerung der QT- Zeit mit der Auslösung von Herzrhythmusstörungen beschrieben, allerdings war unklar, inwiefern sich dies auf die kardiale Mortalität auswirkt.

Eine amerikanische retrospektive Kohortenstudie hat nun erstmals beide Wirkstoffklassen bezüglich ihres Risikos für einen plötzlichen Herztod untersucht¹⁵; dabei wurden Daten einer gesetzlichen Krankenversicherung aus dem Bundesstaat Tennessee von 44.218 Anwendern typischer Neuroleptika, 46.089 Anwendern atypischer Neuroleptika sowie von 186.000 Nichtanwendern (Kontrollen) ausgewertet.

Als typische Neuroleptika wurden Haloperidol und Thioridazin untersucht, die eingeschlossenen atypischen Neuroleptika waren Clozapin, Quetiapin, Olanzapin sowie Risperidon. Sämtliche Neuroleptika-Verordnungen wurden zudem basierend auf den 100 mg Chlorpromazinäquivalenten in eine niedrige (< 100 mg), eine mittlere (100 mg – 299 mg) sowie eine hohe Dosierung (> 300 mg) eingeteilt, um die Dosisabhängigkeit zu untersuchen.

Diese pharmakoepidemiologische Studie zeichnet sich durch eine sorgfältige Planung ihres Studiendesigns aus. So war unter anderem der plötzliche Herztod präzise definiert und es erfolgte eine Adjustierung für weitere Ursachen von Herzrhythmusstörungen; darüber hinaus wurden zwei weitere Kohorten (Anwender und Kontrolle) mit Patienten ohne psychiatrische Grunderkrankung gebildet, um potentielle Therapiepräferenzen - wie sie in Beobachtungsstudien beobachtet werden – aufgrund von unterschiedlichen Morbiditätsgraden auszuschließen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Sowohl Patienten mit typischen Neuroleptika als auch Patienten mit Atypika haben ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod im Vergleich zu Nichtanwendern. Die Inzidenzrate beider Wirkstoffgruppen ist vergleichbar. Das Mortalitätsrisiko steigt dabei mit zunehmender Dosierung an. Im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika ist bei den Atypika die Rate eines plötzlichen Herztodes bereits unter niedrigen Dosierungen signifikant erhöht (Daten nicht dargestellt). In Bezug auf die einzelnen Wirkstoffe scheint Haloperidol das geringste kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu der untherapierten Kontrolle zu haben, wirkstoffbezogene Unterschiede untereinander wurden dabei nicht analysiert.

In einem Editorial zu der Studie wird empfohlen, Neuroleptika nur bei klarer Indikationsstellung zu verordnen (Schizophrenie, bipolare Erkrankungen) und die Therapie bei nicht zugelassenen Indikationen sowie den Einsatz bei Populationen ohne belegte Wirksamkeitsnachweise kritisch zu überdenken (z. B. ältere Demenzpatienten oder Patienten mit Unruhezuständen)¹⁶.

Darüber hinaus sollte vor Therapiebeginn und in der Verlaufskontrolle ein EKG angefertigt werden, um Patienten mit einem verlängertem QT-Intervall zu screenen. Bei diesen Patienten sollten entweder eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie in Erwägung gezogen werden; eine Weiterbehandlung sollte engmaschige EKG-Kontrollen nach sich ziehen. Eine Medikamentenrevision kritischer Arzneimittel mit arrhythmogenem Potential wird ebenfalls empfohlen.

Tabelle 4: Inzidenz des plötzlichen Herztodes unter verschiedenen Neuroleptika

Therapie	IRR*	95% Konfidenzintervall	p- Wert
Typische Neuroleptika			
Haloperidol	1,61**	1,16 – 2,24	0,005****
Thioridazin	3,19**	2,41 – 4,21	< 0,001****
Gesamt	1,99**	1,68 – 2,34	< 0,001****
Atypische Neuroleptika			
Clozapin	3,67**	1,94 – 6,94	< 0,001****
Olanzapin	2,04**	1,52 – 2,74	< 0,001****
Quetiapin	1,88**	1,30 – 2,71	< 0,001****
Risperidon	2,91**	2,26 – 3,76	< 0,001****
Gesamt	2,26**/ 1,14***	1,88 – 2,72/ 0,93 – 1,39	< 0,001**** -

Modifiziert nach Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009;360:225-35. * Incidence rate ratio: adjustierter Quotient der Inzidenzraten; ** Inzidenzrate im Vergleich zur Kontrollgruppe (Nichtanwender); *** Inzidenzrate im Vergleich zu typischen Neuroleptika; **** statistisch signifikant

Fazit:

- Sowohl typische als auch atypische Neuroleptika erhöhen das Risiko für einen plötzlichen Herztod in gleichem Maße.
- Das Mortalitätsrisiko nimmt dabei bei sämtlichen untersuchten Neuroleptika mit steigender Dosierung zu.
- Neben begleitenden Screeningmaßnahmen (EKG-Kontrollen) sollte der Einsatz von Neuroleptika eindeutigen psychotischen Indikationen vorbehalten bleiben. Die Gabe sollte bei Patientengruppen, für die es keine klaren Wirksamkeitsnachweise gibt, unterbleiben oder nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Literatur:

- [1] Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):31-41
- [2] Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy; *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657): 4-5.
- [3] Mosholder AD. Review and evaluation of clinical data. Application information. NDA 20-639. Food and Drug Administration 1997.
- [4] Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E, Zofel P, Koch HJ, Dose M, Klein HE; Working Group 'Drugs in Psychiatry'. Typical and atypical antipsychotics--the misleading dichotomy. Results from the Working Group 'Drugs in Psychiatry' (AGATE). *Neuropsychobiology*. 2008;57(1-2):80-7. Epub 2008 Jun 2.
- [5] FDA Alert for Healthcare Professionals vom 11. Apr. 2005, http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/olanzapine_fluoxetineHCP.pdf
- [6] Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann N, Gurwitz JH, Rochon PA. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 775-86
- [7] Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007; 176: 627-32
- [8] FDA Alert vom 16. Juni 2008 Information for Healthcare Professionals. Antipsychotics, http://www.fda.gov/cder/drug/Infosheets/HCP/antipsychotics_conventional.htm
- [9] EMEA: CHMP Assessment Report on conventional antipsychotics, 20. Nov. 2008/[pdfs/human/opiniongen/Conventional_Antipsychotics_Article5.3-Appendix1-CHMPAR.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/Conventional_Antipsychotics_Article5.3-Appendix1-CHMPAR.pdf)
- [10] *Arzneiverordnung in der Praxis*. Band 35 Ausgabe 6 November 2008
- [11] Förstl H: Behandlungs- und Versorgungsstrategien bei Alzheimer und verwandten Demenzen. *Nervenarzt* 2008a; 79:617-629
- [12] Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62: 1649-71.
- [13] Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004;164:1293-7. [Erratum, *Arch Intern Med* 2004;164:1839.]
- [14] Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002;325:1070-5
- [15] Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
- [16] Schneeweiss, S., Avorn, J.: *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 294-6

Anhang zur Seite 2

Tabelle 1: Vergleich verschiedener atypischer Neuroleptika: Wirksamkeit und Auftreten extrapyramidalmotorischer Symptome

Wirkstoff	Gesamtwirksamkeit		Positive Symptome		Negative Symptome		EPMS	
	H'g	p	H'g	p	H'g	p	RR (RR)	p (p)
Amisulprid	-0,31	< 0,0001*	-0,22	0,005*	-0,27	0,0001*	0,58 (1,0)	< 0,0001* (1,0)
Aripiprazol	-0,05	0,326	0,03	0,508	-0,09	0,079	0,45 (n.n.)	< 0,0001* (n.n.)
Clozapin	-0,52	< 0,0001*	-0,36	< 0,0001*	-0,27	< 0,0001*	0,17 (0,66)	0,035* (0,010*)
Olanzapin	-0,28	< 0,0001*	-0,15	< 0,0001*	-0,32	< 0,0001*	0,39 (0,53)	< 0,0001*(0,016*)
Quetiapin	0,04	0,308	0,14	0,013*	0	0,928	0,43 (0,66)	0,002* (0,503)
Risperidon	-0,13	0,002*	-0,13	0,001*	-0,13	< 0,0001*	0,61 (0,47)	< 0,0001*(0,046*)
Sertindol	0,02	0,836	0,17	0,089	-0,11	0,068	0,36 (n.n.)	< 0,0001* (n.n.)
Ziprasidon	0,04	0,483	0,03	0,813	-0,09	0,384	0,50 (1,13)	0,037* (0,252)
Zotepin	-0,10	0,212	0,12	0,409	-0,23	0,050	0,59 (1,04)	< 0,0001* (0,801)

Modifiziert nach Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009 Jan 3;373(9657):31-41. Hedges'g ist der adjustierte Wirksamkeitsquotient bezüglich des Vergleiches von typischen mit atypischen Neuroleptika;

-1 < H'g < 0: Atypikum überlegen; 0 < H'g < 1: typisches Neuroleptikum überlegen;

* statistisch signifikant; RR: relatives Risiko atypischer Neuroleptika im Vergleich mit hochpotenten typischen Neuroleptika

(RR): relatives Risiko atypischer Neuroleptika im Vergleich mit niedrigpotenten typischen Neuroleptika

p: p-Wert für den Vergleich atypischer Neuroleptika mit hochpotenten typischen Neuroleptika

(p): p-Wert für den Vergleich atypischer Neuroleptika mit niedrigpotenten typischen Neuroleptika

n. n.: keine Angaben