

Therapie mit Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter

Claudia Mehler-Wex, Ulm

Die Therapie mit atypischen Neuroleptika im Kindes- und Jugendalter erfolgt meist off label. Die Studienlage umfasst bis heute nur fünf randomisierte, kontrollierte Studien zum primären Indikationsbereich schizophrener Erkrankungen, wovon nur eine einzige Studie Plazebo-kontrolliert ist. Im Vergleich zu den klassischen, typischen Neuroleptika haben moderne, atypische Neuroleptika ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, sie verursachen insbesondere weniger extrapyramidal-motorische Symptome. Aufgrund der meist kombinierten Affinität zu Dopamin(D₂)- und Serotonin(5-HT₂)-Rezeptoren wirken sie nicht nur auf Positiv-, sondern auch auf Negativsymptome der Schizophrenie. Dennoch sind unerwünschte Wirkungen wie Gewichtszunahme, Stoffwechselveränderungen, Beeinflussung der kardialen Reizleitung und hormonelle Effekte klinisch unbedingt zu berücksichtigen. Atypische Neuroleptika sowie mittel- und niedrigpotente, klassische Neuroleptika verfügen zudem über eine sedierende oder spannungslösende Wirkung, so dass sich weitere Indikationsbereiche ergeben: vor allem impulsiv-aggressive Verhaltensauffälligkeiten sowie Gedankeneinengung und Angespanntheit im Rahmen verschiedener psychiatrischer Störungsbilder. Auf eine vorsichtige Eindosierung sowie eine kritische Überwachung der therapeutischen Wirkung und der unerwünschten Arzneimittel-

wirkungen ist bei der Anwendung von Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen zu achten, um das Erreichen einer wirksamen Dosis zu gewährleisten und Überdosierungen zu vermeiden. Unterstützend kann ein therapeutisches Drug-Monitoring durchgeführt werden.

Schlüsselwörter: Atypische Neuroleptika, Psychopharmakotherapie, Kinder, Jugendliche

Psychopharmakotherapie 2010;17: 175–82.

Neuroleptika (=Antipsychotika) werden primär zur Behandlung schizophrener Erkrankungen eingesetzt [4]. Sie sind außerdem geeignet zur symptomatischen Linderung psychomotorischer Erregungszustände, affektiver Spannungen und Schwankungen (z. B. bipolarer Erkrankungen, Manie) sowie von Aggressivität und Impulsivität. Neuere Substanzen zeigen zudem Wirksamkeit bei depressiven und Angstsymptomen. Man unterscheidet typische, klassische Neuroleptika einerseits und sogenannte atypische Neuroleptika andererseits. Erstere verursachen häufiger extrapyramidal-motorische Störungen und beeinflussen vor allem die Positiv-Symptomatik der Schizophrenie günstig (Halluzinationen, Wahn, Ich-Störungen, formale Denkstörungen, schwerwiegende Verhaltensauffälligkeiten). Atypische Neuroleptika sind dadurch charakterisiert, dass sie im Unterschied zu den typischen Neuroleptika entweder kaum (Clozapin) oder zumindest wesentlich weniger extrapyramidal-motorische Störungen hervorrufen und auch die Negativ-Symptomatik (Antriebslosig-

keit, Interessenverlust, kognitive Beeinträchtigungen) günstig beeinflussen; sie haben verglichen mit klassischen Neuroleptika, die vorwiegend Dopamin(D₂)-Rezeptoren blockieren, eine deutlich höhere Affinität zu Serotonin(5HT₂)-Rezeptoren. Partielle Agonisten wie Aripiprazol wirken am D₂-Rezeptor sowohl agonistisch als auch antagonistisch [23].

Eine weitere gängige Unterteilung ist die in hoch- und niedrigpotente Neuroleptika. Hochpotente Neuroleptika sind charakterisiert durch eine hohe Affinität zu D₂-Rezeptoren und entsprechend eine hohe antipsychotische Wirksamkeit, vermehrt extrapyramidal-motorische unerwünschte Wirkungen, sowie geringe Affinität zu anderen Rezeptoren und entsprechend relativ geringe Sedierung und ein niedriges Risiko vegetativer Nebenwirkungen. Niedrigpotente Neuroleptika hingegen weisen eine geringe D₂-Rezeptor-Affinität und entsprechend eine geringe antipsychotische Wirksamkeit auf, dafür jedoch einen dosisabhängigen, deutlich sedierenden Effekt; aufgrund der ausgeprägten Affinität zu Muscarin-, Histamin-, Serotonin- und/oder adrenergen Rezeptoren ist das Risiko vegetativer unerwünschter Wirkungen erhöht. Nähere Angaben zur Charakterisierung finden sich in Fachbüchern [21, 24].

Anwendungsgebiete

Neuroleptika werden eingesetzt bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, akuten psychotischen Syndro-

Prof. Dr. med. Claudia M. Mehler-Wex, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universität Ulm, Steinhövelstr. 5, 89075 Ulm, E-Mail: claudia.mehler-wex@uniklinik-ulm.de

Tab. 1. Wichtige Anwendungsgebiete von Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen [nach 24]

Indikation	Geeignete Stoffgruppen	Medikationsvorschlag (Beispiele)
Schizophrenie	<i>Akut</i> hochpotente typische oder atypische Neuroleptika <i>Längerfristig</i> atypische Neuroleptika	Haloperidol (5–10 mg i. v.), Olanzapin (10 mg i. m. oder sublingual)
Agitation, Erregungszustände, Verweigerung der Medikation	Mittel- bis hochpotente typische oder atypische oder sedierende Neuroleptika	<i>Akut:</i> Haloperidol (5–10 mg i. v.), Olanzapin (5–10 mg i. m.), Ziprasidon (10 mg i. m.), Chlorprothixen (50 mg i. m.), Levomepromazin (50 mg i. m.) <i>Mittelfristig:</i> Chlorprothixen (3 x 30 mg p. o.)
Anspannung, Aggressivität, ängstliche Unruhe	Mittel- bis niedrigpotente typische oder sedierende atypische Neuroleptika	<i>Akut:</i> Chlorprothixen (50 mg i. m. oder 3 x 30 mg p. o.) <i>Mittelfristig:</i> Levomepromazin (bis 4 x 50 mg p. o.)
Manie	Atypische Neuroleptika <i>Zur Phasenprophylaxe:</i> Atypika (niedriger dosiert)	Olanzapin (jeweils bis 20 mg p. o.) Quetiapin (schrittweise Aufdosierung in mehreren Tagen bis ca. 400 mg/Tag)
Impulskontrollstörungen	Sedierende oder atypische Neuroleptika	<i>Längerfristig:</i> Pipamperon (4 x 30 mg p. o.) oder Risperidon (0,25–2 mg/Tag)
(Auto-)aggressives Verhalten		Risperidon (0,5–2 mg) Evtl. Quetiapin (50–300 mg), Ziprasidon (20–60 mg)
Drogen- oder Medikamentenentzug	Vor allem sedierende Neuroleptika	Levomepromazin, Melperon
Alkoholdelir (vor allem mit hohem Blutalkoholspiegel)	Hochpotente typische Neuroleptika	Haloperidol (5–10 mg i. v., mehrfach wiederholbar)
Tics (auch Tourette-Syndrom)		Tiaprid (150–300 mg/Tag, verteilt auf 3 Einzelgaben), Risperidon (0,5–6 mg/Tag, verteilt auf 2–3 Gaben, langsam schrittweise eindosieren!)
Anorexia nervosa – Bewegungsdrang, innere Anspannung	Sedierende atypische Neuroleptika	<i>Mittelfristig:</i> Melperon (4 x 25 mg/Tag p. o.)
– Paranoides Gedankengut	Niedrig dosierte atypische Neuroleptika	<i>Mittelfristig:</i> Olanzapin (2,5–10 mg/Tag) oder Quetiapin (ca. 150–300 mg p. o.)
Einschlafstörungen	Niedrigpotente typische Neuroleptika	Levomepromazin (25–50 mg p. o. zur Nacht)

men, Angst- und Spannungszuständen, schizoaffectiven Erkrankungen, Impulskontrollstörungen, (auto-)aggressivem Verhalten, Tic-Störungen, Entzugerscheinungen (Drogen, Medikamente), Alkoholdelir, wahnhaften Depressionen und Einschlafstörungen (Tab. 1).

Typische, hochpotente Neuroleptika und atypische Neuroleptika wurden primär zur Behandlung psychotischer Syndrome entwickelt. Sie werden aber auch angewandt zur symptomatischen Behandlung von aggressiven, autoaggressiven, angespannten oder agitierten Zustandsbildern sowie bei starker Stimmungslabilität. In niedriger Dosierung können sie unter besonderer Indikationsstellung auch hilfreich sein zur Behandlung von Angst und ängstlich-depressiven Zuständen sowie zur Schlafinduktion (siehe Beitrag von Seifert et al. in diesem Heft).

Zulassungs- und Studienlage

Nur wenige Neuroleptika sind für die aufgeführten Indikationen im Kindes- und Jugendalter zugelassen. Clozapin

(z. B. Leponex[®]) und Aripiprazol (Abilify[®]) sind lizenziert für Jugendliche ab 16 Jahren beziehungsweise 15 Jahren zur Therapie schizophrener Psychosen. Risperidon (z. B. Risperdal[®]) ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von aggressiv-impulsiven Verhaltensweisen bei Kindern mit Intelligenzmin- derung ab 5 Jahren, in den USA auch zur Behandlung von Schizophrenie ab 13 Jahren und bei manischen oder gemischten affektiven Episoden im Rahmen einer Bipolar-I-Störung ab 10 Jahren.

Für die Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikations- und Altersbereiche (Off-Label-Use) sind vor Beginn der Behandlung eine besondere Aufklärung der Erziehungsberechtigten und altersentsprechend des Patienten sowie die Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung erforderlich.

Zu typischen Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen wurden nur sehr wenige Studien nach dem heutigen wissenschaftlichen Standard durchgeführt; dabei überwiegen Untersuchungen zur

Anwendung bei Aggressivität und Impulsivität im Rahmen von autistischen oder Tic-Störungen; für die Anwendung bei schizophrenen Erkrankungen ist die Datenlage noch schlechter.

Die meisten Erfahrungen zur Anwendung atypischer Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen gibt es zu Clozapin – für das eine antipsychotische Wirkung erwiesen ist –, Olanzapin und Risperidon [30].

Studien zur Wirksamkeit

In den bisher veröffentlichten doppelblinden, randomisierten Studien zur Therapie der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter, die allerdings nicht Plazebo-kontrolliert waren, waren atypische Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin, Risperidon) wirksam; verglichen mit Haloperidol waren sie bei Positiv-Symptomen mindestens ebenso wirksam und bei Negativ-Symptomen überlegen [20, 27, 34, 35]. Insgesamt war Clozapin dabei am stärksten wirksam. Aripiprazol war besser wirksam als Plazebo [9]. Günstige Effekte von Olanzapin und Quetiapin wurden in je einer

Studie gezeigt [8, 33]. In der Therapie der *Manie im Rahmen bipolarer Störungen* bei Kindern und Jugendlichen war Olanzapin (2,5–20 mg/Tag) nach drei Wochen besser wirksam als Placebo, Quetiapin (400–600 mg/Tag) nach vier Wochen besser als Natrium-Valproat [5, 38].

Bei *Tic-Störungen* war Risperidon in einer mittleren Tagesdosis von 2,5 mg (1–6 mg) nach acht Wochen gegenüber Placebo überlegen [7]. Die Zulassung für diese Indikation ist jedoch erloschen.

Risperidon (niedrig dosiert) ist außerdem mit drei erfolgreichen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien führend in der Studienlage zu (*auto-*)*aggressiven Verhaltensweisen* bei Minderjährigen mit Intelligenzminderung sowie bei Kindern mit Autismus [1, 28, 29], gefolgt von Olanzapin in einer Tagesdosis von 10 mg [17].

In den genannten Studien traten als häufigste unerwünschte Wirkungen von Olanzapin und Clozapin mitunter signifikante Gewichtszunahmen auf, bei Quetiapin leichte bis mäßige Gewichtszunahmen und (meist passagere) Müdigkeit. Risperidon verursachte auch im Niedrigdosisbereich in manchen, jedoch nicht in allen Studien leichte Gewichtszunahmen; die Rate an extrapyramidal-motorischen Störungen betrug unter Risperidon maximal 33 % (milde, vorübergehende Symptome).

Wirkprofil: Erwünschte und unerwünschte Wirkungen

Nach erstmaliger Gabe eines Neuroleptikums wird primär die sedierende Wirkung sichtbar, die jedoch insbesondere bei psychosebedingten, akut aggressiv oder ängstlich getönten Erregungszuständen therapeutisch hilfreich sein kann im Sinne einer raschen Spannungsreduktion oder Anxiolyse. Die antipsychotische Wirksamkeit der Neuroleptika entfaltet sich klinisch relevant meist erst im Laufe von einigen Tagen bis ungefähr zwei Wochen. Die Wirklatenz ist vermutlich damit zu erklären, dass über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren in den

Zielneuronen regulatorische Effekte und Funktionsänderungen durch Genexpression hervorgerufen werden [21].

Das Profil der erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen ergibt sich aus den jeweiligen Affinitäten zu Dopamin-, Acetylcholin-, Histamin-, Serotonin- und Adrenalin/Noradrenalin-Rezeptoren (**Tab. 2**).

In Einstellungs- und auch Umstellungsphasen sind Müdigkeit, Konzentrations einbußen und orthostatische Beschwerden besonders häufig auftretende, jedoch in der Regel passagere, unerwünschte Wirkungen.

Entscheidend ist die Abwägung der Nutzen-Risiko-Bilanz; bisweilen ist die Wirksamkeit eines Neuroleptikums so gut, dass parallel auftretende, unerwünschte Wirkungen durch Gabe einer Begleitmedikation gedämpft werden können und die Gabe des Neuroleptikums so beibehalten werden kann (**Tab. 2**).

Unerwünschte Wirkungen

Extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS). Das Risiko des Auftretens extrapyramidal-motorischer Symptome ist bei den klassischen, typischen Neuroleptika höher als bei den Atypika. Jedoch sind auch bei Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Risperidon extrapyramidal-motorische Symptome ab einer Tagesdosis von 4 bis 6 mg nahezu die Regel. Unter Clozapin wurden im Unterschied zu anderen Atypika EPMS nur sehr selten beobachtet.

Extrapyramidal-motorische Symptome treten zu 90 % innerhalb der ersten fünf Tage nach Behandlungsbeginn beziehungsweise nach Dosiserhöhung auf (*Frühdyskinesie*). Neu auftretende verlängerte Antwortlatenzen, Gedankenabrisse und vermeintliche Abwesenheitszustände, die nur schwer von den primären psychiatrischen, formal gedanklichen Symptomen zu unterscheiden sind, können auch Anzeichen einer Frühdyskinesie sein. Extrapyramidal-motorische Symptome sollten umgehend behandelt werden: Im Akutfall geschieht dies durch intravenöse Applikation eines Anticholinergikums (z. B. 2 mg Biperiden), bei leichteren Erschei-

nungsformen und im weiteren Verlauf eignet sich beispielsweise die Gabe eines Biperiden-Retardpräparats. Eine weitere Symptomausprägung, die den Patienten zusätzlich ängstigt, ist unbedingt zu verhindern. Sofern es das klinische Bild zulässt, sollte nach Abklingen der Akutphase eine behutsame Reduktion der Neuroleptika-Dosis oder eine Umstellung auf ein atypisches Neuroleptikum vorgenommen werden.

Die Prävalenzrate für *Spätdyskinesien* unter Neuroleptika-Therapie beträgt, bezogen auf alle Altersklassen, durchschnittlich 24 %, wobei die Zahlenangaben zwischen 0,5 und 70 % variieren [19]. Die Symptomatik tritt meist zwischen dem dritten Behandlungsmonat und dem dritten Behandlungsjahr auf. Für das Kindes- und Jugendalter gibt es keine genauen Angaben zur Prävalenz; das geringste Risiko für Spätdyskinesien besteht unter Therapie mit Clozapin [24].

Malignes neuroleptisches Syndrom.

Eine besonders gefährliche, allerdings seltene, unerwünschte Arzneimittelwirkung ist das maligne neuroleptische Syndrom (MNS). Früherkennungszeichen sind insbesondere die Zunahme extrapyramidal-motorischer Symptome (vor allem Rigor), verbunden mit Fieber und vegetativen (kardialen) Störungen (vegetative Dysautonomie mit Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Hyperhidrosis). Häufig sind Bewusstseinsstörungen bis hin zum Stupor. Seltener Symptome sind Muskelkrämpfe, Myoklonien und Pyramidenbahnzeichen. Laborkontrollen zeigen einen Anstieg der Creatinkinase und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, eine Leukozytose, eine Transaminasen-Erhöhung sowie eine Myoglobinurie mit Dunkelfärbung des Urins. Die Letalität liegt bei etwa 20 %, Todesursache ist meist Nierenversagen bedingt durch Rhabdomyolyse.

Stets ist eine sofortige intensivmedizinische Behandlung notwendig unter anderem mit Gabe von Dantrolen oder Bromocriptin (**Tab. 3**).

Die Angaben zur Häufigkeit dieser Nebenwirkung bei Patienten, die psych-

Tab. 2. Wichtige erwünschte und unerwünschte Wirkungen von Neuroleptika durch Antagonismus an verschiedenen Rezeptoren, gegebenenfalls mit Kontroll- und Therapiemaßnahmen. Besondere Notfälle sind kursiv geschrieben. Weitere Angaben siehe Text [nach 24]

Transmittersystem Rezeptoren	Symptome	Anmerkungen, Maßnahmen
Dopamin (D ₂)	Antipsychotische Wirkung	Wirkung erwünscht!
	Extrapyramidal-motorische Symptome	Anticholinergika (z. B. Biperiden), ggf. Dosisreduktion oder Umstellung der Medikation
	Prolactinspiegelerhöhung	Kontrolle bei Symptomatik, ggf. Dosisreduktion oder Umstellung der Medikation
	QTc-Verlängerung	EKG-Kontrolle, ggf. Dosisreduktion oder Umstellung der Medikation
	Gewichtszunahme, Stoffwechseleränderungen	ggf. Dosisreduktion oder Umstellung der Medikation
Acetylcholin (M ₁₋₅)	Trockenheit der Mund- und Nasenschleimhäute	Befeuchtung der Schleimhäute
	Akkommodationstörungen	Oft passager: abwarten
	Obstipation	Trinken, Ballaststoffe
	Miktionsstörungen	Cholinergika oder Cholinesterase-Hemmer
	Vermehrter Speichelfluss (Folge einer <u>agonistischen</u> Wirkung an M-Rezeptoren)	Anticholinergika, z. B. Pirenzepin 25–100 mg/Tag
	Gedächtnisstörungen	
	<i>Cave: Glaukomanfall</i>	
Histamin (H ₁)	Sedierung, Müdigkeit	Oft passager: abwarten
	Gewichtszunahme	Diät, Sportprogramm; evtl. Umstellung auf Neuroleptikum mit geringerem Risiko der Gewichtszunahme (Amisulprid, Ziprasidon, Aripiprazol)
		<i>Cave: Verstärkung der Wirkung anderer zentral dämpfender Stoffe</i>
Adrenalin/Noradrenalin (Alpha ₁)	Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Schwindel	Kneipp-Bäder, evtl. Dihydroergotamin oder Etilefrin
	Sedierung	Meist nur vorübergehend!
	Reflextachykardie	Beta ₁ -Adrenozeptor-Antagonisten
	Verstopfte Nase	Abschwellende Nasentropfen
		<i>Cave: Verstärkung der Wirkung anderer Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten</i>
Serotonin (5-HT ₂)	Sedierung	Oft passager: abwarten
	Appetitzunahme, Gewichtszunahme	Diät, Sportprogramm; evtl. Umstellung auf Neuroleptikum mit geringerem Risiko der Gewichtszunahme (Amisulprid, Ziprasidon, Aripiprazol)
	Senkung des Risikos für das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Symptomen und von einem Anstieg des Prolactinspiegels	Erwünschter Effekt

iatisch stationär mit Neuroleptika behandelt werden, schwanken zwischen 0,07% und 2,4% [32]. Bei Kindern und Jugendlichen traten erste Symptome eines malignen neuroleptischen Syndroms innerhalb der ersten vier bis elf Tage nach Beginn einer neuroleptischen Medikation (maximal nach 59 Tagen) auf [36]. Nach Absetzen des Neuroleptikums bildete sich die Symptomatik innerhalb von durchschnittlich elf Tagen zurück.

Perniziöse Katatonie. Differenzialdiagnostisch muss die perniziöse Katatonie vom MNS unterschieden werden. Typische Symptome sind Fieber, Stupor, Haltungstereotypien, Katalepsie, Negativismus, psychotische Symptome, schwere Erregungszustände, chorea-

tiforme Bewegungsstörungen, gering ausgeprägte vegetative Begleitsymptomatik.

Die Therapie bei perniziöser Katatonie besteht in der hochdosierten Gabe antipsychotisch wirksamer Neuroleptika oder der Elektrokonvulsionstherapie.

Hormonelle Störungen. Durch die Hemmung von Dopamin-Rezeptoren im tubero-infundibulären System kann

es – insbesondere unter der Therapie mit typischen Neuroleptika – zu hormonellen Störungen, sprich einer Hyperprolaktinämie, kommen. Sie ist bei Frauen gekennzeichnet durch Libidoverlust, Zyklusstörungen, Galaktorrhö und Spannungsgefühlen in der Brust, bei Männern durch Gynäkomastie und Potenzstörungen.

Das Risiko einer Erhöhung der Prolactinspiegel ist für die einzelnen Neuroleptika

Tab. 3. Dosierungen von Dantrolen und Bromocriptin bei malignem neuroleptischem Syndrom bei Kindern und Jugendlichen [36]

	Anfangsdosis	Maximale Tagesdosis
Dantrolen p. o.	Ab 5 Jahren: 1 mg/kg KG	200 mg
	Ab 50 kg KG: zweimal 25 mg/Tag	400 mg
Dantrolen i. v.	2,5 mg/kg KG	10 mg/kg KG
Bromocriptin p. o.	10–30 mg/Tag	60 mg

ka wie folgt einzuschätzen: Haloperidol, Amisulprid, Sulpirid >> Risperidon > Ziprasidon > Olanzapin > Clozapin, Quetiapin [31]. Aripiprazol scheint keinen Einfluss auf die tubero-infundibuläre Steuerung der Prolactinsekretion zu haben.

Tendenziell nähert sich der Prolactinspiegel unter längerfristiger Neuroleptika-Therapie nach durchschnittlich einem Jahr wieder dem Normbereich, wodurch die hormonellen Störungen sistieren.

Blutbildveränderungen. Unter der Therapie mit Neuroleptika, insbesondere unter der Gabe von Clozapin, wurden auch Blutbildveränderungen beschrieben. Eine Agranulozytose im eigentlichen Sinne liegt erst bei einer Granulozytenzahl $< 1\,000/\text{mm}^3$ vor. Wegen des erhöhten Risikos einer Agranulozytose sind während der Behandlung mit Clozapin strenge Kontroll-Richtlinien zu berücksichtigen [24].

Als Ausdruck einer möglichen allergischen Reaktion kann eine Eosinophilie auftreten. Sie ist meist vorübergehend in der zweiten bis vierten Behandlungswoche; therapeutische Konsequenzen sind in der Regel nicht notwendig.

Das Risiko für pathologische Veränderungen des weißen Blutbilds wird wie folgt angegeben: Clozapin (ca. 1%) > Perazin > Risperidon > Olanzapin > Chlorprothixen > Haloperidol (0,01%) [15].

Zerebrale Krampfanfälle. Durch eine Senkung der Krampfschwelle kann es bei maximal 1% Prozent aller mit Neuroleptika behandelten Patienten zu zerebralen Krampfanfällen kommen. Eine Häufung besteht bei Phenothiazinen mit aliphatischer Seitenkette (z. B. Levomepromazin) und Clozapin. Melperon ist als antikonvulsiv wirkendes Neuroleptikum eine Ausnahme.

Bei Auftreten von Krampfanfällen bei guter Wirksamkeit des Neuroleptikums auf die Psychopathologie kann die Kombination mit einem Antiepileptikum (z. B. Phenytoin oder Valproinsäure) erwogen werden, um einen Wechsel des Neuroleptikums zu vermeiden. Aufgrund möglicher Interaktionen wird

hierbei ein engmaschiges therapeutisches Drug-Monitoring empfohlen.

Wirkung auf die kardiale Reizleitung.

Im Zusammenhang mit der Neuroleptika-Therapie sind Veränderungen der kardialen Reizleitung möglich. Hinsichtlich der durchschnittlichen Verlängerung der QTc-Zeit ergibt sich folgende Abstufung: Thioridazin (35,6 ms) >> Sertindol (bis 30 ms) > Ziprasidon (20,3 ms) > Quetiapin (14,5 ms) > Risperidon (bis 11,6 ms) > Olanzapin (bis 6,8 ms) > Haloperidol (4,7 ms) [13]. Weitere mögliche kardiale Nebenwirkungen sind ST-Strecken-Senkungen, abgeflachte T-Wellen und Arrhythmien (Cave: plötzlicher Herztod).

Appetitsteigerung und Gewichtszunahme.

Eine Appetitsteigerung und Gewichtszunahme unter atypischen Neuroleptika wird vermutlich durch Antagonismus an Histamin(H_1)- und Serotonin(5-HT_{2c})-Rezeptoren vermittelt. Am stärksten ausgeprägt ist diese unerwünschte Wirkung bei Clozapin und Olanzapin. In einer Studie, in der die Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen über 45 Wochen untersucht wurde, lag Olanzapin mit durchschnittlich 16,2 kg Zunahme (entsprechend 30% des Ausgangsgewichts) noch vor Clozapin (9,5 kg bzw. 15%) und Risperidon (7,2 kg bzw. 12%) [10]. Während sich bei Risperidon nach 12 Wochen ein Plateau der Gewichtszunahme einstellte, zeichnete sich dies für Clozapin erst ab der 40. Behandlungswoche und bei Olanzapin auch nach 45 Wochen noch nicht ab.

Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Risperidon sind auch im Niedrigdosis-Bereich Angaben von 1 bis 2 kg Gewichtszunahme pro Monat im ersten Halbjahr publiziert worden. Für Quetiapin in Dosierungen zwischen 400 und 800 mg/Tag werden unterschiedliche Ergebnisse berichtet, wobei Dosiseffekte hier eine Rolle zu spielen scheinen. So wurde unter 800 mg/Tag Quetiapin bereits innerhalb des ersten Monats eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 1,5 kg gemessen, unter 225 mg/Tag trat jedoch

nach 16 Wochen keine Gewichtsveränderung auf [33]. Ziprasidon und Aripiprazol scheinen gewichtsneutral zu sein oder sogar gewichtsreduzierend zu wirken [37].

Mögliche Therapieversuche gegen die Appetitzunahme unter atypischen Neuroleptika bei Erwachsenen, die aber keine sicheren Erfolge erbrachten, umfassen die Gabe von Orlistat, Sibutramin, Fluoxetin, Topiramamat, Amantadin, Nizatadin, Cimetidin oder Metformin [2, 18]. Bei Kindern und Jugendlichen wurde in Einzelfällen von Erfolgen bei Kombination mit Amphetamin oder Topiramamat berichtet [18, 22]. In kleineren, offenen Studien konnte bei Kindern und Jugendlichen durch zusätzliche Gabe von Amantadin (200 bis 300 mg/Tag) beziehungsweise Metformin (dreimal täglich 500 mg) eine Stabilisierung des Gewichts erreicht werden [14, 26].

Störungen des Glucose- und Fettstoffwechsels.

Glucose- und Fettstoffwechselstörungen werden insbesondere unter Olanzapin und Clozapin beobachtet. Die meisten Kasuistiken bei Kindern und Jugendlichen beziehen sich auf Clozapin: die *Hyperglykämie* trat meist innerhalb von sechs Wochen bis sechs Monaten nach Beginn der Medikation auf [37]. Ein ursächlicher Zusammenhang besteht unter anderem mit der durch die Arzneistoffe induzierten Zunahme an Fettgewebe. Risikofaktoren sind überhöhte Plasmaspiegel insbesondere von Clozapin; erhöhte HbA_{1c} -Werte sind Indikatoren eines latenten Diabetes mellitus. Kaum Einfluss auf den Glucose-Stoffwechsel haben Aripiprazol und Ziprasidon [2].

Triglycerid- und Cholesterolspiegel steigen vor allem unter Therapie mit Clozapin und Olanzapin; Risperidon und Ziprasidon können die Triglyceridspiegel mitunter senken; Amisulprid und Aripiprazol scheinen bezüglich des Fettstoffwechsels neutral zu sein [2, 5]. Um Stoffwechseleränderungen frühzeitig zu erkennen, sollten Blutglucose- und Blutfettwerte regelmäßig kontrolliert werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisreduktion oder Umstellung der Medikation hilfreich sein.

Klinische Anwendung

Behandlungsbeginn

Die Eindosierung der Neuroleptika muss individuell erfolgen, da die Ansprechbarkeit der Patienten sehr unterschiedlich ist. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, die altersabhängige Besonderheiten des Metabolismus aufweisen, können die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene allenfalls als Richtwerte angesehen werden [25]. Es ist anzuraten, bei Kindern und Jugendlichen mit besonders niedrigen Dosierungen zu beginnen und in vorsichtigen, kleinen Schritten die Dosis anzuheben. Dies gilt insbesondere für Kinder jüngerer Alters und niedrigen Körpergewichts.

Sinnvoll zur effektiveren Dosisfindung und Vermeidung von nebenwirkungsträchtigen Überdosierungen ist ein *therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)*. Dies umfasst die engmaschige klinische Kontrolle von Hinweisen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie Wirksamkeitskontrollen mit validierten Instrumenten unter regelmäßiger Prüfung der Wirkstoff-Serumspiegel. Die sogenannten therapeutischen Bereiche für Neuroleptika, also diejenigen Serumspiegel-Spannen, unter denen die maximale Wirksamkeit bei minimalen unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind, sind bislang nur für Erwachsene definiert (**Tab. 4**). Im Rahmen des „Kompetenznetzes therapeutisches Drug Monitoring Kinder- und Jugendpsychiatrie e. V.“ beteiligen sich derzeit zahlreiche kinder- und jugendpsychiatrische Zentren innerhalb einer datenschutzrechtlich genehmigten und an den Regeln des Good Clinical Practice (GCP) ausgerichteten, internetbasierten Datenbank an der Sammlung von Patientendaten und Serumspiegeln sowie Wirksamkeits- und Nebenwirkungsparametern zur Erweiterung der Datenlage zu Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter (www.tdm-kjp.de).

Depot-Neuroleptika sind für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen und der Einsatz ist nur nach allerstrengster Indikationsstellung abzuwägen, da hier

Tab. 4. Therapeutische Plasmaspiegelbereiche (Empfehlung für Erwachsene) [nach 3]

Substanz	Therapeutische Plasmaspiegelbereiche [ng/ml]
Amisulprid	100–400
Chlorprothixen	20–200
Clozapin*	350–600
Haloperidol	5–17
Melperon	50
Levomepromazin	15–60
Olanzapin**	20–80
Perphenazin	0,6–2,4
Perazin	100–230
Pimozid	15–20
Quetiapin*	70–170
Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon**	20–60
Sulpirid	200–1 000
Zotepin	12–120
Ziprasidon	50–120

* therapeutische Bereiche scheinen für Kinder und Jugendliche ersten Auswertungen zufolge tendenziell etwas höher zu liegen [12 und bisher unveröffentlichte Daten des Kompetenznetzes TDM KJP e.V.]

** therapeutische Bereiche scheinen für Kinder und Jugendliche ersten Auswertungen zufolge denjenigen der Erwachsenen im Indikationsbereich Schizophrenie zu entsprechen [bisher unveröffentlichte Daten des Kompetenznetzes TDM KJP e.V.]

nachhaltige unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten können [15].

Kombinationen

Hoch- und niedrigpotente Neuroleptika miteinander zu kombinieren, ist häufig klinischer Standard, insbesondere im Anfangsstadium der Behandlung, um eine zusätzliche Sedierung oder Anspannungsreduktion zu erzielen. Parallel kommen oft Benzodiazepine zum Einsatz. Bei chronifizierten Verläufen, die sich meist erst im Erwachsenenalter zeigen, wird bisweilen ein hochpotentes typisches Neuroleptikum mit einem atypischen Neuroleptikum kombiniert. Prinzipiell sind aufgrund der besseren Verträglichkeit Kombinationen atypischer Neuroleptika vorzuziehen. Besondere Einschränkungen sind jedoch bei *Clozapin* zu berücksichtigen: eine Kombination mit trizyklischen Depot-Neuroleptika, Olanzapin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin oder

Mianserin erhöht das Risiko von Blutbildveränderungen; eine Kombination mit niedrigpotenten Neuroleptika verstärkt anticholinerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen und das Risiko für Krampfanfälle; eine Kombination mit trizyklischen Antidepressiva bedingt eine weitere Senkung der Krampfschwelle und Verlängerung der QTc-Zeit, und eine Kombination mit Benzodiazepinen erfordert eine engmaschige Überwachung wegen des Risikos einer Atemdepression. Der Clozapin-Spiegel wird durch zahlreiche Medikamente beeinflusst. Cave: Eine durch Lithiumsalz-Präparate induzierte Leukopenie kann eine Clozapin-bedingte Granulozytopenie maskieren!

Behandlungsdauer

Bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis ist bei Erstmanifestation und rascher Remission eine antipsychotische Medikation für mindestens ein Jahr anzuraten. Bei einem Rezidiv sollte die Medikation für fünf Jahre eingenommen werden. Absetzversuche sollten keinesfalls abrupt erfolgen, sondern prinzipiell durch Dosisreduktionen in kleinen Schritten über mindestens ein halbes Jahr.

Bei anderen Indikationen, bei denen vor allem mittel- bis niedrigpotente Neuroleptika oder geringe Dosen atypischer Neuroleptika eingesetzt werden, kann die Medikation unter der Voraussetzung guter vegetativer Verträglichkeit über Jahre hinweg fortgesetzt werden.

Hochpotente, klassische Neuroleptika sollten wegen des Risikos von Spätdyskinesien bei langfristiger Therapie notwendig immer Mittel der letzten Wahl sein.

Kontrolluntersuchungen

Regelmäßig sollten folgende Parameter kontrolliert werden: Blutbild (in der Einstellungsphase engmaschig, dann zunächst monatlich, ab sechs Monaten dann vierteljährlich; besondere Vorschriften gelten bei Clozapin), Creatinin (viertel-, dann halbjährlich), Transaminasen (in Einstellungsphase engmaschig, dann viertel- bis halbjährlich), Blutdruck/Puls (monatlich, dann vier-

tel- bis halbjährlich), EKG und EEG (in der Einstellungsphase engmaschig, dann halbjährlich). Zudem sind Kontrollen der Blutfettwerte und der Blutzuckerwerte anzuraten (auch im längeren Verlauf). Bei entsprechender Verdachts-symptomatik sollten gegebenenfalls Prolactinspiegelkontrollen durchgeführt werden.

Die generelle Bestimmung von Wirkstoffspiegeln unter der Therapie erlangt bei Minderjährigen zur Dosisoptimierung und Vermeidung von unerwünschten Wirkungen zunehmend an Bedeutung. Da altersspezifische therapeutische Bereiche noch zu definieren sind, muss aber weiterhin der klinische Verlauf für die Dosisanpassungen entscheidend sein. Ein therapeutisches Drug-Monitoring ist im Kindes- und Jugendalter immer sinnvoll zur Compliance-Kontrolle, bei unzureichender medikamentöser Wirksamkeit trotz adäquater Dosis oder bei überraschenden unerwünschten Wirkungen schon in niedriger Dosierung, bei Rauchern (diese benötigen wirkstoffabhängig eine bis zu 50% höhere Dosis als Nichtraucher), bei Clozapin (Pflicht!!) sowie bei Kombinationstherapien wegen möglicher Wechselwirkungen [11].

Antipsychotic treatment of children and adolescents

The use of atypical antipsychotics in children and adolescents usually is off-label. Only just five randomized controlled trials on atypical antipsychotics in schizophrenic minors have been published until today, implying only one study with placebo-control. However, atypical antipsychotics are advantageous because of their more favourable profile of unwanted side effects, especially concerning extrapyramidal motor effects. Their receptor profile combining both dopamine D₂- and serotonin 5-HT₂-affinity supports not only antipsychotic but also affective effects. On the other hand, weight gain, metabolic and endocrinological changes as well as cardiac irritations have to be considered. Since atypical antipsychotics as well as medium- and low-potency neuroleptics also exert sedative effects, they might also be applied for other indications like aggressive-impulsive conduct disorders, thought rigidity, mood lability or inner tension. In children and adolescents, titration has to be slower and in lower dosages, always implying careful drug monitoring of wanted and unwanted effects, in order to avoid ineffectiveness on the one hand or toxic events on the other hand. Therapeutic drug monitoring with laboratory controls of drug serum levels represents an additional useful tool for drug safety in this young population.

Key words: Atypical antipsychotics, psychopharmacotherapy, children, adolescents

Literatur

- Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, et al. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002;159:1337–46.
- Baptista T, Elfakih Y, Uzcategui E, Sandia I, et al. Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 2008;22:477–95.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243–65.
- Carlsson A. The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006;39(Suppl 1):10–4.
- DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:305–13.
- DeNayer A, DeHert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Encephale* 2007;33:197–202.
- Dion Y, Annable L, Sandor P, Choouinard G. Risperidone in the treatment of Tourette's syndrome: a double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:31–9.
- Dittmann RW, Meyer E, Freisleder FJ, Remschmidt H, et al. Effectiveness and tolerability of olanzapine in the treatment of adolescents with schizophrenia and related psychotic disorders: results from a large, prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:54–69.
- Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, et al. A multiple-center randomized double-blind placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:1432–41.
- Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, et al. Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J Neural Transm* 2008;115:1599–608.
- Gerlach M, Rothenhöfer S, Mehler-Wex C, Baumann P, et al. Therapeutisches Drug Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Grundlagen und praktische Empfehlungen. *Zeitschr Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2006;1:5–12.
- Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S, Libal G, et al. Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:72–6.
- Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, Torsade de pointes and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774–82.
- Gracious BL, Krysiak TE, Youngstrom EA. Amantadine treatment of psychotropic-induced weight gain in children and adolescents: case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:249–57.
- Grohmann R, Hippius H, Rütger R. Prüfsteine der psychiatrischen Pharmakotherapie. *MMW Fortschr Med* 2001;(Sonderheft 2)77:76–7.
- Haen E, Hargarter L. Die OROS®-Technologie: Kann die Pharmakokinetik neuer Antipsychotika verbessert werden? In: Falkai P, Haen E, Hargarter L (Hrsg.). Paliperidon ER (Invega®) – Der nächste Schritt zur optimalen Schizophrenietherapie. Stuttgart: Thieme 2007:56–69.
- Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:541–8.
- Horrigan JP, Barnhill LJ, Kohli RR. Adderall, the atypicals and weight gain. *Letter. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:620.
- Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: Current concepts and future perspectives. *Drugs Today* 2003;39:19–49.
- Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LA, Mckenna M, et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090–7.
- Laux G. Nomenklatur, Einteilung von Psychopharmaka. In: Riederer P, Laux G (Hrsg.). Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie. Ein Therapiehandbuch. Heidelberg: Springer 2010:363.
- Lessig MC, Shapira NA, Murphy TK. Topiramate for reversing atypical antipsychotic weight gain. *Letter. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1364.
- Lieberman JA. Dopamine partial agonists: A new class of antipsychotic. *CNS Drugs* 2004;18:251–67.
- Mehler-Wex C, Wewetzer Ch, Gerlach M. Neuroleptika. In: Gerlach M, Mehler-Wex C, Walitza S, Warnke A, Wewetzer Ch (Hrsg.). Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Grundlagen und Therapie. Heidelberg: Springer 2009:255–88.
- Mehler-Wex C, Fegert J. Psychopharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen. In: Riederer P, Laux G (Hrsg.). Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie. Ein Therapiehandbuch. Heidelberg: Springer 2010, 483–506.
- Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002;159:655–7.
- Mozes T, Ebert T, Michal SE, Spivak B, et al. An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:393–403.
- Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, Zhu Y, et al. Risperidone improves symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2007;37:367–73.
- Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol* 2006;21:450–5.

30. Remschmidt H, Schüler-Springorum M, Fleischhaker C, Martin M, et al. Clozapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Klinische Erfahrung und neue Befunde. In: Naber D, Müller-Spahn F (Hrsg.). Leponex®. Pharmakologie eines atypischen Neuroleptikums. Heidelberg: Springer 2001:1–12.
31. Remschmidt H, Hennighausen K, Clement HW, Heiser P, et al. Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry 2000;9(Suppl 1):9–19.
32. Schatzberg AF, Cole JO, De Battista C. Manual of Clinical Psychopharmacology. 4th edition. Washington: American Psychiatric Publishing 2003.
33. Schimmelmann BG, Mehler-Wex C, Lambert M, Schulze-zur-Wiesch C, et al. A prospective 12 week study of quetiapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007;17:768–78.
34. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. Arch Gen Psychiatry 2006;63:721–30.
35. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, et al. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: A double-blind, randomized, 8-week trial. Neuropsychopharmacol 2004;29:133–45.
36. Silva RR, Munoz DM, Alpert M, Perlmutter IR, et al. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:187–94.
37. Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ, McDougle CJ. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents. Prevalence, clinical relevance, and management. Pediatr Drugs 2004;6:33–44.
38. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, DelBello M, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. Am J Psychiatry 2007;164:1547–56.
39. Werneke U, Taylor D, Sanders T. Options for pharmacological management of obesity in patients treated with atypical antipsychotics. Int Clin Psychopharmacol 2002;17:145–60.

PPT – Bücherforum

Neue Arzneimittel

Fakten und Bewertungen von 2005 bis 2007 zugelassenen Arzneimitteln. Von Uwe Fricke und Wolfgang Klaus. Mit Beiträgen von Peter Borchmann, Uwe Fricke, Tobias Goeser, Axel Goßmann et al. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2010. Band 18. XIII, 790 Seiten, 85 Abbildungen, 100 Tabellen. Kartoniert. 76,- Euro. Vorzugspreis bei Bezug zur Fortsetzung 59,- Euro.

Das Herausgeberbuch „Neue Arzneimittel“ erscheint nunmehr mit seinem 18. Band. Seit 1987 sind dort insgesamt 585 neue Arzneimittel vorgestellt worden, im nun vorliegenden Band 18 sind es 42. Diese Arzneimittel werden nach dem vorherrschenden Anwendungsbereich mithilfe der ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemische)-Klassifikation eingeteilt. Somit bietet das Buch für den an der Roten Liste Geübten einen raschen Überblick über die neu zugelassenen Arzneimittel. Jedem Kapitel, das systematisch die Erkenntnisse zu der jeweiligen Substanz in Bezug auf Pharmakologie, klinische Studien etc. in gut lesbarer Form darstellt, ist eine „Wertende Zusammenfassung“ vorangestellt. Diese enthält auch

eine Graduierung der Substanz nach folgendem Schema:

- A) Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
- B) Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
- C) Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
- D) Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

Neben der Frage, ob nur vier Kategorien einer so differenzierten Fragestellung gerecht werden kann, stellt sich auch die Frage, ob die Fachautoren selbst diese Kriterien suffizient anwenden. Dies soll an den beiden behandelten atypischen Antipsychotika (Sertindol und Paliperidon) überprüft werden.

So wird Sertindol unter „C“ gewertet. Angesichts des sehr geringen Potenzials, extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen zu induzieren (nur vergleichbar mit Quetiapin und Clozapin), ist dies nicht nachvollziehbar, da ja diese Substanz kaum als Analogpräparat zu Quetiapin und Clozapin gewertet werden kann, schon aufgrund ihres nicht vorhandenen Sedierungspoten-

zials und der fehlenden anticholinergen Eigenschaften.

Paliperidon wird ebenfalls unter „C“ geführt. Kategorie „B“ (Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien) hätte besser gepasst, da Paliperidon einmal am Tag eingenommen werden kann und wesentlich weniger als Risperidon über die Leber verstoffwechselt wird. Es zeigt also wesentlich andere pharmakokinetische Eigenschaften als Risperidon. Wieso dennoch „C“ gewählt wurde bleibt unverständlich.

Ich kann als Psychiater nicht die Qualität der Einteilungen der vorgestellten Präparate anderer Indikationen beurteilen. Insofern erscheint die Absicht dieses Buchs sehr gut, es fragt sich aber, ob – wenn Einteilungen nahezu auf den ersten Blick so kritisch zu würdigen sind – es nicht besser wäre, nach adäquater Schilderung der Vor- und Nachteile einer Substanz die Wertung dem kritischen Leser zu überlassen.

Falls der Leser dies so handhaben wird, kann das Buch durchaus für eine schnelle Übersicht neuer Arzneimittel mit breiter Datendarstellung empfohlen werden.

*Prof. Dr. Hans-Peter Volz,
Werneck*