

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter so genannten atypischen Neuroleptika

Franz Worek, Karina Weber und Ekkehard Haen, Regensburg, für die AGATE*

Für die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von „atypischen“ Neuroleptika in der breiten klinischen und ambulanten Anwendung sind die Ergebnisse aus klinischen Studien aufgrund selektierter Patientenpopulationen und Einschränkungen in der Komedikation nur bedingt geeignet. Einen Ansatzpunkt bietet das Spontanerfassungssystem der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE), bei dem unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von den behandelnden Ärzten gemeldet und durch Monitoren detailliert erfasst werden. In der AGATE-Datenbank wurden von 1993 bis August 2005 UAW von 2002 Patienten mit 7399 Arzneimittelnennungen erfasst und in der vorliegenden Untersuchung im Hinblick auf das Auftreten und die Dosisabhängigkeit von UAW analysiert. Die Auswertung wurde für Olanzapin, Risperidon, Amisulprid, Quetiapin und Clozapin sowie für Haloperidol als Referenzsubstanz, jeweils als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie, durchgeführt. Für die untersuchten Neuroleptika wurden zahlreiche unterschiedliche UAW erfasst, davon auch bei atypischen Neuroleptika in großem Umfang extrapyramidal-motorische Symptome und Leberfunktionsstörungen. Eine Dosisabhängigkeit der verschiedenen erfassten UAW konnte nicht hergestellt werden. Eine fundierte Bewertung eines möglichen Zusammenhangs

zwischen UAW und verwendetem Medikament erscheint erst nach einer systematischen Erfassung von UAW und Bestimmung von Medikamenten-Plasma-Konzentrationen möglich.

Schlüsselwörter: Atypische Neuroleptika, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Dosisabhängigkeit

Psychopharmakotherapie
2007;14:247–52.

Unter dem Eindruck häufig auftretender, schwerwiegender und belastender extrapyramidal-motorischer Symptome (EPMS) bei der Behandlung schizophrener Patienten mit klassischen Neuroleptika wurde die Entwicklung und Einführung neuer, so genannter „atypischer“ Neuroleptika in den vergangenen Jahren mit Nachdruck betrieben [2]. Neben der erwünschten verbesserten Wirksamkeit neuer Neuroleptika, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Minussymptomatik, wurde eine deutlich reduzierte Inzidenz von EPMS, aber auch anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) erhofft. Zum Zeitpunkt der vorgestellten Erhebung standen neben dem bereits 1975 eingeführten Clozapin als weitere so genannte „atypische“ Neuroleptika Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Amisulprid, Ziprasidon und Aripiprazol für die klinische Anwendung zur Verfügung. Die im Sommer 2006 veröffentlichte CATIE-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einiger „atypischer“ Neuroleptika (Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon) im Vergleich zu dem klassischen Neuroleptikum Perphenazin deutet jedoch auf

eine bemerkenswerte Häufigkeit von UAW hin, die bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten zum Abbruch der medikamentösen Therapie führte [5].

Für die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von „atypischen“ Neuroleptika in der breiten klinischen und ambulanten Anwendung sind die Ergebnisse aus klinischen Studien aufgrund

* Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE): KH Agatharied (Fr. Dr. I. Lemke), SKH Arnsdorf (Hr. CA Dr. DP. H. Heilemann), BK Ansbach (Fr. Dr. B. Möbner-Haug), BKH Augsburg, (Hr. Dr. T. Messer), BKH Bamberg (Fr. Dr. C. Bauer), BKH Bayreuth (Hr. Dr. C. Franke), Bavaria Klinik Kreischa (Fr. Dr. P. Behnert), Tagesklinik Cham (Hr. Dr. M. Dobmeier), Danuvius Klinik (OA Dr. R. Doerr), Klinikum am Europakanal Erlangen (Hr. CA Prof. Schneider), Frankenalb Klinik Engelthal (Fr. Dr. U. Reichert), Furtbacher Krankenhaus (Fr. Dr. D. Gangnus), Inn-Salzach-Klinikum, Wasserburg (Hr. Dr. C. Steinmann), BKH Günzburg (Hr. Dr. M. Jäger), Christophsbad Göppingen (CA PD Dr. L. Hermlle), IAK München-Ost (Hr. Dr. Pfeiffer), NLK Hildesheim (Hr. Dr. Andreas Töppervien), Klinik Höhenried (Hr. Dr. T. Leitz), BKH Ingolstadt (Fr. Dr. I. Mußmächler u. Hr. Dr. R. Schuler), BKH Kaufbeuren (Hr. Dr. G. Eckermann), BKH Kempten (CA PD Dr. P. Brieger), Waldkrankenhaus Köppern (Hr. CA Prof. Dr. Schiller), BZK Landsberg (Hr. Dr. P. Lauer), BKH Landshut (Hr. Dr. H. Haag), BKH Lohr (Hr. Dr. W. Gsell), BKH Mainkofen (Hr. Dr. Groß), BKH Memmingen (Hr. Dr. T. Möller), Klinikum Nürnberg Nord (Hr. Dr. Waimer), BKH Obermain (Hr. Dr. Baumann), BZK Regensburg (Hr. Dr. M. Wittmann u. Hr. Dr. H. Hausner), BKH Rehau (Hr. Dr. Moder), Reha Zentrum Isarwinkel Bad Tölz (Hr. G. Winkler), Klinikum Schwerin (Hr. Dr. L. Drach), BKH Straubing (Hr. Dr. R. Müller), Krankenhaus St. Elisabeth (Hr. Dr. W. Paulus), IAK Taufkirchen (Fr. Dr. S. Apelt), KH Weißenau (Prof. Dr. T. Steinert), BKH Werneck (Hr. Dr. C.-P. Ostermeier), BKH Wöllershof (Fr. Dr. T. Kirchner)

Priv.-Doz. Dr. Franz Worek, Karina Weber, Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg, E-Mail: ekkehard.haen@medbo.de

selektierter Patientenpopulationen und Einschränkungen in der Komedikation nur bedingt geeignet. Hierzu erscheint vielmehr die Erfassung und Bewertung auftretender UAW bei der Anwendung von Neuroleptika in der breiten Anwendung hilfreich.

Einen Ansatzpunkt bietet das Spontanerfassungssystem der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) [3]. Im Rahmen des AGATE-Spontanerfassungssystems werden UAW von den behandelnden Ärzten gemeldet und durch Monitoren detailliert erfasst. Alle gemeldeten Fälle werden in der alle zwei Monate stattfindenden zentralen Fallkonferenz diskutiert und bewertet.

Methodik

In der Datenbank der AGATE wurden von 1993 bis August 2005 UAW von 2002 Patienten mit 7399 Arzneimittelnennungen erfasst. Für die Auswertung von UAW so genannter „atypischer“ Neuroleptika wurden auf der Basis der AGATE-Bewertungskriterien die Fälle nach den in **Tabelle 1** ge-

Tab. 1. Bewertungskriterien für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Kriterium	Beschreibung
0	Kein Zusammenhang
1	Möglicher Zusammenhang mit dem in Frage kommenden Medikament <ul style="list-style-type: none"> • Ungewöhnliche UAW • Ungewöhnlicher Zeitverlauf • Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache > 50 %
2	Wahrscheinlicher Zusammenhang mit dem in Frage kommenden Medikament <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte UAW • Mit den bisherigen Erfahrungen übereinstimmender Zeitverlauf • Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache < 50 %
3	Sicherer Zusammenhang mit dem in Frage kommenden Medikament <ul style="list-style-type: none"> • Wie 2, aber zusätzlich • erneutes Auftreten der UAW nach Reexposition
4	Zusammenhang nicht beurteilbar
51	Interaktion möglich
52	Interaktion wahrscheinlich
53	Interaktion sicher
54	Interaktion nicht beurteilbar

nannten Merkmalen selektiert. Fälle mit der Bewertung 0 (kein Zusammenhang), 4 (Zusammenhang nicht beurteilbar) und 54 (Interaktion nicht beurteilbar) wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Auswertung wurde für Olanzapin, Risperidon, Amisulprid, Quetiapin und Clozapin, jeweils als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie, durchgeführt. Zudem erfolgte eine Auswertung für Haloperidol nach den obigen Kriterien. Zu Aripiprazol lagen noch keine UAW-Meldungen vor.

Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der Selektionskriterien (siehe Methodik) wurden 152 UAW-Fälle unter *Olanzapin* (Monotherapie oder Kombinationstherapie) erfasst (**Tab. 2**). Die meisten Fälle wurden für die UAW Gewichtszunahme, Leberfunktionsstörung und Akathisie gemeldet. Fasst man die als extrapyramidal-motorischen Symptome imponierenden Meldungen zusammen („EPMS“) – also Akathisie, Parkinsonoid, Frühdyskinesie, atypische Dyskinesien, Spätdyskinesie, Dystonie/Torsionsdystonie/Pisa-Syndrom und Tremor –, so rücken diese mit nahezu 20 % aller Meldungen an die erste Stelle. Daneben wurden zahlreiche weitere UAW erfasst, allerdings in der Mehrzahl als Einzelfälle. Betrachtet man UAW-Meldungen unter Olanzapin als Monotherapie, so reduziert sich die Fallzahl auf 63 (**Tab. 2**). Hier wurden ebenfalls die meisten Fälle für die UAW Gewichtszunahme, Leberfunktionsstörung und Akathisie gemeldet. Auch unter der Olanzapin-Monotherapie stellen die EPMS mit 19 % die häufigste UAW-Meldung dar. Für *Risperidon* (Monotherapie oder Kombinationstherapie) wurden 132 UAW-Fälle erfasst (**Tab. 3**). Hier liegen Akathisie, Leberfunktionsstörung und Parkinsonoid an erster Stelle. Die zusammengefassten EPMS stellen mit 34 % die häufigsten UAW-Meldungen dar. Wie bei Olanzapin wurden zahlreiche weitere UAW, meist als Einzelfälle, gemeldet. Unter Risperidon-

Tab. 2. UAW unter Olanzapin

UAW	Anzahl	%
Olanzapin (Mono- oder Kombinationstherapie)		
Gewichtszunahme	22	14,47
Leberfunktionsstörung	20	13,16
Akathisie	14	9,21
Leukopenie (<3,0/nl Leukozyten)	8	5,26
Ödeme	7	4,61
Delir	6	3,95
Grand-Mal-Anfall	6	3,95
Allergische Hautreaktion/ Exanthem	6	3,95
Parkinsonoid	5	3,29
Neutropenie (<1,5/nl Neutrophile)	5	3,29
Galaktorrhö	4	2,63
Gesamt	152	100,00
Davon EPMS (gesamt)	30	19,74
Olanzapin (Monotherapie)		
Gewichtszunahme	14	22,22
Leberfunktionsstörung	10	15,87
Akathisie	7	11,11
Ödeme	4	6,35
Leukopenie (<3,0/nl Leukozyten)	4	6,35
Gesamt	63	100,00
Davon EPMS (gesamt)	12	19,05

Aufgeführt wurden nur UAW mit mehr als 3 Fällen. EPMS (gesamt) ist die Summe von Akathisie, Parkinsonoid, Frühdyskinesie, Dyskinesien atypisch, Spätdyskinesie, Dystonie/Torsionsdystonie/Pisa-Syndrom und Tremor.

Monotherapie wurden 54 Fälle gemeldet (**Tab. 3**). Mit mehr als 46 % liegen EPMS an erster Stelle. Von deren einzelnen Symptomen wurden Parkinsonoid, Akathisie, Frühdyskinesie, Prolactin-Erhöhung und Galaktorrhö am häufigsten erfasst.

Für *Amisulprid* (Monotherapie oder Kombinationstherapie) lagen 33 Meldungen vor (**Tab. 4**). Parkinsonoid und Leberfunktionsstörung wurden am häufigsten gemeldet. Wiederum rücken die zusammengefassten EPMS mit 36 % an die erste Stelle. Für Amisulprid Monotherapie wurden nur Einzelfälle erfasst, insgesamt 13 Fälle, EPMS mit 46 % stellen fast die Hälfte aller Meldungen dar (**Tab. 4**).

Ein etwas anderes Bild ergibt sich bei der Auswertung von UAW-Meldungen,

Tab. 3. UAW unter Risperidon

UAW	Anzahl	%
Risperidon (Mono- oder Kombinations-therapie)		
Akathisie	15	11,36
Leberfunktionsstörung	15	11,36
Parkinsonoid	12	9,09
Spätdyskinesie	7	5,30
Galaktorrhö	7	5,30
Malignes neuroleptisches Syndrom	6	4,55
Grand-Mal-Anfall	6	4,55
Frühdyskinesie	5	3,79
Allergische Hautreaktion/ Exanthem	5	3,79
Leukopenie (< 3,0/nl Leukozyten)	5	3,79
Gewichtszunahme	5	3,79
Prolactin-Erhöhung	4	3,03
Gesamt	132	100,00
Davon EPMS (gesamt)	45	34,09
Risperidon (Monotherapie)		
Parkinsonoid	9	16,67
Akathisie	7	12,96
Frühdyskinesie	4	7,41
Prolactin-Erhöhung	4	7,41
Galaktorrhö	4	7,41
Gesamt	54	100,00
Davon EPMS (gesamt)	25	46,30

Aufgeführt wurden nur UAW mit mehr als 3 Fällen

insgesamt 30, unter *Quetiapin* (Monotherapie oder Kombinationstherapie). Hier steht Leukopenie, gefolgt von Leberfunktionsstörung, an erster Stelle (Tab. 5). EPMS haben mit 10% nur eine geringere Bedeutung. Unter *Quetiapin*-Monotherapie reduziert sich die Zahl der UAW-Fälle auf 13 (Tab. 5). Wieder wurden Leukopenie und Leberfunktionsstörung am häufigsten gemeldet. 191 Meldungen lagen für *Clozapin* (Monotherapie oder Kombinationstherapie) vor (Tab. 6). An erster Stelle stehen Grand-Mal-Anfall, Delir, Neutropenie und Agranulozytose. EPMS mit einem Fall haben keine Bedeutung. Unter *Clozapin*-Monotherapie reduziert sich die Zahl der UAW-Meldungen auf 106 (Tab. 6). Delir, Agranulozytose und Neutropenie wurden am häufigsten gemeldet. Zu EPMS lagen keine Meldungen vor. Zum Vergleich wurden auch UAW-Meldungen unter *Haloperidol* (Monothera-

Tab. 4. UAW unter Amisulprid

UAW	Anzahl	%
Amisulprid (Mono- oder Kombinations-therapie)		
Parkinsonoid	6	18,18
Leberfunktionsstörung	5	15,15
Akathisie	2	6,06
Dystonie/Torsionsdystonie/ Pisa-Syndrom	2	6,06
Grand-Mal-Anfall	2	6,06
QT-Verlängerung	2	6,06
Prolactin-Erhöhung	2	6,06
Galaktorrhö	2	6,06
Muskelschmerzen	2	6,06
Gesamt	33	100,00
Davon EPMS (gesamt)	12	36,36
Amisulprid (Monotherapie)		
Parkinsonoid	2	15,38
Dystonie/Torsionsdystonie/ Pisa-Syndrom	2	15,38
Prolactin-Erhöhung	2	15,38
Galaktorrhö	2	15,38
Gesamt	13	100,00
EPMS (gesamt)	6	46,15

Aufgeführt wurden nur UAW mit mehr als 1 Fall

Tab. 5. UAW unter Quetiapin

UAW	Anzahl	%
Quetiapin (Mono- oder Kombinations-therapie)		
Leukopenie (< 3,0/nl Leukozyten)	7	23,33
Leberfunktionsstörung	5	16,67
Harnverhalt	3	10,00
Delir	2	6,67
Grand-Mal-Anfall	2	6,67
Rhythmus-/Reizleitungsstörungen	2	6,67
Gesamt	30	100,00
Davon EPMS (gesamt)	3	10,00
Quetiapin (Monotherapie)		
Leukopenie (< 3,0/nl Leukozyten)	6	46,15
Leberfunktionsstörung	4	30,77
Gesamt	13	100,00
Davon EPMS (gesamt)	1	7,69

Aufgeführt wurden nur UAW mit mehr als 1 Fall

pie oder Kombinationstherapie) ausgewertet (Tab. 7). Die Rangfolge der 175 Meldungen wird von Parkinsonoid, Grand-Mal-Anfall und orthostatischem Kollaps angeführt. Wiederum rücken die zusammengefassten EPMS mit 32% an die erste Stelle.

Tab. 6. UAW unter Clozapin

UAW	Anzahl	%
Clozapin (Mono- oder Kombinations-therapie)		
Grand-Mal-Anfall	33	17,28
Delir	24	12,57
Neutropenie (< 1,5/nl Neutrophile)	18	9,42
Agranulozytose	16	8,38
Orthostatischer Kollaps	9	4,71
Myoklonien	8	4,19
Leukopenie (< 3,0/nl Leukozyten)	8	4,19
Gewichtszunahme	7	3,66
Fieber	6	3,14
Leberfunktionsstörung	5	2,62
Embolie	5	2,62
Eosinophilie	5	2,62
Zerebraler Krampfanfall	4	2,09
Gesamt	191	100,00
Davon EPMS (gesamt)	1	0,52
Clozapin (Monotherapie)		
Delir	14	13,21
Agranulozytose	13	12,26
Neutropenie (< 1,5/nl Neutrophile)	11	10,38
Grand-Mal-Anfall	9	8,49
Fieber	6	5,66
Myoklonien	5	4,72
Orthostatischer Kollaps	5	4,72
Embolie	5	4,72
Leukopenie (< 3,0/nl Leukozyten)	5	4,72
Eosinophilie	5	4,72
Gewichtszunahme	4	3,77
Gesamt	106	100,00
Davon EPMS (gesamt)	0	0,00

Aufgeführt wurden nur UAW mit mehr als 3 Fällen

Lediglich 37 Fälle wurden unter *Haloperidol*-Monotherapie gemeldet (Tab. 7). EPMS mit 51% stellen die Hälfte aller erfassten UAW dar.

In einem weiteren Schritt wurden die gemeldeten UAW in Relation zu der verwendeten *Tagesdosis* ausgewertet. **Abbildungen 1** und **2** zeigen exemplarisch die Häufigkeit der verschiedenen UAW im Verhältnis zur Tagesdosis unter *Olanzapin*-Kombinations- und -Monotherapie. In beiden Abbildungen wurden jeweils nur UAW aufgenommen, bei denen in mindestens drei Fällen Dosisangaben vorlagen. Das Beispiel *Olanzapin* zeigt, dass *keine direkte Be-*

Tab. 7. UAW unter Haloperidol

UAW	Anzahl	%
Haloperidol (Mono- oder Kombinationstherapie)		
Parkinsonoid	22	12,57
Grand-Mal-Anfall	19	10,86
Orthostatischer Kollaps	13	7,43
Harnverhalt	10	5,71
Neutropenie (<1,5/nl Neutrophile)	10	5,71
Malignes neurolept. Syndrom	9	5,14
Akathisie	9	5,14
Frühdyskinesie	8	4,57
Rhythmus-/Reizleitungsstörungen	7	4,00
Leberfunktionsstörung	5	2,86
Unruhe/Erregungszustand	4	2,29
Spätdyskinesie	4	2,29
Leukopenie (<3,0/nl Leukozyten)	4	2,29
Gesamt	175	100,00
Davon EPMS (gesamt)	57	32,57
Haloperidol (Monotherapie)		
Parkinsonoid	6	16,22
Frühdyskinesie	5	13,51
Malignes neurolept. Syndrom	4	10,81
Unruhe/Erregungszustand	3	8,11
Spätdyskinesie	2	5,41
Dyskinesien atypisch	2	5,41
Neutropenie (<1,5/nl Neutrophile)	2	5,41
Gesamt	37	100,00
Davon EPMS (gesamt)	19	51,35

Aufgeführt wurden nur UAW mit mehr als 3 Fällen (Kombinationstherapie) bzw. 1 Fall (Monotherapie)

ziehung zwischen der Tagesdosis (Kombinations- und Monotherapie) und der Zahl der gemeldeten UAW hergestellt werden konnte. Vielmehr zeigten sich bei den üblichen Tagesdosen Häufungen von UAW-Fällen, wie beispielsweise bei 5, 10, 15 und 20 mg Olanzapin in der Kombinations- und Monotherapie. Gleiches gilt auch für die anderen ausgewerteten Neuroleptika.

Fasst man die gemeldeten UAW-Fälle für jedes Neuroleptikum zusammen und trägt den prozentualen Anteil der UAW gegen die UAW-Dosis auf, so zeigt sich weder bei der Kombinationstherapie (Abb. 3) noch bei der Monotherapie (Abb. 4) eine Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Zudem zeigen die Abbildungen 3 und 4 eine weitgehende Deckung der in den beteiligten Kliniken verwendeten Tagesdosen (Daten aus dem AGATE-Stichtagsprogramm) und der UAW-Dosen.

Diskussion

Die Auswertung der in der UAW-Datenbank von AGATE erfassten Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Olanzapin, Risperidon, Amisulprid, Quetiapin und Clozapin gibt Hinweise auf das Auftreten von Nebenwirkungen bei der Anwendung dieser Psychopharmaka als Monotherapie und in Kombination mit anderen Medikamenten. Bei der Bewertung der Daten sind jedoch einige Faktoren

zu berücksichtigen, die zu einer eingeschränkten Aussagekraft führen.

Bei der UAW-Datenbank von AGATE handelt es sich um ein Spontanerfassungssystem. Somit unterliegen die Meldungen über UAW der subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes. Häufige und bekannte UAW, wie beispielsweise EPMS unter der Therapie mit Haloperidol, werden nur in geringem Umfang erfasst und gemeldet, während neue und ungewöhnliche UAW, beispielsweise EPMS unter so genannten atypischen Neuroleptika, eher in das Bewusstsein treten und gemeldet werden.

Diese subjektive Gewichtung bei der Meldung von UAW hat allerdings nur einen Einfluss auf den Vergleich von Häufigkeiten einzelner UAW zwischen

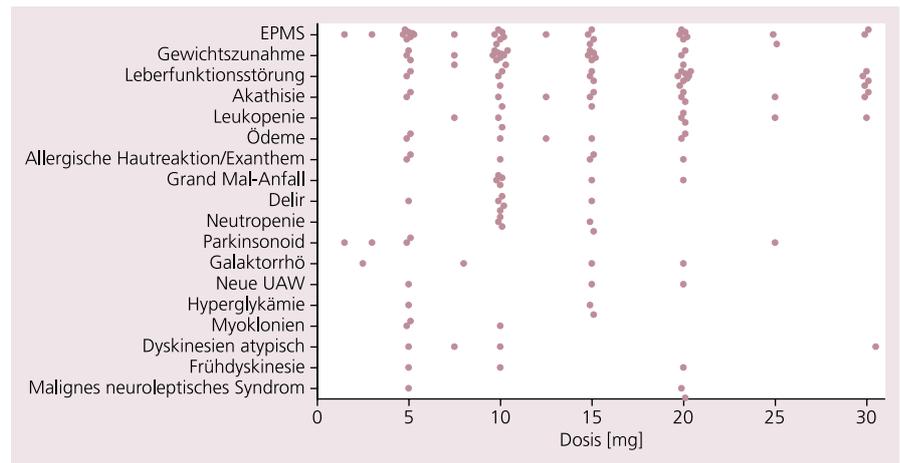


Abb. 1. Dosisabhängigkeit von einzelnen UAW unter Olanzapin-Kombinationstherapie. Es wurden nur UAW aufgenommen, bei denen mindestens bei 3 Fällen Dosisangaben vorlagen.

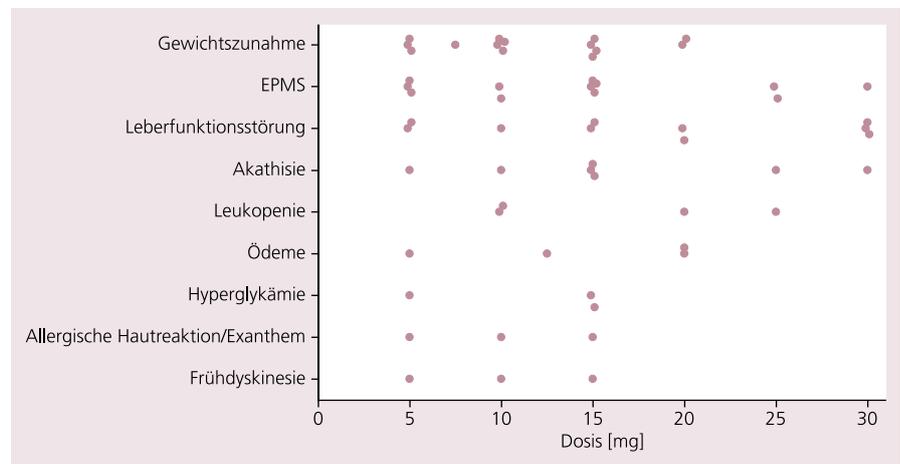


Abb. 2. Dosisabhängigkeit von einzelnen UAW unter Olanzapin-Monotherapie. Es wurden nur UAW aufgenommen, bei denen mindestens bei 3 Fällen Dosisangaben vorlagen.

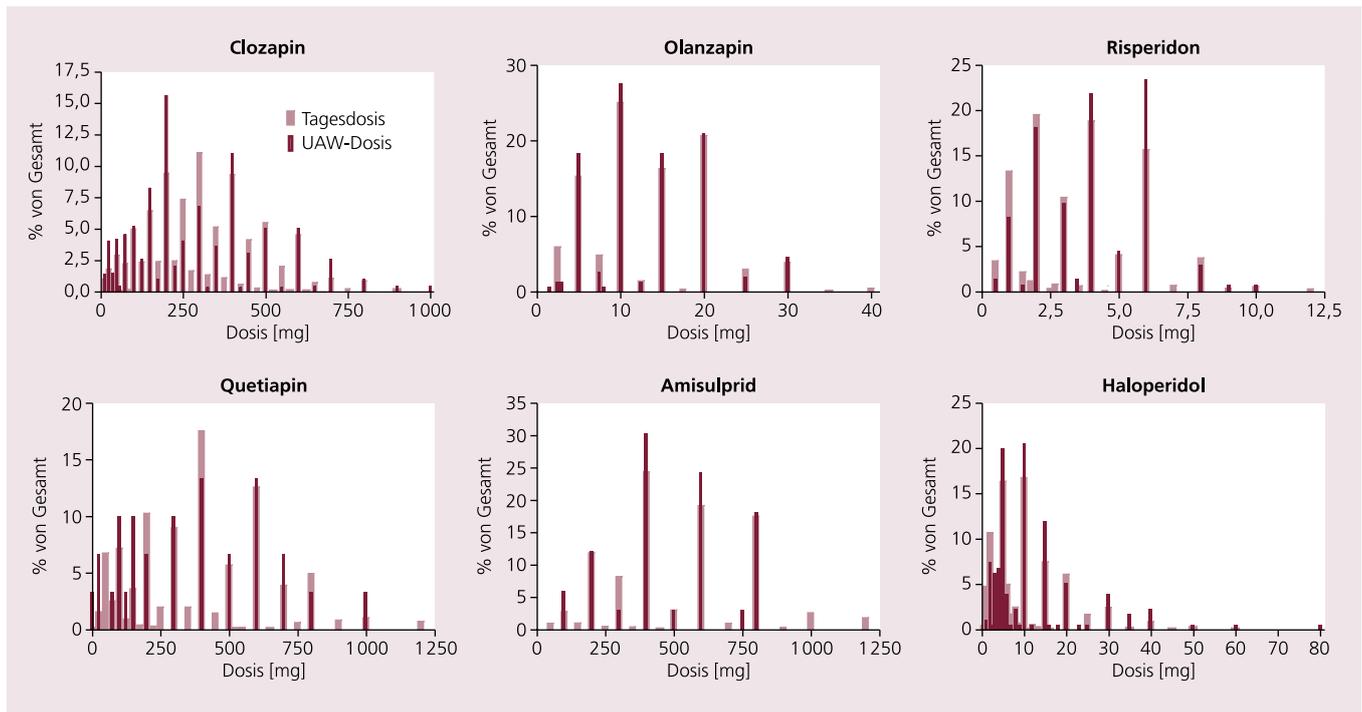


Abb. 3. Häufigkeitsverteilung von Tagesdosen und UAW-Dosen von Neuroleptika (Kombinationstherapie); Tagesdosen = alle Dosierungen des betreffenden Neuroleptikums bei der Stichtagserhebung; UAW-Dosen = Dosen, bei denen eine UAW auftrat

verschiedenen Neuroleptika, gibt aber dennoch einen Aufschluss über die Häufung von UAW bei einzelnen Neuroleptika.

Ein weiterer limitierender Faktor in der Bewertung von UAW betrifft die Herstellung eines Zusammenhangs zwischen einem Medikament und einer

UAW. Nur in Ausnahmefällen ist ein sicherer Zusammenhang herzustellen, beispielsweise durch Wiederauftreten einer UAW nach Reexposition unter Monotherapie. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde der Zusammenhang zwischen UAW und angeschuldigtem Medikament nur als „möglich“ oder „wahr-

scheinlich“ eingestuft oder als mögliche oder wahrscheinliche Folge einer Interaktion gesehen.

Dennoch ergeben sich aus der durchgeführten Auswertung der gemeldeten UAW-Fälle von Olanzapin, Risperidon, Amisulprid, Quetiapin und Clozapin als Vertreter der so genannten atypischen

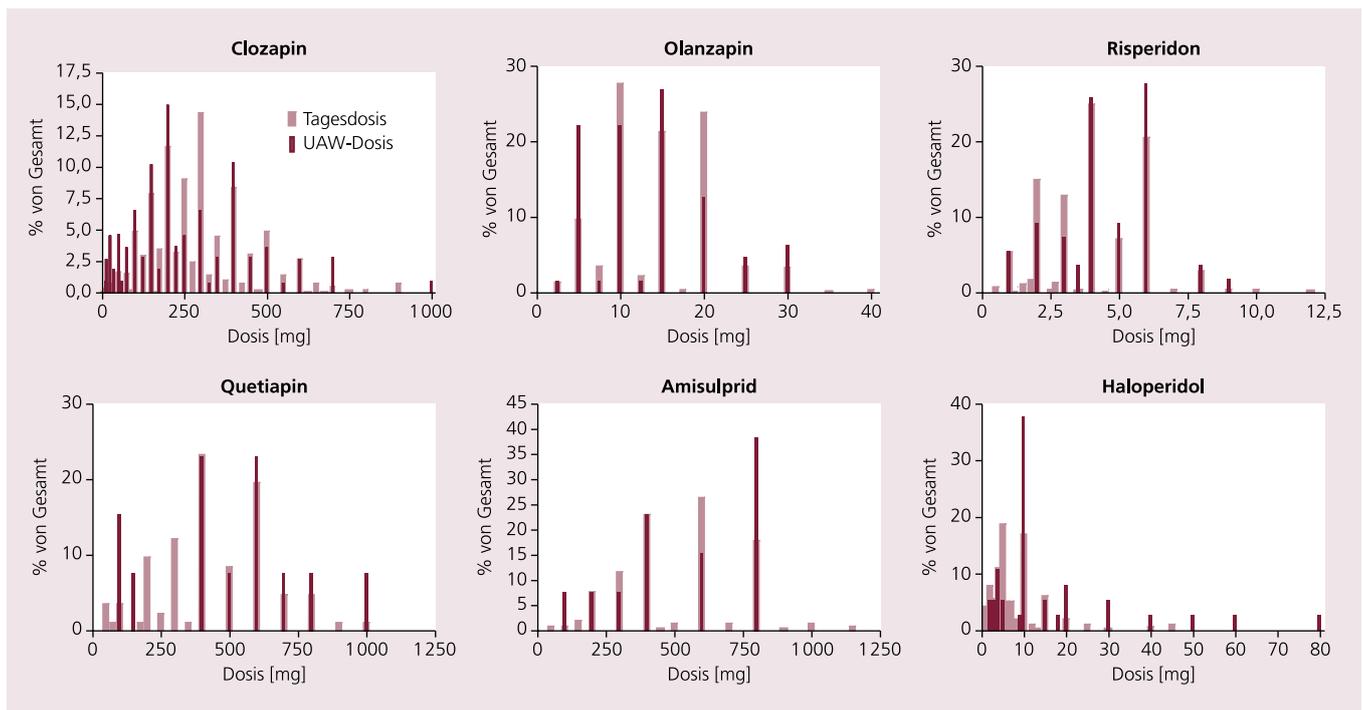


Abb. 4. Häufigkeitsverteilung von Tagesdosen und UAW-Dosen von Neuroleptika (Monotherapie)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Neuroleptika und von Haloperidol als prominentestem Vertreter der klassischen Neuroleptika einige Schlussfolgerungen.

Auffällig war die im Vergleich zur Gesamtheit der UAW-Meldungen große Zahl an erfassten extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS) unter Risperidon und Amisulprid, aber auch Olanzapin. Da EPMS auch unter Monotherapie in großem Anteil auftraten, ist davon auszugehen, dass diese UAW in der klinischen Anwendung dieser Neuroleptika von Bedeutung sind. Bemerkenswert war auch die hohe Anzahl der Meldungen zur UAW „Leberfunktionsstörung“ bei der Anwendung von Olanzapin, Risperidon, Amisulprid und Quetiapin. Da diese UAW vermehrt unter der Kombinationstherapie mit anderen Psychopharmaka und Internistika auftrat, stellt sich die Frage, ob hier mögliche pharmakokinetische Interaktionen zu einer Störung der Leberfunktion geführt haben könnten.

Eine Dosisabhängigkeit der verschiedenen erfassten UAW konnte nicht gezeigt werden. Vielmehr zeigten sich Häufungen von UAW-Meldungen bei üblichen Dosierungen der Neuroleptika. Auch im Vergleich zu den in den beteilig-

ten Kliniken verwendeten Tagesdosen zeigten sich keine gravierenden Unterschiede zu den UAW-Dosen.

Die vorliegende Auswertung der in der AGATE-Datenbank erfassten UAW-Fälle bietet einen Überblick über die Häufigkeit verschiedener UAW. Eine fundierte Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen UAW und verwendetem Medikament scheint erst nach einer systematischen Erfassung von UAW und Bestimmung von Medikamenten-Plasma-Konzentrationen möglich [1, 4]. Die konsequente Durchführung der Bestimmung von Medikamentenspiegeln (TDM) würde zudem die Möglichkeit eröffnen, UAW während einer Polypharmakotherapie auf eine pharmakokinetische Interaktion zurückzuführen.

Adverse drug effects of so-called atypical neuroleptics

The evaluation of the efficacy and tolerability of „atypical“ neuroleptics in clinical and out-patient use cannot be extrapolated from results of controlled clinical studies. An alternate approach for recording and analysing adverse drug effects (ADE) was initiated by the Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) (i.e., Working Group on Drug Therapy in Psychiatric Disorders). In the period from 1993 to August 2005, ADE of 2,002 pa-

tients were recorded and analysed in the AGATE database. The analysis was performed for olanzapine, risperidone, amisulpride, quetiapine, clozapine and haloperidole as reference substance, both for single or combination therapy. Numerous different ADE were recorded, among others also extrapyramidal effects and disturbances of liver function. Hereby, no dose-effect correlation could be derived. In conclusion, a substantiated evaluation of a potential relation between ADE and an individual neuroleptic drug requires a systematic registration of ADE and a determination of drug plasma levels.

Keywords: Atypical neuroleptics, adverse drug effects, dose dependence

Literatur

1. 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.
2. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005;172:1703–11.
3. Haen E. AGATE: Qualitätssicherung in der Psychopharmakotherapie. *Neurotransmitter* 2004;15:34–43.
4. Haen E. Bedeutung der klinisch-pharmakologischen Befundung von Wirkstoffkonzentrationsmessungen zur Therapieleitung. *Psychopharmakotherapie* 2005;12:138–43.
5. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.

Ihre Meinung ist gefragt!

Leserbriefe sind uns, den Herausgebern und der Redaktion der „Psychopharmakotherapie“, sehr willkommen und werden – gegebenenfalls gekürzt – gedruckt. Schreiben Sie uns!

Redaktion Psychopharmakotherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de