

# Beschluss

## Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 13. Mai 2002 beschlossen, die Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 3. August 1998 (BAnz. S. 14 491), Anlage 4 zuletzt geändert am 03. Mai 2001, wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

### Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittelrichtlinien

#### Atypische Neuroleptika

#### Indikation

Eine allgemein gültige Definition eines „atypischen“ Neuroleptikums gibt es nicht. Zu den Charakteristika werden im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika u.a. ein geringeres Risiko akuter und chronischer, überwiegend extrapyramidaler Bewegungsstörungen, eine höhere Effektivität in der Behandlung so genannter Negativsymptome sowie von (gegenüber klassischen Neuroleptika) therapieresistenten schizophrenen Psychosen gezählt. Für diesen Hinweis werden als "atypisch" Substanzen bezeichnet, die so von Herstellern und in der Fachliteratur klassifiziert werden.

Dazu gehören zur Zeit:

Amisulprid (z.B. Solian<sup>®</sup>), Clozapin (z.B. Clozapin-neuraxpharm<sup>®</sup>, Elcrit<sup>®</sup> oder Leponex<sup>®</sup>), Olanzapin (z.B. Zyprexa<sup>®</sup>), Quetiapin (z.B. Seroquel<sup>®</sup>), Risperidon (z.B. Risperdal<sup>®</sup>). Zotepin (z.B. Nipolept<sup>®</sup>) wird überwiegend nicht den atypischen Neuroleptika zugeordnet.

Die meisten Präparate sind nur in oraler Darreichung im Handel, Leponex<sup>®</sup> und Zyprexa<sup>®</sup> sind auch als Injektionslösung verfügbar.

Zugelassene Indikationen sind die Behandlung akuter und/oder chronischer Formen schizophrener Psychosen. Das bei schizophrenen Psychosen nur für chronische Krankheitszustände und Rezidivprophylaxe zugelassene Risperidon ist zudem für die Indikationen chronische Aggressivität und psychotische Symptome bei Demenz und Verhaltensstörungen in Form von Impulssteuerungsstörungen mit selbst-/fremdaggressivem oder behandlungsbedürftigem störenden Verhalten bei Intelligenzminderung oder Intelligenz im unteren Normbereich zugelassen.

#### Wirkung

Die spezifischen therapeutischen Charakteristika sowie das besondere Nebenwirkungsprofil der atypischen Neuroleptika scheinen durch die Blockade D<sub>2</sub>-

artiger (= D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>- und D<sub>4</sub>-) Dopamin-Rezeptoren, ihre Affinität zu verschiedenen 5-HT- bzw. mACh-Rezeptoren und deren Relation zueinander, verbunden mit topographisch bevorzugten Bindungen, hervorgerufen zu werden. Die Interaktion mit weiteren Neuronensystemen und Rezeptoren dürfte substanzspezifische Effekte bewirken.

## ☒ **Wirksamkeit**

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika untersucht, wobei die überwiegende Anzahl der Studien vergleichend zu Haloperidol durchgeführt wurden. Global wird angeführt, dass die antipsychotische Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika bezüglich der sog. Positivsymptomatik (Wahn, Halluzinationen, Verhaltensstörungen etc.) vergleichbar derjenigen von Haloperidol sei, wohingegen die sog. Negativsymptomatik (Affektverflachung, Anhedonie, Antriebsstörung, sozialer Rückzug etc.) von einigen Präparaten signifikant besser beeinflusst werde. Das Nebenwirkungsprofil wird als günstiger dargestellt. Klinisch relevante Unterschiede einzelner Präparate sind dabei zu beachten.

**Amisulprid** ist ein substituiertes Benzamid mit hoher Affinität zu dopaminergen D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptorsubtypen, die dosisabhängig insbesondere im limbischen System und weniger striatal ausgeprägt ist. Eine Affinität zu anderen Rezeptoren besteht nicht. Es wurde in mehreren doppelblinden Vergleichsstudien bei Patienten mit akuter schizophrener Symptomatik (Exazerbationen, akute Schizophrenien) und mit chronischer, stabiler Negativsymptomatik gegen Placebo, Haloperidol, Flupentixol und Risperidon verglichen. Bezüglich der Wirkung auf die Positivsymptomatik war Amisulprid dem Haloperidol und Flupentixol bei signifikant weniger Nebenwirkungen und dem Risperidon bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil vergleichbar, insbesondere traten weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPS) auf. Bei Patienten mit chronisch schizophrener Negativsymptomatik zeigte sich unter Amisulprid eine signifikante Besserung im Vergleich zu Placebo, eine Änderung der positiven Symptome war bei dieser Patientengruppe allerdings nicht signifikant.

**Clozapin** ist ein Dibenzodiazepin mit einem vielfältigen Rezeptorprofil. Es gilt als Prototyp eines atypischen Neuroleptikums und steht seit Jahren zur Verfügung. Wegen des gehäufteten Auftretens von Agranulozytosen darf Clozapin allerdings nur unter der Einschränkung einer kontrollierten Anwendung eingesetzt werden, wenn Patienten auf andere vergleichbare Medikamente nicht ansprechen oder sie diese nicht vertragen [Fachinfo]. Es besitzt einen besonderen Stellenwert in der Behandlung von Patienten, die unter untolerierbaren EPS leiden. Auch die antipsychotische Wirksamkeit bei einer selektierten Gruppe therapierefraktärer Patienten war in einer Dosierung von bis zu 900 mg/d im Vergleich zu Chlorpromazin (bis zu 1800 mg/d) besser, außerdem zeigten sich in einigen Studien Verbesserungen der Negativsymptomatik.

**Olanzapin** ist ein Thienobenzodiazepinderivat und besitzt eine ähnliche chemische Struktur wie Clozapin. Es reagiert mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen. In drei placebokontrollierten bzw. Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz zeigte sich eine signifikant überlegene Besserung sowohl der negativen als auch der positiven Symptome akut Erkrankter [Fachinfo]. In der Beeinflussung positiver Symptome war es in einer mittleren und höheren Dosierung (7,5-17,5 mg/d) dem Haloperidol (10-20 mg/d) vergleichbar, wobei die negativen Symptome bei der

Hochdosierung (12,5-17,5 mg/d) im Vergleich signifikant reduziert waren. Diese bessere Wirkung auf die Negativsymptome zeigte sich signifikant in der niedrigeren Dosierung (2,5-7,5 mg/d) nur im Vergleich zu Placebo. Extrapyramidale Nebenwirkungen traten unter allen drei Dosierungen seltener als unter Haloperidol auf und waren in der Dosierung von 10 mg Olanzapin nicht höher als bei Placebo. Ungünstig auf die Compliance kann sich eine Gewichtszunahme auswirken. Alle Studienergebnisse müssen wegen der hohen Abbruchraten relativiert werden und lassen keine sicheren Schlussfolgerungen zu.

**Quetiapin** ist ein Dibenzothiazepinderivat. Es interagiert mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitter-Rezeptoren [Fachinfo]. Es ist erst seit Februar 2000 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Die relevanten Studien hatten auffallend hohe Abbruchraten, so dass die Ergebnisse mit Zurückhaltung zu bewerten sind. Vier kontrollierte klinische Doppelblindstudien zur Wirksamkeit bei akut Erkrankten zeigen, dass (im Vergleich zu Placebo) eine signifikante Besserung der Positiv- und Negativsymptomatik nur bei einer Tagesdosis von 750 mg (versus 250 mg) nachgewiesen wurde. Widersprüchlich ist daher das Ergebnis der Dosisfindungsstudie, der zufolge auch Tagesdosierungen von 150, 300 und 600 mg signifikant wirksamer als Placebo hinsichtlich der Negativsymptomatik waren. Im Vergleich zu Haloperidol zeigte sich Quetiapin hier bezüglich der Positiv- und Negativ-Symptomatik nicht überlegen. Der Vergleich mit Chlorpromazin (bis 750 mg/d) ließ einen positiven Trend, jedoch keine signifikante Überlegenheit erkennen. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Quetiapin wurde noch nicht in verblindeten klinischen Studien überprüft [Fachinfo]. Behandlungsbedürftige extrapyramidale Nebenwirkungen wurden nicht häufiger als unter Placebo gesehen. Mundtrockenheit und Schläfrigkeit traten allerdings signifikant häufiger im Vergleich zu klassischen Neuroleptika auf. Der Prolaktinspiegel wird unter Quetiapin nicht erhöht.

**Risperidon** ist ein Benzisoxazolderivat. Es gehört zu den ersten atypischen Neuroleptika. Mehrere Studien erbrachten den Nachweis der Wirksamkeit des Präparates auf die Negativ- und Positivsymptomatik akut erkrankter Schizophrener. Signifikante Besserungen allerdings fraglich klinischer Relevanz wurden gegenüber Haloperidol und Placebo festgestellt, wobei mittlere Dosierungen (4-8 mg/d) offenbar besser zur Behandlung der Negativsymptome geeignet sind, was auch durch eine Metaanalyse im Vergleich zu Haloperidol, Perphenazin und Zuclopenthixol erhärtet wurde.

#### Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Für das Nebenwirkungsprofil der Neuroleptika sind vermutlich die unterschiedlichen Bindungsprofile der dopaminergen, serotonergen und adrenergen Rezeptoren ausschlaggebend. Ganz im Vordergrund der Nebenwirkungen „typischer“ Neuroleptika stehen die in hohem Prozentsatz auftretenden EPS. Deren Ausprägung wird als eines der entscheidenden Kriterien für die Eingruppierung des Arzneimittels in die Gruppe der atypischen Neuroleptika gesehen. Zwar ist bei diesen die Häufigkeit von EPS deutlich geringer als unter den "typischen" Neuroleptika, doch sind auch bei den atypischen (teilweise dosisabhängig) extrapyramidale Symptome und Spätdyskinesien beschrieben.

Das breite Spektrum sonstiger Nebenwirkungen atypischer Neuroleptika ist stark präparatespezifisch und umfasst sowohl zentralnervöse, als auch kardiovaskuläre,

endokrinologische, hämatologische, hepatische, dermatologische und allergische Risiken, die bei einigen Präparaten umfangreiche Vorsichtsmaßnahmen erfordern, bei anderen (Sertindol, z.B. Serdolect®) zum Ruhen der Zulassung geführt haben. Bei allen atypischen Neuroleptika mit Ausnahme von Clozapin kann es zu Spätdyskinesien und selten zu einem malignen neuroleptischen Syndrom kommen.

Die wichtigsten weiteren Nebenwirkungen sind:

Bei **Amisulprid** können Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit, Schläfrigkeit und Schwindel sowie gastrointestinale Störungen auftreten. Außerdem kommt es in mäßiger Ausprägung neben EPS zu einem Prolaktinanstieg.

Bei **Clozapin** sind neben der Agranulocytose, die zu den Bedingungen einer kontrollierten Anwendung führte, vor allem das mögliche Auftreten von Krampfanfällen, Gewichtszunahme, Hypersalivation, Sedierung, kardiovaskulären Veränderungen und anticholinergen Symptomen zu beachten. Selten wurden schwere Hypoglykämien beobachtet.

Bei **Olanzapin** gilt dies für anticholinerge Effekte und vor allem Gewichtszunahmen und Schläfrigkeit. Auch wurde in bis zu 10 % der Anwendungen über Schwindelgefühle, Appetitzunahme, periphere Ödeme und orthostatische Hypotonie geklagt.

**Quetiapin** bewirkte häufig (über 10% der Anwendungen) eine Schläfrigkeit, mäßig ausgeprägt (1-10%) kam es zu einer Gewichtszunahme, zu Leukopenien und anticholinergen Symptomen.

Unter **Risperidon** können häufig Schlaflosigkeit, Agitation, Angstzustände und Kopfschmerzen auftreten, seltener auch Somnolenz, Konzentrationsstörungen, sexuelle Störungen, auch kann es ebenfalls zu einer Gewichtszunahme, einem Prolaktinanstieg, und (z. T. dosisabhängig) zu EPS kommen.

Interaktionen mit zentralnervös oder kardial wirksamen Präparaten (Anticholinergika, Sympathomimetika, Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Psychopharmaka, Hypnotika, Alkohol, etc.) müssen bei allen atypischen Neuroleptika beachtet werden.

Die Liste der Kontraindikationen umfasst neben der bei allen erwähnten Präparaten zu beachtenden Überempfindlichkeit gegenüber Wirk- oder Inhaltsstoffen:

- bei **Amisulprid** prolaktinabhängige Tumore, Phäochromozytom, Patienten unter 18 und über 65 Jahren.
- 
- bei **Clozapin** eine medikamentöse Blutbildschädigung in der Anamnese (mit Ausnahme durch Zytostatika), Erkrankungen des Blutes oder blutbildenden Systems, akute Vergiftungen mit zentralwirksamen Substanzen, ungenügend kontrollierte Epilepsie, Kreislaufkollaps, vergiftungsbedingte Psychosen und Bewusstseinsstörungen, schwere Herz-, Gallengangs- oder Nierenerkrankungen, aktive Lebererkrankungen, Darmatonie.
- 
- bei **Olanzapin** ein bekanntes Risiko eines Engwinkelglaukoms.
-

- bei **Quetiapin** die gleichzeitige Verabreichung von Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie HIV-Protease-Hemmern, Antimykotika vom Azol-Typ, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon.
- 
- bei **Risperidon** eine bestehende, nicht durch Arzneimittel bedingte Hyperprolaktinämie, Kinder und Jugendliche.

#### ☒ Empfehlungen zur Wirtschaftlichkeit und Verordnungsweise

Kriterien für den differenzialtherapeutischen Einsatz der atypischen und der typischen Neuroleptika resultieren insbesondere aus deren unterschiedlicher Wirksamkeit bezogen auf die Minussymptomatik und die produktive Symptomatik sowie dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil.

Eine generelle Bevorzugung der atypischen Neuroleptika ist derzeit nicht begründet, zumal zum gegenwärtigen Zeitpunkt Studien mit einem genügend langen Beobachtungszeitraum und Vergleichsuntersuchungen der atypischen Neuroleptika untereinander fehlen und die Bewertungen der Präparate durch die Fachkreise (Psychiater, Pharmakologen) und die Cochrane Collaboration teilweise kontrovers sind. Das geeignete Präparat muss anhand des Evaluationsstands individuell unter Berücksichtigung patientenspezifischer Besonderheiten ausgewählt werden.

Die therapeutische Breite der Neuroleptika ist wegen deren breitgefächerter Rezeptorenwirkung durch Nebenwirkungen eingeengt. Erregte Patienten mit akuter psychotischer Symptomatik sind eher mit klassischen Neuroleptika in hohen Dosen zu behandeln.

Der generelle Einsatz der mit sehr viel höheren Kosten verbundenen atypischen Neuroleptika ist bei der Akutbehandlung schizophrener Patienten medizinisch nicht gerechtfertigt.

Er ist am ehesten dann gerechtfertigt, wenn eine starke individuelle Disposition (beispielsweise EPS in der Vorgeschichte) für die Nebenwirkungen der typischen Neuroleptika vorliegt, eine ausgeprägte Negativsymptomatik oder eine Therapieresistenz gegenüber den typischen Antipsychotika besteht. Auch eine absehbar langfristige, kontinuierlich mittel- bis hochpotent erforderliche neuroleptische Therapie spricht für den Einsatz atypischer Neuroleptika, dies trifft auch für Erstmanifestationen einer schizophrenen Psychose zu.

Einschränkungen der Anwendbarkeit der atypischen Neuroleptika resultieren aus dem Fehlen parenteraler Zubereitungen (mit Ausnahme von Clozapin und Olanzapin) und unter dem Gesichtspunkt der Compliance aus der fehlenden Möglichkeit einer Depotmedikation. Auch sind ihre besonderen Nebenwirkungsprofile zu beachten, die sich durchaus ungünstiger als diejenigen der typischen Neuroleptika auswirken können (z.B. Gewichtszunahme). Auf Grund vieler Studien ist jedoch anzunehmen, dass wahrscheinlich die extrapyramidalen Nebenwirkungen neben der fehlenden Krankheitseinsicht den Hauptgrund für eine Non-Compliance der Patienten darstellen.

Für die in der Praxis verbreitet vorliegenden Indikationen wie organische Psychosen, wahnhaftige Störungen, vorübergehende akute Psychosen, psychomotorische

Erregungszustände, aber auch Erbrechen, Dyskinesien und Manien liegen derzeit weder eine Zulassung noch umfangreiche Evaluationen vor. Die Anwendung atypischer Neuroleptika bei diesen Erkrankungen bzw. Symptombildern ist somit allenfalls empirisch begründet.

Beim Überwiegen positiver Symptome oder akuten Re-Exazerbationen und starker Erregung sollten in erster Linie typische Neuroleptika eingesetzt werden, die beim Auftreten von Nebenwirkungen durch andere typische (ggfs. auch atypische) Neuroleptika zu ersetzen sind. So könnten beispielsweise früh auftretende EPS das Umsetzen auf ein anderes, niedrigpotentes Neuroleptikum - sofern das Krankheitsbild dies zulässt - oder ansonsten auf ein atypisches Neuroleptikum erforderlich machen. Umgekehrt können die Nebenwirkungen von atypischen Neuroleptika auch den Einsatz von typischen Neuroleptika erforderlich machen. Die durch Erfahrungen gestützte Vermutung, dass Substanzen, die nur in geringem Maße früh einsetzende EPS hervorrufen, auch ein geringes Potenzial zur Auslösung einer Spätdyskinesie besitzen, ist wahrscheinlich richtig, aber nicht gesichert.

Auch bei kurzfristig erforderlicher neuroleptischer Therapie (etwa bei nicht zugelassenen, aber verbreitet praktizierten Indikationsbereichen) ist in der Regel eine Therapie mit typischen Neuroleptika ausreichend und angemessen.

<b>Kosten</b>
---------------

Die täglichen Kosten der atypischen Neuroleptika sind um ein Vielfaches (bis 17 fach) höher als diejenigen des in den Studien meist als Referenz eingesetzten Haloperidol:

Haloperidol		Tagesdosis (TD) von 10 mg:	ca. € 00,51
Zotepin	Nipolept <sup>®</sup>	TD von 150 mg:	€ 01.55
Amisulprid:	Solian <sup>®</sup>	TD von 400 mg:	€ 4,93
Clozapin:	Clozapin-neuraxpharm <sup>®</sup>	TD von 400 mg:	€ 3,54
Clozapin:	Elcrit <sup>®</sup>	TD von 400 mg:	€ 3,60
Clozapin:	Leponex <sup>®</sup>	TD von 400 mg:	€ 4,64
Olanzapin:	Zyprexa <sup>®</sup>	TD von 10 mg:	€ 7,13
Quetiapin:	Seroquel <sup>®</sup>	TD von 450 mg:	€ 8,65
Risperidon:	Risperdal <sup>®</sup>	TD von 5 mg:	€ 7,10

Stand: 15.09.2001

Ein bevorzugter Einsatz eines Präparates alleine unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten ist aufgrund der unterschiedlichen Wirk- und Nebenwirkungsprofile nicht angezeigt.

Siegburg, 13.Mai 2002

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende

Jung

Beschluss wurde aufgehoben