

Jahrgang 23

ZB MED

Nummer 10/2001

Atypische Neuroleptika (P. Zingg) 37

Clozapin und weitere sogenannte atypische Neuroleptika verursachen weniger extrapyramidale Störungen als «konventionelle» Neuroleptika. Clozapin wird als hochwirksam eingestuft, weist aber viele und teilweise gefährliche Nebenwirkungen auf. Ob die neueren atypischen Neuroleptika auch weniger Spätdyskinesien hervorrufen, ist noch ungenügend dokumentiert. Fast alle führen zu deutlicher Gewichtszunahme, vereinzelt auch zu Störungen des Glukose- und des Lipidstoffwechsels.

Übersicht

Atypische Neuroleptika

P. Zingg

Manuskript durchgesehen von H.U. Fisch, A. Frei,
E. Seifritz, J. Ungar und Hp. Wengle

Mit der folgenden Übersicht soll versucht werden, die Wertigkeit der sogenannten atypischen Neuroleptika zu beurteilen, unter besonderer Berücksichtigung der Pharmakotherapie schizophrener Störungen.

Allgemein stellt die Substanzgruppe der Neuroleptika heute sicherlich die Therapie der Wahl schizophrener Störungen dar, wenn sich auch seit ihrer Einführung in den 50er Jahren der Enthusiasmus etwas gedämpft haben mag. Der unbestrittenen Wirksamkeit bezüglich (produktiver) psychotischer Symptome stehen die unzureichende Wirkung auf Minussymptome oder auf kognitive Beeinträchtigungen, die Therapieresistenz sowie die verschiedenen unerwünschten Wirkungen gegenüber. Zwar bewähren sich Neuroleptika auch in der Langzeitbehandlung im Sinne eines Rückfallschutzes; besonders die unerwünschten Wirkungen beeinträchtigen aber die Akzeptanz seitens der Behandelten. Eine frühzeitige Behandlung beeinflusst die weitere Prognose vorteilhaft; bisher unbehandelte Kranke sprechen insgesamt besser auf eine neuroleptische Medikation an, sind aber auch empfindlicher für extrapyramidale Störungen.

Insgesamt sind Neuroleptika jedoch eine *conditio sine qua non* in der Behandlung schizophrener Störungen, unter Mitberücksichtigung ergänzender psychotherapeutischer und psychosozialer Ansätze.¹ Unter diesen erzielen kognitive Therapien, Verhaltenstherapie und psychoedukativ ausgerichtete Familienbetreuung einen erwiesenen und relevanten Zugewinn.

Was sind atypische Neuroleptika?

Mit dem Label «atypisch» werden seit einigen Jahren Neuroleptika gekennzeichnet, die sich gegenüber «konventionellen» Neuroleptika wie Haloperidol (Haldol® u.a.) insbesondere

durch *weniger extrapyramidale Nebenwirkungen und eine erhöhte Wirksamkeit bei Negativsymptomen* unterscheiden sollen. (Einzelheiten zu positiven und negativen Symptomen siehe unten, «Minussymptomatik».)

Es handelt sich um eine heterogene Gruppe. Clozapin (Leponex®) kann als Prototyp bezeichnet werden. Es ist die Substanz, die innerhalb dieser Gruppe nicht nur weitaus am besten dokumentiert ist, sondern auch als die wirksamste gilt. Mit Clozapin strukturell und pharmakologisch nahe verwandt sind Olanzapin (Zyprexa®) und Quetiapin (Seroquel®). Risperidon (Risperdal®) ist ebenfalls eine relativ gut dokumentierte Substanz, hat jedoch etwas andere Eigenschaften. Amisulprid (Solian®), ein Derivat des altbekannten Sulpirid (Dogmatil®), unterscheidet sich deutlich von den anderen Substanzen der Gruppe. Weitere atypische Neuroleptika wie z.B. Ziprasidon sind bisher in der Schweiz nicht eingeführt.

Dass diese Substanzen dem Anspruch genügen, eine günstigere Relation von Wirksamkeit und Nebenwirkungen als «konventionelle» Neuroleptika aufzuweisen, ist bisher erst teilweise anerkannt. Immerhin gilt als erwiesen, dass atypische Neuroleptika *weniger extrapyramidale Störungen* verursachen. Die meisten induzieren auch keine wesentliche Hyperprolaktinämie. In anderen Bereichen – wie Minussymptome oder kognitive Beeinträchtigung – lässt sich bislang kein eindeutiger Gruppenvorteil belegen. Eine Studie, welche ein gewisses Aufsehen erregt hat, stellt die Vorteile atypischer Neuroleptika sogar generell in Frage, dürfte aber methodischen Kriterien nicht ganz standhalten.²

Auch die Frage, auf welchen *Wirkungsmechanismen* die «Atypie» beruhe, kann weder einheitlich noch abschliessend beantwortet werden. Generell kann festgestellt werden, dass Neuroleptika Dopamin-D₂-Rezeptor-Antagonisten sind und zwar ebenso im mesolimbischen System (Hauptwirkung) wie im nigrostriatalen System (u.a. extrapyramidale Nebenwirkungen).

Weshalb weisen nun die atypischen Neuroleptika eine höhere mesolimbische Spezifität oder Selektivität auf? Eine mögliche Antwort lautet, dass diese Substanzen auch (oder vorwiegend) Serotonin-5HT_{2A}-Rezeptor-Antagonisten sind. Die atypische Neuroleptikawirkung würde sich dann aus dem veränderten Verhältnis zwischen Dopamin- und Serotoninantagonismus ergeben. Auf Amisulprid trifft dies allerdings nicht zu.