

Risikomanagement bei Antipsychotika – Klinische Versorgungsrealität

Thomas MESSER, Max SCHMAUSS

Bezirkskrankenhaus Augsburg

Korrespondierender Autor:

Priv. Doz. Dr. med. Thomas Messer
Bezirkskrankenhaus Augsburg
Dr. Mack-Strasse 1
86156 Augsburg, Germany
Tel: (08 21) 4803 1020
Fax: (08 21) 4803 1022
E-mail: t.messer@bkh-augsburg.de

Zusammenfassung

Angesichts der anhaltenden Kontroverse über Nutzen und Risiken in der Behandlung mit Antipsychotika erscheint es zweckmäßig, auch Daten aus der klinischen Routineversorgung zu berücksichtigen. Die Mortalität stationär-psychiatrischer Patienten ohne Suizid betrifft überwiegend Patienten über 60 Jahre mit der Diagnose einer Demenz. Trotz methodischer Einschränkungen gibt es Hinweise für einen Rückgang von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wobei nach wie vor extrapyramidalmotorische Störungen (Akathisie, Frühdyskinesien, Parkinsonoid), Gewichtszunahme, Unruhe/Erregung, sexuelle Funktionsstörungen und Leberwerterhöhungen auch in der klinischen Routine am häufigsten erfasst werden. Die Kenntnis der Antipsychotika assoziierten Nebenwirkungen, Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen sowie eine gute Dokumentation sind für ein erfolgreiches Risikomanagement erforderlich.

Schlüsselwörter: Antipsychotika, Schizophrenie, Depression, Mortalität, Behandlung, Polypharmazie

Risk Management in the Treatment with Antipsychotics - Real World Aspects

In view of the continuous controversy about advantages and risks in the treatment with antipsychotics it appears appropriate to consider also data from the clinical routine supply. The mortality of psychiatric inpatients without suicide concerns predominantly patients over 60 years with the diagnosis of a dementia. Despite methodical restrictions there is note for a decrease of unwanted drug effects, whereby EPS, like akathisia, dyskinesia or parkinsonism, weight gain, agitation, sexual malfunctions and elevated liver enzymes count also in the clinical routine still most frequently appear. The knowledge of antipsychotics associated side effects, restrictions of application and contraindications as well as a good documentation are necessary for a successful risk management.

Keywords: antipsychotics, schizophrenia, depression, mortality, treatment, polypharmacy

Einleitung

Seit der Einführung moderner, so genannter atypischer, Antipsychotika (SGAs [second generation antipsychotics]) wird eine lebhaft diskutierte Diskussion über das Verhältnis von potenziellem Nutzen zu den seit Jahren evidenter gewordenen Risiken und Gefahren beim Einsatz dieser Substanzen geführt. Befürworter und Kritiker von Atypika beziehen sich in ihrer kontroversen Argumentation beispiels-

weise zur Mortalität auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien mit unterschiedlichen methodischen Designs sowie Meta-Analysen, in denen Studien mit unterschiedlichen Zielvariablen berücksichtigt wurden¹⁻³. Während einerseits für bestimmte moderne Antipsychotika (Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon) ein kleiner bis mittelstarker Wirksamkeitsvorteil im Vergleich zu Antipsychotika der ersten Generati-

on (FGAs [first generation antipsychotics]) ermittelt werden konnte ⁴, wird andererseits sogar das nachweislich geringere Risiko für Spätdyskinesien unter SGAs als zu wenig bedeutsam angesehen, um die höheren Kosten im Vergleich zu FGAs zu rechtfertigen ⁵.

Fragestellung und Methodik

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es angesichts der oben dargestellten Kontroverse, an Hand von Daten aus einer spezifizierten Basisdokumentation (BADO) des Bezirkskrankenhauses Augsburg zu analysieren, welche Antipsychotika im klinischen Alltag einer psychiatrischen Versorgungsklinik eingesetzt werden, welche unerwünschten Nebenwirkungen registriert werden können und welche Möglichkeiten bestehen, um in der Routineversorgung identifizierbare Risiken zu minimieren.

Ergebnisse

Im 7 Jahreszeitraum von 2002 bis 2008 wurden insgesamt 47 Todesfälle ohne Suizid (22 ♀, 25 ♂) registriert. Davon entfielen n=36 auf die Diagnosegruppe F0, n=2 auf F2, 6 auf F3 und 2 auf F4. 45 von 47 Patienten gehörten der Altersgruppe der > 60 Jährigen an. Zum Zeitpunkt des Todes hatten die 47 Patienten unterschiedliche Antipsychotika in unterschiedlichen Dosierungen erhalten, wobei ausschließlich die SGAs Risperidon und Quetiapin sowie die FGAs Haloperidol, Melperon und Pipamperon verordnet worden waren. Bei Betrachtung aller registrierten Patienten im Zeitraum von 2002 bis 2008 (n=32148) unabhängig von der Diagnose (n=13803 ♀, n=18345 ♂) wurden bei 15,4% der weiblichen und bei 9,3% der männlichen Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) dokumentiert, wobei nicht ausreichende Wirkung (5,9% ♀, 3,8% ♂), Gewichtszunahme (4,2% ♀, 2,1% ♂) und Akathisie/Frühdiskinesie (1,8% ♀, 1,2% ♂) am häufigsten genannt waren. Es folgten (< 1,0%) Unruhe/Erregung, sexuelle Funktionsstörungen, Leberwerterhöhungen, schweres Parkinsonoid, Bewusstseinsstörung und Kollaps. Während in den Altersgruppen der 18 bis 30, 31-45 und 46 bis 60 Jährigen die Quote der UAW bei 10 % ± 0,5% lag, betrug sie in der Altersgruppe der > 60 Jährigen 18,8%, wobei auch hier nicht ausreichende Wirkung (7,9%), Gewichtszunahme (3,9%), Akathisie/Frühdiskinesie (1,4%) und Unruhe/Erregung (1,4%) am häufigsten genannt waren.

In der Behandlung von akut an Schizophrenie Erkrankten (ICD 10 F 20.xx; n=196; BPRS > 60) dominierten im Jahr 2008 Olanzapin mit 29,1% und Risperidon mit 25,4% die Verordnung von Antipsychotika, gefolgt von Quetiapin (21,4%) und Haloperidol (20,4%). Auf die Behandlung mit Flupentixol, Benperidol und Amisulprid entfielen jeweils 12,2%, mit Clozapin wurden schließlich 11,2% der Patienten behandelt. Während im Jahr 2002 (n=699) noch bei 46% der Patienten UAW registriert wurden, sank diese Quote auf nur noch 9,4 % im Jahr 2008 (n=391). In der Reihenfolge der Nennungen der UAW 2002 vs. UAW 2008 waren dies nicht ausreichende Wirkung 20,2% vs. 3,1%, Gewichtszunahme 11,6% vs. 2,3%, Akathisie/Frühdiskinesie 5,4% vs. 1,3%, schweres Parkinsonoid 3,3% vs. 0,8%, Unruhe/Erregung 1,5% vs. 0,5% und Leberwerterhöhungen 1,5 vs. 0,3%.

Im Jahr 2008 wurden insgesamt 315 Patienten mit Affektiven Störungen (ICD 10 F31.xx-F33.xx), mit Antipsychotika behandelt. Von den an einer Bipolaren Störung Erkrankten (n=77), erhielten 38,9% Quetiapin und 37,6% Olanzapin, gefolgt von Risperidon mit 16,7% und Melperon mit 11,7%. Patienten mit der Diagnose einer depressiven Erkrankung (ICD 10 F32.xx/F33.xx, n=238) erhielten ebenfalls Olanzapin (32,1%), Quetiapin (26,9%), Risperidon (20,2%) und Melperon (17,2%). Auch für diese Diagnosegruppen lässt sich bei steigender Fallzahl im 7-jährigen Beobachtungszeitraum ein deutlicher Rückgang der UAW feststellen: während 2002 (n=591) noch für 43,2% der Patienten UAW registriert wurden, ging die Quote auf 17,1% im Jahr 2008 (n=666) zurück. Nicht ausreichende Wirkung (25,7% vs. 5,7%), Gewichtszunahme (9,5% vs. 5,2%) und Akathisie/Frühdiskinesie (1,9% vs. 1,5%) rangierten an erster Stelle.

In der Behandlung von Patienten mit Demenzen (ICD 10 F0.xx) wurde im Beobachtungszeitraum zwischen 2002 und 2008 Risperidon zwischen 51% und 68%, Quetiapin zwischen 13% und 34%, Melperon zwischen 17% und 41%, Pipamperon zwischen 9% und 22%, Olanzapin zwischen 4% und 12% sowie Haloperidol zwischen 6% und 25% verordnet. Auch in dieser Diagnosegruppe lässt sich ein Rückgang bei den dokumentierten UAW beobachten, wobei vor allem nicht ausreichende Wirkung (11,6% vs. 1,5%), Bewusstseinsstörung (3,4% vs. 2,9%) schweres Parkinsonsyndrom (2,5% vs. 1,5%) und Gewichtszunahme (6,8% vs. 1,8%) rückläufig waren.

Bezogen auf die am häufigsten eingesetzten Antipsychotika im Zeitraum zwischen 2002 und 2008 wurde nicht ausreichende Wirkung am häufigsten bei der Behandlung mit Olanzapin (38,8%), Quetiapin (30,3%) und Ziprasidon (27,9%) kodiert, selten mit Haloperidol (12,2%) oder Clozapin (6,1%). Akathisie/Frühdyskinesie wurden als UAW in der Behandlung mit Haloperidol (44,9%), Risperidon (25,9%), und Amisulprid (28,8%) am häufigsten genannt, selten unter Olanzapin (5,5%) oder Quetiapin (4,6%) oder Clozapin (3,6%). Gewichtszunahme wurde am häufigsten unter Olanzapin (30,8%) und Clozapin (31%), am wenigsten unter Haloperidol (8,1%) und Ziprasidon (1,2%) genannt. Sexuelle Funktionsstörungen traten am häufigsten in der Behandlung mit Amisulprid (3,9%) in Erscheinung, Leberwerterhöhungen am häufigsten unter Olanzapin (8,1%) und Clozapin (12,8%).

Diskussion

In der nunmehr seit mehr als 15 Jahren dauerhaft und nachhaltig geführten Diskussion über Nutzen und Risiken einer Therapie mit Antipsychotika sollten auch Daten aus der stationären Routineversorgung berücksichtigt werden. Die vorliegende Analyse weist darauf hin, dass die Mortalität ohne Suizid vorrangig Patienten mit Demenzen betrifft, bei denen vermutlich häufig eine internistische Komorbidität besteht. Wenngleich bestimmte Antipsychotika in Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität zu stehen scheinen und eine Assoziation zu Dosis und Anzahl der zeitgleich verordneten Antipsychotika (Polypharmazie) gefunden wurde^{2,3}, zeigen unsere Daten zumindest kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für stationäre Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren. Für die drei Diagnosegruppen Schizophrenie, Affektive Störungen und Demenzen war für den Beobachtungszeitraum von 2002 bis 2008 durchwegs ein Rückgang der dokumentierten UAW festzustellen. Als Gründe hierfür müssen Rückgang der Fallzahlen, insbesondere bei schizophrenen Erkrankungen, ein differenzierter Einsatz von Antipsychotika, vor allem jedoch ein „underreporting“ seitens der dokumentierenden Ärzte (systematischer Fehler) diskutiert werden. Gleichwohl stellen eine nicht ausreichende Wirkung, extrapyramidalmotorische Störungen (Akathisie/Frühdyskinesien, Parkinsonoid), Gewichtszunahme sowie Unruhe/Erregung,

sexuelle Funktionsstörungen und Leberwerterhöhungen auch in der klinischen Routine die wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen dar. Ein erfolgreiches Risikomanagement umfasst u.a. die Kenntnis von UAW, Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen in der Behandlung mit Antipsychotika, eine möglichst an konsentierten Leitlinien orientiertes Behandlungsregime, eine gute Dokumentation von UAW sowie die Teilnahme an regionalen bzw. nationalen Pharmakovigilanzprojekten (AMUEP-AGATE, AMSP). Zukünftig sollte es im Rahmen einer individualisierten bzw. personalisierten Therapie möglich werden, mit Hilfe klinischer oder genetisch-biologischer Prädiktoren Risiken einer erforderlichen Behandlung mit Antipsychotika zu minimieren.

Literatur

1. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-627.
2. Weinmann S, Hoerger S, Erath M, Kilian R, Gaebel W, Becker T. Implementation of a schizophrenia practice guideline: clinical results. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1299-1306.
3. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2009;113:1-11.
4. 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;373:31-41.
5. Rosenheck RA, Leslie DL, Busch S, Rofman ES, Sernyak M. Rethinking antipsychotic formulary policy. *Schizophr Bull* 2008;34:375-380.