

Quetiapin (Seroquel®)

- ❑ Die kostengünstigen typischen (= konventionellen, klassischen) Neuroleptika wie Haloperidol zeigen bei der medikamentösen Behandlung der schizophrenen

Psychosen keine geringere Wirksamkeit als die Gruppe der atypischen Neuroleptika. Das teurere Quetiapin ist in der Behandlung der Schizophrenie nicht überlegen.

Indikation

- ❑ Schizophrenie
- ❑ Manische Episoden

Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- ❑ Zur Behandlung der akuten schizophrenen Episode sind Neuroleptika Mittel der Wahl. Eine Monotherapie ist zu bevorzugen [1].
- ❑ Die Behandlung der Schizophrenie kann mit einem kostengünstigen typischen Neuroleptikum erfolgen [1;2]. Hinsichtlich der Relation erwünschter und unerwünschter Wirkungen sind die typischen Neuroleptika den atypischen vergleichbar. Das Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen ist bei den atypischen Neuroleptika seltener [3], führt aber insgesamt nicht zu einer besseren Verträglichkeit und einem besseren Therapieergebnis [4;5]. Extrapyramidale Nebenwirkungen sind durch die Gabe von Anticholinergika (z. B. Biperiden) kontrollierbar.
- ❑ In Endpunktstudien (Zeit bis zum Therapieabbruch) konnte für Quetiapin kein Wirkvorteil gegenüber den typischen Neuroleptika nachgewiesen werden [4;6].
- ❑ Ein individuelles Risikoprofil (Parkinson-Erkrankung, extrapyramidale Störungen in der Vorgeschichte, ausgeprägte Minus-Symptomatik, kognitive Defizite) oder eine vorausgegangene Therapieresistenz können eine Indikation für die initiale Behandlung einer schizophrenen Episode mit einem atypischen Neuroleptikum sein [5]. Zu berücksichtigen sind die innerhalb der Gruppe der atypischen Neuroleptika unterschiedlichen Nebenwirkungen (Blutbildveränderungen, Hyperprolaktinämie, Gewichtszunahme, Senkung der Krampfschwelle).
- ❑ Für das unter atypischen Neuroleptika behauptete geringere Risiko der Entwicklung tardiver Dyskinesien fehlt die durch Langzeitstudien gesicherte Evidenz. Das trifft auch auf Quetiapin zu [7].
- ❑ Für weitere Indikationen wie organische Psychosen, wahnhaft oder psychomotorische Störungen hat Quetiapin keine Zulassung [8].

Kosten

Die täglichen Kosten der atypischen Neuroleptika sind um ein Vielfaches (bis 11-fach) höher als diejenigen des in

den Studien meist als Referenzsubstanz eingesetzten Haloperidols.

Atypische Neuroleptika			
Wirkstoff	Präparat	Dosis (mg/Tag)	Kosten für 4 Wochen
Amisulprid	Amisulid®, Solian®	400	62,49 €, 66,75 €
Amisulprid	Generikum	400	62,32 €
Aripiprazol	Abilify®	15	190,20 €
Clozapin	Elcrit®	300	70,77 €
	Leponex®	300	85,09 €
Clozapin	Generikum	300	57,98 €
Olanzapin	Zyprexa®	10	177,40 €
Quetiapin	Seroquel®	400	152,20 €
Risperidon	Risperdal®	4	127,82 €
Ziprasidon	Zeldox®	80	129,35 €

Typische Neuroleptika			
Wirkstoff	Präparat	Dosis (mg/Tag)	Kosten für 4 Wochen
Fluphenazin	Lyogen retard®	6	25,02 €
Flupentixol	Fluanxol®	10	32,19 €
Haloperidol	Haldol®, Generika	10	ab 10,54 €
Perazin	Taxilan®, Generikum	200	ab 23,51 €
Perphenazin	Decentan®	24	34,54 €
Perphenazin	Generikum	24	30,53 €
Pimozid	Orap®	4	16,76 €
Zotepin	Nipolept®	100	19,14 €
Zuclophenthixol	Ciatyl-Z®	50	28,66 €

Preise: Lauertaxe, Stand: 15.11.2006

Wirkungsweise

Quetiapin gehört zu den Trizyklika und ist ein Dibenzothiazepinderivat. Der Wirkstoff hat antagonistische Wirkungen auf verschiedene Neurotransmitter-Systeme im Gehirn. Die antipsychotische Wirkung beruht auf der Blockade von Dopamin-D₂- und der Serotonin-(5-HT₂)-Rezeptoren. Das für Quetiapin typische Rezeptorprofil, eine höhere Affinität zu den serotoninenen als zu den dopaminergen Rezeptoren, soll für ein geringeres Auftreten von EPS und eine bessere Beeinflussung der Negativsymptome verantwortlich sein.

Quetiapin hat zusätzlich eine hohe Affinität zu histaminergen (cave: Sedierung) und α_1 -adrenergen (cave: orthostatische Hypotonie) Rezeptoren. Nach oraler Gabe wird Quetiapin rasch und nahezu vollständig resorbiert, hat aber aufgrund eines hohen First-pass-Effektes nur eine Bioverfügbarkeit von 9 %. Maximale Plasmaspiegel sind nach etwa 1,5 Stunden erreicht, es bindet bis zu zwölf Stunden an die Rezeptoren. Die Substanz wird in der Leber fast vollständig von dem Isoenzym CYP3A4 metabolisiert.

Wirksamkeit

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Dosisfindungsstudie wurden 109 hospitalisierte Patienten mit chronischer Schizophrenie über 6 Wochen mit Quetiapin behandelt. Die Wirksamkeit wurde anhand verschiedener Skalen (BPRS, SANS, CGI und SAS)* beurteilt. Die Quetiapin-Dosis betrug initial 3 x 25 mg/Tag und konnte bis auf 750 mg/Tag gesteigert werden. Gegenüber Placebo zeigte die mit Quetiapin behandelte Gruppe im Verlauf eine stetige Verbesserung der Symptome, die Differenzen am Endpunkt waren aber nur für den BPRS Faktor IV (Maß für Aktivität) und die SANS signifikant ($p < 0,05$) [9]. Festgelegte Queti-

pin-Dosen (75, 150, 300, 600 oder 750 mg/Tag) wurden in einer ebenfalls placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie mit einer fixen Dosis von 12 mg/Tag Haloperidol verglichen. Nach sechs Wochen war in den Gruppen mit den vier höheren Quetiapin-Dosen und in der Haloperidol-Gruppe eine signifikante Besserung der BPRS zu sehen. Im Vergleich zwischen Quetiapin und Haloperidol konnten keine Wirkungsunterschiede festgestellt werden. Eine signifikant geringere Minus-Symptomatik gegenüber Placebo trat in der Gruppe mit 300 mg/Tag Quetiapin und bei den Patienten, die Haloperidol erhielten, auf [10].

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

- Kontinuierliche Blutdrucküberwachung zu Beginn der Behandlung (Orthostatische Hypotonie) [8]
- Die Applikation von Quetiapin sollte von regelmäßigen Kontrollen des Blutbildes (Leukopenie) [11;12] und der Leberenzyme (Leberversagen) begleitet werden [8]
- Somnolenz (Kein Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen) [8]
- Regelmäßige augenärztliche Kontrollen (Gefahr der Katarakt) [2]
- Metabolische Störungen: Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie [2;8]
- Erhöhung der Plasmakonzentration von Quetiapin bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika, Grapefruitsaft)
- Keine Anwendung von Quetiapin während der Schwangerschaft und Stillzeit [8].

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.): S3 - Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Band 1, Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 2006
2. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. 2004.
3. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N: Quetiapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD000967.
4. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209-1223.
5. Dose M: Was ist der Stellenwert atypischer Neuroleptika für die Praxis? Arzneiverordnung in der Praxis 2003; 30 (3): 5.
6. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ 2000; 321: 1371-1376.
7. Tarsy D, Baldessarini RJ: Epidemiology of tardive dyskinesia: Is risk declining with modern antipsychotics? Mov Disord 2006; 21: 589-598.
8. AstraZeneca: Fachinformation "Seroquel®" Filmtabletten. Stand: Februar 2006.
9. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG: ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. SEROQUEL Study Group. J Clin Psychopharmacol 1996; 16: 158-169.
10. Arvanitis LA, Miller BG: Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. Biol Psychiatry 1997; 42: 233-246.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "UAW-News"-International: Blutbildstörungen unter Quetiapin? Dtsch Arztebl 2002; 99: A1115.
12. Ruhe HG, Becker HE, Jessurun P et al.: Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. Acta Psychiatr Scand 2001; 104: 311-313.

* BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms; CGI = Clinical Global Impressions; SAS = Simpson Angus Scale