

Tabelle: Ambulante Verordnungen einiger „atypischer“ Neuroleptika für Kinder (Deutschland, GKV) in den Jahren 2001 und 2006 in definierten Tagesdosierungen (DDD) je 1.000 Versicherte, gestuft nach Altersgruppen⁸

	5 bis unter 10 J.		10 bis unter 15 J.		15 bis unter 20 J.	
	2001	2006	2001	2006	2001	2006
Risperidon	k.A.	29,8	2,5	89,4	50,7	138,6
Olanzapin	-	10,1	k.A.	18,1	59,1	69,0
Quetiapin	-	k.A.	-	k.A.	25,0	66,7

- = Keine Verordnungen.

k.A. = Keine Angaben bzw. Zahl der verordneten Packungen geringer als 1.000.

scher Neuroleptika nahezu konstant bleibt, hat sich die Einnahme von „Atypika“ verneinfacht. Vor allem bei den Fünf- bis Neunjährigen werden „atypische“ Mittel besonders häufig neu verordnet. In dieser Altersgruppe ist die Anwendungsdauer von Neuroleptika mit im Median 5,1 Jahren zudem am längsten.⁶ Auch nach Daten aus rund 400 britischen Hausarztpraxen erhalten unter 18-Jährige 2005 doppelt so viele Neuroleptika wie 1992. Der Anstieg betrifft ebenfalls vorwiegend Kinder und basiert vor allem auf Off-label-Gebrauch.⁷ Nach Daten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) nehmen auch in Deutschland die Verordnungen von Olanzapin und Risperidon (RISPERDAL, Generika) für 5- bis 15-Jährige zu, ebenso für die 15- bis 20-Jährigen (s. Tabelle).⁸

Von den „Atypika“ ist in Deutschland lediglich Risperidon für Kinder und Jugendliche und auch nur bei Verhaltensstörungen im Rahmen einer Intelligenzminderung zugelassen. Trotz unzureichender Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit und fehlender Zulassung der anderen „Atypika“ nimmt die Hemmschwelle offenbar ab, diese Neuroleptika Off label bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden. Hierauf deuten die beträchtlichen Off-label-Verordnungen von Olanzapin und Quetiapin (SEROQUEL) für 15- bis 20-Jährige.

Im Gegensatz zur suggerierten Harmlosigkeit und vermeintlich guten Verträglichkeit scheinen Störwirkungen wie Sedierung oder extrapyramidal motorische Symptomatik unter „atypischen“ Neuroleptika wie Olanzapin bei Kindern aber häufiger und ausgeprägter aufzutreten als bei Erwachsenen.⁹⁻¹³ Dies gilt auch für Gewichtszunahme mit dem Risiko schwerer metabolischer Probleme.^{1,9,13,14} So nehmen beispielsweise in einer deutschen Untersuchung 12- bis 19-Jährige nach nur sechswöchiger Einnahme von Olanzapin durchschnittlich 5 kg, nach weiteren 18 Wochen durchschnittlich 12 kg zu.¹⁵ Die im Auftrag der Firma Eli Lilly in einer Studie untersuchte Lösung: Zusätzlich eingenommen soll das Biguanid-Antidiabetikum Metformin (GLUCOPHAGE, Generika) die medikamentös bedingte Gewichtszunahme wieder verringern (keine zugelassene Indikation).¹⁶ Ebenso wie bei den anderen für Kinder nicht zugelassenen „Atypika“ fehlen für Olanzapin jedoch nicht nur Wirksamkeitsbelege, sondern auch Daten zur Langzeitsicherheit für den sich in der Entwicklung befindlichen kindlichen Organismus.⁹

(R = randomisierte Studie)

- 1 New York Times vom 15. März 2008
<http://www.nytimes.com/2008/03/15/business/15drug.html>
- 2 FINDLING, R.L. et al.: J. Clin. Psychiatry 2005; **66** (Suppl.7): 29-40
- 3 MORENO, C. et al.: Arch. Gen. Psychiatry 2007; **64**: 1032-9
- 4 DOMINO, M.E., SWARTZ, M.S.: Psychiatric Services 2008; **59**: 507-14
- 5 AACAP Official Action: J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2007; **46**: 107-25
- 6 KALVERDIJK, L.J. et al.: Psychiatric Services 2008; **59**: 554-60
- 7 RANI, F. et al.: Pediatrics 2008; **121**: 1002-9
- 8 Wissenschaftliches Institut der AOK, Auswertung vom 30. Mai 2008
- 9 CURTIS, L.H. et al.: Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005; **159**: 362-6
- 10 SIKICH, L. et al.: Neuropsychopharmacol. 2004; **29**: 133-45
- 11 KING, B. et al.: J. Paediatr. Child Health 2003; **39**: 523-7
- 12 CORRELL, C.U.: Int. Rev. Psychiatry 2008; **20**: 195-201
- 13 KUMRA, S. et al.: Schiz. Bull. 2008; **34**: 60-71
- 14 JERRELL, J.M., McINTYRE, R.S.: Hum. Psychopharmacol. 2008; **23**: 283-90
- 15 DITTMANN, R.W. et al.: J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2008; **18**: 54-69
- 16 KLEIN, D.J. et al.: Am. J. Psychiatry 2006; **163**: 2072-9

NOCHMALS: B-VITAMINE ZUR REDUKTION KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN?

Nach epidemiologischen Daten besteht ein Zusammenhang zwischen Homozysteinspiegeln und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.¹ Genetisch oder durch Vitaminmangel bedingte milde bis moderate Hyperhomozysteinämie soll bei 5% bis 7% der Bevölkerung vorkommen und zu früher Atherosklerose führen.¹ Mit der Einnahme von Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂ existiert eine einfache und kostengünstige Möglichkeit, den Homozysteinspiegel zu senken. Allerdings bleibt dieses Vorgehen in mehreren großen Interventionsstudien^{2,3} mit Risikopatienten* ohne nachweisbaren Einfluss auf Herzinfarkt- oder Insultrate. Der in HOPE-2** (a-t 2006; **37**: 51-2) isoliert für Schlaganfälle errechnete Nutzen wird von den Autoren selbst als zufallsbedingt gedeutet.⁴ Eine 2006 veröffentlichte Metaanalyse⁵, in der Daten aus 12 Studien mit knapp 17.000 Patienten ausgewertet wurden, zeigt keinen Nutzen einer Folsäurebehandlung für kardiovaskuläre Komplikationen insgesamt (relatives Risiko [RR] 0,95; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,88-1,01) sowie für jeden einzelnen Endpunkt (Herzinfarkt, Schlaganfall, Gesamtmortalität).

Um so erstaunlicher ist, dass 2007 eine weitere Metaanalyse⁶ bei gezielter Auswertung der Insultrate zu einem positiven Ergebnis kommt. Demnach sinkt das relative Risiko für einen Schlaganfall durch Folsäurebehandlung um 18% (RR 0,82; 95% CI 0,68-1,0; p = 0,045). Zusätzliche Sensitivitätsanalysen, in denen eine Abhängigkeit des Nutzens von Zeitdauer und Dosis abgeleitet wird, sollen die Validität der Ergebnisse stärken.

Sieben der acht in dieser Metaanalyse ausgewerteten Studien wurden bereits in der älteren systematischen Übersicht analysiert, in der sich für die Insultrate kein signifikantes Ergebnis ergibt (RR 0,86; 95% CI 0,71-1,04).⁵ Die neue Metaanalyse erweitert die Auswertung um eine chinesische Arbeit aus dem Jahr 1996.⁷ Diese prüft jedoch nicht den Einfluss von Folsäure auf das kardiovaskuläre Risiko, sondern eine komplexe Substitution mit 12 Vitaminen und 13 Mineralstoffen zur Senkung des Krebsrisikos in einer chinesischen Provinz mit ausgeprägter Mangelernährung. Insulte werden nicht als prädefinierte Ereignisse erfasst. Analysiert werden lediglich Todesfälle, die nach Ansicht der betreuenden Hausärzte auf einen Schlaganfall zurückzuführen sind. Die Studie, die entscheidend zu dem positiven Gesamtergebnis beiträgt, blieb daher zu Recht in der älteren Metaanalyse unberücksichtigt. Hinzu kommt, dass drei der in beiden Metaanalysen einbezogenen Studien mit dialysepflichtigen Patienten durchgeführt wurden und eine Übertragbarkeit des vermeintlich positiven Ergebnisses daher nicht möglich ist.

Unsere Skepsis wird durch eine aktuelle Veröffentlichung⁸ gestützt. 5.442 Frauen mit manifester Gefäßerkrankung oder drei Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit nehmen randomisiert und verblindet durchschnittlich 7,3 Jahre lang täglich 2,5 mg Folsäure, 50 mg Vitamin B₆ und 1 mg B₁₂ oder Placebo ein. Die Behandlung hat keinen Einfluss auf die Gesamtzahl kardiovaskulärer Ereignisse (Kombination aus Herzinfarkt, Insult, koronarer Revaskularisation oder kardiovaskulärem Todesfall; RR 1,03; 95% CI 0,9-1,19). Numerisch nimmt die Zahl der Insulte unter der Behandlung sogar leicht zu (RR 1,14; 95% CI 0,82-1,57).

Die Gesamtheit der vorliegenden Evidenz spricht daher gegen einen klinischen Nutzen von Vitaminen zur Senkung des Homozysteinspiegels. Argumente, dass die Therapieeffekte in klinischen Studien verwischt werden, da in einem Teil der Länder, in denen Patienten rekrutiert wurden, Getreidesorten mit Folsäure supplementiert werden, erscheinen spekulativ. Derzeit gibt es weder für das Screening auf erhöhten Homozysteinspiegel noch für die langjährige Einnahme von Vitaminen zur kardiovaskulären Prävention eine Begründung.

* Als Risiko wird in diesen Arbeiten die kardiale Gefährdung gewertet; Homozysteinspiegel spielen bei Studieneinschluss keine Rolle.

** HOPE-2 = Heart Outcomes Prevention Evaluation

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Metformin: GLUCOPHAGE (A, CH)

Risperidon: RISPERDAL (A, CH)

Quetiapin: SEROQUEL (A, CH)