

Medikamentöse Therapie der Schizophrenie

Katja Cattapan-Ludewig^{a, b}, Stephanie Krebs^a, Hanspeter Kunz^c, René Bridler^a

^a Sanatorium Kilchberg AG, Kilchberg

^b Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Bern

^c Praxisgemeinschaft «Breiten», Affoltern am Albis

Quintessenz

- Die Therapie der Schizophrenie umfasst medikamentöse und nicht-medikamentöse Aspekte.
- Antipsychotika sind wirksame Medikamente in der Akutbehandlung (insbesondere bei frühzeitigem Beginn) und Rezidivprophylaxe von Symptomen einer Schizophrenie. Viele Patienten leiden jedoch unter ihren unerwünschten Wirkungen.
- Unterschieden werden Antipsychotika der ersten («Typika») und der zweiten Generation («Atypika»), in den Leitlinien werden letztere als Mittel der ersten Wahl beschrieben.
- Nach klinischer Erfahrung gibt es ein unterschiedliches Wirkspektrum der einzelnen antipsychotischen Substanzen, bezüglich klarer Leitlinien für eine differenzierte, den Symptomclustern zugeordnete antipsychotische Therapie fehlen jedoch ausreichende wissenschaftlichen Evidenzen, aufgrund von Metaanalysen können jedoch den einzelnen Substanzen einige typische Charakteristika zugeordnet werden.



Katja Cattapan-Ludewig

Katja Cattapan-Ludewig ist im Advisory Board «Langzeitbehandlung Schizophrenie» der Firma Janssen-Cilag AG. René Bridler ist im Advisory Board der Firma Eli Lilly und im Spitaldirektoren-Advisory Board der Firma Pfizer. Stephanie Krebs ist im «Psychopharmacology Expert Board» der Firma Eli Lilly.

Einführung

Die Einführung der Antipsychotika Anfang der fünfziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts und zwanzig Jahre später der klinische Einsatz von Clozapin waren zwei Meilensteine in der Behandlung der schizophrenen Erkrankungen. Durch diese Medikamente stehen Patienten mit Schizophrenie Medikamente zur Verfügung, die die Symptome ihrer Erkrankung wirksam beeinflussen und den klinische Verlauf deutlich verbessern können. Antipsychotika haben im Plazebovergleich eine hohe Effektstärke, was bei anderen psychiatrischen Erkrankungen und den entsprechenden Psychopharmaka, z.B. dem Einsatz von Antidepressiva zur Behandlung von Depressionen, nicht im gleichen Ausmass gegeben ist. Im Vergleich zu anderen Fachdisziplinen kann der Beginn der Antipsychotika-Ära mit der Einführung der Antibiotika verglichen werden. Antipsychotika sind bis heute die Hauptpfeiler in der Therapie schizophrener Erkrankungen. Dennoch sind sie bei den Patienten, denen diese Medikamente verschrieben werden, nicht unumstritten. Viele leiden an den für sie mitunter schwer zu tolerierenden unerwünschten Wirkungen, so dass bei den Antipsychotika die Medikamentenadhärenz besonders niedrig ist.

Hauptteil

Die Behandlung der Schizophrenie

Schizophrene Erkrankungen nehmen häufig einen episodischen Verlauf. Ziel in der Akutphase ist es, die für die Patienten und ihre Umgebung häufig sehr belastende Symptomatik rasch zu reduzieren und selbst- oder fremdgefährdendes Handeln zu verhindern. Mit Hilfe der zu Verfügung stehenden Medikamente gelingt dies oft innerhalb von Tagen bis Wochen. Im Rahmen der Psychose sind sich die Betroffenen ihrer Krankheit nicht immer bewusst und lehnen teilweise die Behandlung ab. Ein Teil der Patienten wird gegen ihren Willen behandelt, was für sie und ihre Angehörigen eine grosse Belastung darstellt. Allerdings wird gerade in diesen Notfällen versucht, durch gezielte Interventionen und möglichst orale Einnahme die Situation erträglicher zu gestalten, auch um die Bereitschaft zur weiteren Behandlung nicht zu gefährden.

An die Akutphase schliesst sich die Phase der Konsolidierung an, gefolgt von der stabilen Phase, in welcher zum Schutz vor neuen Krankheitsepisoden eine medikamentöse Rezidivprophylaxe durchgeführt werden sollte. Neben der Medikation sind psychosoziale Ansätze für eine erfolgreiche Therapie mit möglichst hoher Lebensqualität von grosser Bedeutung. In diesem Artikel kann darauf leider nicht näher eingegangen werden.

Grundlage für eine erfolgreiche Behandlung von Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt sind, sind das gemeinsame Erarbeiten eines Konzepts der Störung und deren Behandlung, der Einbezug von Familienangehörigen und Bezugspersonen sowie eine vertrauensvolle therapeutische Beziehung. Da das vorzeitige Absetzen der Medikation jeweils mit einem erheblichen Rückfallrisiko verbunden ist, sind Massnahmen zur Verbesserung der Therapieadhärenz von grosser Bedeutung. Beim Auftreten von psychotischen Symptomen – bei der Erstmanifestation wie auch bei einem Rezidiv – ist eine schnelle und unkomplizierte Verfügbarkeit von therapeutischer Hilfe wichtig. Hierfür bieten gemeinsam erarbeitete Krisenpläne mit individuellen Frühwarnsymptomen und einfachen Behandlungsschritten eine grosse Unterstützung.

Antipsychotika der ersten und zweiten Generation

Die medikamentöse Therapie der schizophrenen Erkrankungen – Schizophrenien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, daher der Gebrauch des Plurals – stützt sich vorwiegend auf Antipsychotika. Ihre Hauptwirkung entfalten sie über eine Dämpfung der dopaminergen Überaktivität im ZNS. Im deutschen

Sprachgebiet wird als Synonym zu Antipsychotika häufig noch der historisch geprägte der Begriff «Neuroleptika» gebraucht; in der internationalen Literatur hat sich jedoch «Antipsychotika» durchgesetzt. Antipsychotika können nach ihrer chemischen Struktur, ihrer Wirkpotenz oder ihren sogenannten atypischen Eigenschaften unterschieden werden. Klinisch gebräuchlich ist vor allem die Unterscheidung zwischen Antipsychotika der ersten

Metaanalysen konnten keinen konsistenten Unterschied zwischen Antipsychotika der ersten und zweiten Generation finden

niger extrapyramidal-motorische und kognitive Nebenwirkungen und verfügen über ein breiteres Wirkungsspektrum, welches neben Positivsymptomen (z.B. Wahn, Halluzinationen) auch Negativsymptome (z.B. Rückzug, Desinteresse, Affektverflachung) und kognitive Defizite mit einschliesst.

In der Gruppe der ersten Generation wird eine Unterteilung vorgenommen in hochpotente (gute antipsychotische Wirkung, niedrige Sedierung), mittelpotente (gute antipsychotische Wirkung, mässige Sedierung) und niedrigpotente (geringe antipsychotische Wirkung, ausgeprägte Sedierung) Antipsychotika. Auf die niedrigpotenten Antipsychotika wird in diesem Artikel nicht weiter eingegangen, da sie bei der Behandlung der Schizophrenien wenig Bedeutung haben.

Auswahl des Antipsychotikums

Einige grosse Metaanalysen konnten – im Gegensatz zur geltenden Lehrmeinung – keinen konsistenten Unterschied zwischen Antipsychotika der ersten und zweiten Generation finden. Die Antipsychotika der zweiten Generation gelten in den aktuellen Guidelines und Lehrbüchern weiterhin als Mittel der Wahl für die Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe bei schizophrenen Störungen, dies vor allem wegen ihres niedrigeren Risikos für extrapyramidale Symptome (EPS: Akathisie, Parkinsonsyndrom, Dystonie, Früh- und Spätdyskinesien). In der Schweiz kommen Antipsychotika der ersten Generation für die Behandlung schizophrener Erkrankungen daher nur selten zum Einsatz. Von klinischer Bedeutung ist in der Akutbehandlung vor allem noch Haloperidol, da es zwar ein hohes EPS-Risiko aufweist, aber auch einsetzbar ist bei Schwangerschaften, Intoxikationen und Delirien sowie somatischer Komorbidität. Im Vergleich zu den Antipsychotika der ersten Generation erzielen – mit Blick auf Positiv- und Negativsymptome – insbesondere Clozapin, Olanzapin, Amisulprid und Risperidon eine gute Wirksamkeit. Paliperidon ist der aktive Hauptmetabolit von Risperidon und hat bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen ein ähnliches Spektrum wie Risperidon. Eine Studie, welche Risperidon gegen Paliperidon vergleicht, liegt bisher allerdings nicht vor. Ein Vorteil könnte in der einfacher anzuwendenden Depotform von Paliperidon (Xeplion®) bestehen.

Die Datenlage zu den einzelnen Antipsychotika ist sehr unterschiedlich und die Studien sind häufig schlecht

miteinander vergleichbar. Bezüglich Wirksamkeit herausstechend ist allerdings die Substanz Clozapin, speziell bei zuvor aufgetretener Therapieresistenz und bei Betroffenen, welche im Rahmen der Erkrankung wiederholt suizidal wurden. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (v.a. Agranulozytose) darf Clozapin jedoch nur eingesetzt werden, wenn mindestens zwei korrekt durchgeführte vorherige Behandlungsversuche mit anderen Antipsychotika erfolglos waren oder aufgrund von EPS abgebrochen werden mussten. Zur Erstbehandlung zugelassen ist die Substanz hingegen bei Parkinsonpatienten, die eine Psychose entwickeln. Clozapin hat ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms.

Auch die vorübergehend vom Markt genommene Substanz Sertindol zeigt eine gute Wirksamkeit; aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken darf dieses Medikament ebenfalls nur eingesetzt werden, falls der Therapieversuch mit mindestens einem anderen Antipsychotikum scheiterte, zudem sind EKG-Kontrollen obligatorisch vorgeschrieben.

Antipsychotika unterscheiden sich untereinander sowohl in ihrer Wirkung als auch bezüglich ihrer unerwünschten Wirkungen, ausserdem in ihrer Darreichungsform. Während Substanzen der ersten Generation vor allem unerwünschte Wirkungen im Bereich der Motorik (EPS) mit sich bringen und häufig zu Prolaktinerhöhungen führen, stellen metabolische Risiken (Blutzuckererhöhung, Dyslipidämie und Gewichtszunahme) das Hauptproblem bei den Antipsychotika der zweiten Generation dar. Ein geringeres metabolisches Risiko zeigen die relativ neuen Substanzen Aripiprazol, Sertindol und Ziprasidon; letzteres ist in der Schweiz allerdings nicht zugelassen.

Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt sind, zeigen unterschiedliche Symptomprofile, Beeinträchtigungen und Verlaufsformen. Üblicherweise werden Positiv- und Negativsymptome (s. oben) unterschieden. Für die soziale Funktionsfähigkeit (Ausbildung, Beruf, Partnerschaft, Wohnen, Freizeit) ist zudem die kognitive Leistungsfähigkeit von Bedeutung. Aufgrund der kaum miteinander vergleichbaren Studien ist es bis heute nicht möglich, eine differenzierte Antipsychotikatherapie nach EBM-Kriterien zu formulieren. Während Antipsychotika der zweiten Generation Positivsymptome in vergleichbarer Weise wie die Substanzen der

ersten Generation beeinflussen, scheinen sie bezüglich der Negativsymptome einen leichten Vorteil aufzuweisen. Dies gilt speziell für Clozapin. Hinweise für eine Überlegenheit der Antipsychotika der zweiten Generation gibt es auch hinsichtlich der Abschwächung kognitiver Störungen. Allerdings können Einbussen der kognitiven Leistungsfähigkeit auch medikamentöse Ursachen zugrunde liegen, insbesondere durch Benzodiazepine oder Anticholinergika (z.B. Biperiden). Jeder Antipsychotika verordnende Arzt hat aufgrund seiner Erfahrungen Vorstellungen über deren Wirkungsspektrum, wenige sind davon jedoch durch Studien belegt.

Antipsychotika unterscheiden sich untereinander sowohl in ihrer Wirkung als auch bezüglich ihrer unerwünschten Wirkungen, ausserdem in ihrer Darreichungsform. Während Substanzen der ersten Generation vor allem unerwünschte Wirkungen im Bereich der Motorik (EPS) mit sich bringen und häufig zu Prolaktinerhöhungen führen, stellen metabolische Risiken (Blutzuckererhöhung, Dyslipidämie und Gewichtszunahme) das Hauptproblem bei den Antipsychotika der zweiten Generation dar. Ein geringeres metabolisches Risiko zeigen die relativ neuen Substanzen Aripiprazol, Sertindol und Ziprasidon; letzteres ist in der Schweiz allerdings nicht zugelassen.

Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt sind, zeigen unterschiedliche Symptomprofile, Beeinträchtigungen und Verlaufsformen. Üblicherweise werden Positiv- und Negativsymptome (s. oben) unterschieden. Für die soziale Funktionsfähigkeit (Ausbildung, Beruf, Partnerschaft, Wohnen, Freizeit) ist zudem die kognitive Leistungsfähigkeit von Bedeutung. Aufgrund der kaum miteinander vergleichbaren Studien ist es bis heute nicht möglich, eine differenzierte Antipsychotikatherapie nach EBM-Kriterien zu formulieren. Während Antipsychotika der zweiten Generation Positivsymptome in vergleichbarer Weise wie die Substanzen der


ersten Generation beeinflussen, scheinen sie bezüglich der Negativsymptome einen leichten Vorteil aufzuweisen. Dies gilt speziell für Clozapin. Hinweise für eine Überlegenheit der Antipsychotika der zweiten Generation gibt es auch hinsichtlich der Abschwächung kognitiver Störungen. Allerdings können Einbussen der kognitiven Leistungsfähigkeit auch medikamentöse Ursachen zugrunde liegen, insbesondere durch Benzodiazepine oder Anticholinergika (z.B. Biperiden). Jeder Antipsychotika verordnende Arzt hat aufgrund seiner Erfahrungen Vorstellungen über deren Wirkungsspektrum, wenige sind davon jedoch durch Studien belegt.

Ziel für die Langzeitbehandlung sollte die Behandlung mit nur einem Antipsychotikum sein

Tabelle 1. In der Schweiz zugelassene Antipsychotika.

Wirkstoff	Präparat	FGA	SGA	Charakteristika	Oral	Paren- teral akut	Paren- teral Depot	Kosten der Tagesdosis
Chlorpromazin	Chlorazin®	X		EPS		X	—	(nur i.m.-Ampullen zur Akutbehandlung verfügbar)
Clotiapin	Entumin®	X		EPS	X	—	—	20–160 mg: –.25 bis 2.– CHF
Sulpirid	Dogmatil®	X		EPS	X	—	—	400–1600 mg: 1.50–5.90 CHF
Flupentixol	Fluanxol®, -Depot	X		EPS	X	—	X	Oral 5–20 mg: –.95–3.75 CHF; Depot: 10%, 50–400 mg alle 4 Wochen: –.90–3.20 CHF
Fluphenazin	Dapotum® D	X		EPS	—	—	X	Depot: 12,5–100 mg alle 3 (2–4) Wochen: –.85–3.40 CHF
Haloperidol	Haldol®, -decanoas	X		EPS	X	X	X	Oral: 3–60 mg: –.40–5.– CHF; Depot: 25–150 mg* alle 4 Wochen: –.70–1.95 CHF
Perphenazin	Trilafon®	X			X	—	—	12–24 mg: –.80 bis 1.– CHF
Zuclopenthixol	Clopixol®, -Acutard®, -Depot	X		EPS	X	X	X	20–40 mg: 1.05–2.10 CHF; Depot: 200–400 mg alle 3 (2–4) Wochen: –.70–1.30 CHF
Amisulprid	Solian®, Amisulprid (diverse Generika)		X	Prolaktinerhöhungen, geringe metabolische Risiken	X	—	—	400–800 mg*: 3.80–7.60 CHF; Generikum: 2.90–5.80 CHF
Aripiprazol	Abilify®		X	Günstiges NW-Profil Schlaflosigkeit, Akathisie	X	X	—	10–30 mg: 7.80–15.10 CHF
Clozapin	Leponex®, Clopin® eco (Generikum)		X	Breites Wirkspektrum, antisuizidal, whs. höchste Wirksamkeit unter den Antipsychotika, Risiko für Agranulo- zytose und metabolisches Syndrom, Sedation	X	—	—	100–600 mg*: 1.40–8.20; Generi- kum: 1.10–6.40 CHF
Olanzapin	Zyprexa®, -Velotab		X	Breites Wirkspektrum, Risiko für metabolisches Syndrom, Sedation	X	X	—	5–20 mg: 4.85–16.20 CHF
Paliperidon	Invega®, Xelplion® (Depot)		X	Whs. vergleichbar mit Risperidon	X		X	3–12 mg: 7.60–15.20 CHF; Depot: 25–150 mg alle 4 Wochen: 9.40–31.30 CHF
Quetiapin	Seroquel®, -XR®		X	Wenig konsistente Daten zur Schizo- phrenie, Sedation und Gewichts- zunahme, geringes EPS-Risiko	X	—	—	Seroquel® 150–750 mg: 3.50–16.25 CHF; Seroquel XR® 400–800 mg: 9.10–18.20 CHF
Risperidon	Risperdal®, -Consta® (Depot), Risperidon (diverse Generika)		X	Breites Wirkspektrum, Gewichtszunahme	X		X	2–6 mg*: 1.90–5.– CHF; Depot: 25–50 mg alle 2 Wochen: 15.70–25.80 CHF; Generikum oral: –.60–1.40 CHF
Sertindol	Serdolect®		X	Kardiale Nebenwirkungen	X	—	—	12–20 mg: 6.50–9.70 CHF

Aufgeführt sind die im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® 2011 aufgeführten Antipsychotika der ersten (FGA) und zweiten (SGA) Generation; ausgenommen sind niedrigpotente Substanzen der ersten Generation. Um einen ungefähren Anhalt über die Behandlungskosten zu haben, wurden die durchschnittlichen Kosten für die orale Medikation und die Depotform pro Tagesdosis ermittelt. Für die Berechnung wurden die Preise der Online-Version des Arzneimittel-Kompendiums (www.documed.ch; Stand 17.11.2011) entnommen, es wurden jeweils Kosten für die grösste Packungsdosis berücksichtigt und die Angaben aus dem Kompendium für die empfohlene Erhaltungsdosis gemacht wurden, wurde diese aus Lehrbüchern übernommen und mit einem * versehen. Die Kosten für besondere Darreichungsformen wie Schmelztabletten, Tropfen u.a. werden in der Tabelle nicht angegeben. Falls Generika in der Schweiz erhältlich sind, wurden die Kosten für das Originalpräparat und für das preiswerteste Generikum aufgelistet.

In Tabelle 1  findet sich eine Aufstellung der in der Schweiz zugelassenen Antipsychotika mit einigen ausgewählten Charakteristika zu Wirkung und Nebenwirkungen, welche im Rahmen von Metaanalysen beschrieben wurden. Aufgeführt sind zudem die Kosten für eine Tagesdosis.

Bei der Auswahl eines Antipsychotikums kann man sich an folgenden Leitfragen orientieren:

- Früheres Ansprechen auf ein bestimmtes Antipsychotikum;
- Patientenpräferenz;
- Wirkspektrum (auf Positivsymptome, Negativsymptome und kognitive Leistungen);
- Wunsch nach Sedation (vor allem zur Nacht oder bei Agitiertheit);
- Darreichungsform parenteral (Akut oder Depot);
- Unerwünschte Wirkungen, insbesondere Abwägen der Risiken für ein metabolisches Syndrom, EPS und QTc-Zeit im EKG;
- Akzeptanz des Patienten für regelmässige Blutbild- (Clozapin) oder EKG-Kontrollen (Sertindol);
- Kosten;
- Mögliche Interaktionen mit anderen Psychopharmaka (besonders geeignet: Amisulprid);
- Morbus Parkinson (cave Antipsychotika der ersten Generation);
- Bekannte Epilepsie (cave einige Antipsychotika der ersten Generation, z.B. Chlorpromazin, ausserdem: Clozapin, Olanzapin, Quetiapin).

Neben der oralen Medikation gibt es einige Antipsychotika in parenteraler Darreichungsform (siehe Tabelle). Akut wirksame Antipsychotika können in einer akuten Notfallsituation intramuskulär injiziert werden. Depot-Antipsychotika sind für die Langzeitbehandlung geeignet

Die häufigste Ursache für psychotische Rezidive ist das Absetzen der antipsychotischen Medikation

und haben ihren Einsatz in der langfristigen Rückfallprophylaxe. In der Schweiz werden weniger als 10% der Patienten mit einem Depot-Antipsychotikum behandelt, diese wird oft erst nach etlichen Rezidiven, besonders bei unzuverlässiger Medikamenteneinnahme, in Erwägung gezogen. Aufgrund der Tatsache, dass bei der Schizophrenie mit zunehmender Anzahl Schüben das Risiko für dauerhafte Leistungseinbussen und schlechteres Ansprechen auf die medikamentöse und nichtmedikamentöse Behandlung steigt und dass inzwischen auch Atypika als Depotform zur Verfügung stehen, sollte diese Darreichungsform häufiger erwogen und mit dem Betroffenen besprochen werden. Die beiden Depot-Atypika dürfen im Übrigen in den M. Deltoideus injiziert werden, was die unangenehmere ventrogluteale Injektion entbehrlich macht.

Kombinationstherapie

Im klinische Alltag häufig, in den Studien jedoch kaum untersucht, ist die Kombination verschiedener Antipsychotika. Ziel für die Langzeitbehandlung sollte wenn möglich die Behandlung mit nur einem Antipsychotikum sein, vor allem wegen ansonsten schwer einschätzbarer Neben- und Wechselwirkungen. Zudem verringert

sich mit jedem zusätzlichem Medikament die Medikamentenadhärenz. Bei Nichtansprechen auf ein Antipsychotikum der ersten Generation kann die Zugabe eines Antipsychotikums der zweiten Generation (in niedriger Dosierung) eine Verbesserung der klinischen Wirkung zeigen. Fallserien mit Risperidon, Olanzapin und Quetiapin beschreiben diesen Effekt.

Umgekehrt kann auch die Hinzugabe kleiner Dosen eines Präparates der ersten Generation einen additiven Effekt erzielen in Kombination mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation.

Die Wirkung von Clozapin kann verstärkt werden durch die Hinzugabe einer niedrigen Dosis von Risperidon (cave kardiale Arrhythmien und Agranulozytose), Amisulprid oder Aripiprazol.

Zur Kombination von zwei Antipsychotika der zweiten Generation liegen kaum Daten vor. Die Kombination von zwei Antipsychotika der ersten Generation erscheint aufgrund von ähnlichen Wirkmechanismen nicht sinnvoll.

Benzodiazepine können in Kombination mit Antipsychotika Erregung und Anspannung bei akuten Erregungszuständen und aggressivem Verhalten, aber auch bei Ängsten schnell und meist wirksam vermindern. Eine Kombination von Benzodiazepinen mit Clozapin und parenteralem Olanzapin sollte nach Möglichkeit vermieden oder nur mit grosser Vorsicht und unter strikter Beachtung der Warnhinweise eingesetzt werden.

Ein besonderer Subtyp der Schizophrenie ist die Katatonie mit psychomotorischen Symptomen. Benzodiazepine (z.B. hoch dosiert Lorazepam) sind Mittel der ersten Wahl in der Akutbehandlung der katatonen Schizophrenie. Bei Nichtansprechen muss eine Elektrokrampftherapie in Erwägung gezogen werden.

Bei persistierender Negativsymptomatik oder bei anhaltender Depressivität kann die Komedikation mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) eine positive Wirkung zeigen. Hierbei ist insbesondere auf Wechselwirkungen, z.B. über das Cytochrom P450, zu achten. Bei gleichzeitig florider Positivsymptomatik wird diese Kombination jedoch nicht empfohlen.

Stimmungsstabilisatoren können gelegentlich sinnvoll sein, um die Therapie mit Antipsychotika zu ergänzen. Carbamazepin wird als geeignet beschrieben, um maniforme, paranoide und aggressive Symptome zu verbessern (cave Enzyminduktion durch Carbamazepin). Eine positive Wirkung auf Aggressionen wird bei Valproinsäure beschrieben. Die Kombination von Topiramaten und Antipsychotika der zweiten Generation wird v.a. zur Gewichtsreduktion eingesetzt, wobei Topiramat auch destabilisierend wirken kann. Bei therapierefraktärer Schizophrenie wurden vereinzelt Kombinationen von Clozapin mit Memantin bzw. Lamotrigin als wirksam beschrieben.

Behandlungsdauer

Die Dauer der unbehandelten Psychose hat einen negativen Einfluss auf verschiedene Faktoren, wie z.B. Ansprechen auf antipsychotische Medikation, Dauer der Remission, Notwendigkeit einer stationären Behandlung und Suizidrisiko. Bei schizophrenen Patienten mit chronifiziertem Verlauf und starker Negativsymptomatik ist die Wirkungslatenz der Antipsychotika am längs-

ten. Daher sollten Patienten mit Verdacht auf eine Schizophrenie frühzeitig abgeklärt und bei diagnostizierter Erkrankung rasch behandelt werden. Spätestens in den ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn sollte eine Symptomreduktion sichtbar sein, sonst ist eine Medikamentenumstellung in Erwägung zu ziehen. Bei Ansprechen, aber unzureichender Remission, sollte eine Dosiserhöhung diskutiert werden, die gegebenenfalls unter Serumspiegelkontrollen durchgeführt werden kann.

Die häufigste Ursache für psychotische Rezidive ist das Absetzen der antipsychotischen Medikation, daher gelten folgende Empfehlungen für die Medikationsdauer:

- Erste Akutphase: 1 Jahr; bei anhaltenden psychosozialen Belastungen: 2 Jahre;
- Erstes Rezidiv: 2 bis 5 Jahre;
- Mehrmalige Episoden: mindestens 5 Jahre.

Beim Absetzen sollte die antipsychotische Medikation schrittweise und unter ärztlicher Kontrolle reduziert werden, ein Notfallplan sollte vorher erstellt und auch Angehörigen weitergegeben werden.

Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis

Patienten mit Erstmanifestationen einer Schizophrenie werden in der Regel mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation in niedriger Dosierung behandelt.

Patienten mit schizotypen Erkrankungen benötigen meist kein Antipsychotikum; falls dies notwendig ist, wählt man bevorzugt ein Antipsychotikum der zweiten Generation in niedriger Dosierung.

Wahnhaftige Erkrankungen sind medikamentös eher schwer zu behandeln; Erfolge wurden vereinzelt unter Risperidon, aber auch unter SSRI beschrieben.

Akute vorübergehende Psychosen sprechen in der Regel schnell auf die Medikation mit einem Antipsychotikum an, ggf. in Kombination mit einem Benzodiazepin. Patienten mit schizoaffektiven Psychosen haben in derselben Episode sowohl Symptome einer Schizophrenie als auch einer affektiven Störung (Manie und Depression). Zum medikamentösen Einsatz kommen neben Antipsychotika der zweiten Generation vor allem Stimmungs-

stabilisatoren wie Lithium. In der schizodepressiven Episode werden auch Antidepressiva eingesetzt.

Als Sonderform der schizoaffektiven Psychosen gelten die von Leonhard beschriebenen zyklischen Psychosen, welche phasisch verlaufen. Beschrieben wurde eine prophylaktische Wirkung von Lithium; auch Valproinsäure eignet sich gut.

Die psychotische Symptomatik von drogeninduzierten Psychosen ist definitionsgemäss vorübergehend. Auch hier kommen Antipsychotika zum Einsatz.

Ausblick

Während die meisten Antipsychotika zwar über ein breites Wirkspektrum verfügen, sind die unerwünschten Wirkungen für zahlreiche Patienten schwer tolerabel und führen ihrerseits zu medizinischen Komorbiditäten. Neben dem Wunsch nach Entwicklung von Antipsychotika mit weniger gravierenden unerwünschten Wirkungen sind einige interessante Substanzen in Entwicklung (z.B. nikotinerge Azetylcholin-Rezeptor-Agonisten oder metabotrope Glutamat-Rezeptor-Agonisten), welche speziell die kognitiven Defizite verbessern sollen; dadurch wird auch ein positiver Einfluss auf die soziale Funktionsfähigkeit der Betroffenen erwartet.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Katja Cattapan-Ludewig
Sanatorium Kilchberg AG
Alte Landstrasse 70
CH-8802 Kilchberg
[k.cattapan\[at\]sa-ki.ch](mailto:k.cattapan[at]sa-ki.ch)

Empfohlene Literatur

- Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8nd ed. Heidelberg: Springer; 2011.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Hrsg.). Behandlungsleitlinie Schizophrenie, Reihe: S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1. Heidelberg: Springer; 2006.
- Galletly C. Recent advances in treating cognitive impairment in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;202(1-3):259–73.

CME www.smf-cme.ch

1. Die Antipsychotika der zweiten Generation («Atypika») sind denen der ersten Generation («Typika») in einigen Punkten überlegen. Welche Aussage ist *falsch*?

- A Bessere Wirksamkeit bezüglich Negativsymptomatik.
- B Weniger Frühdyskinesien.
- C Geringeres Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms.
- D Weniger Akathisien.
- E Vorteil bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit.

2. Clozapin hat einen besonderen Stellenwert unter den Antipsychotika, kann aber nur unter bestimmten Auflagen verschrieben werden. Welche der zugeschriebenen Eigenschaften stimmt *nicht*?

- A Clozapin hat eine gute Wirkung sowohl auf Positiv- als auch auf Negativsymptome.
- B Clozapin ist als Antipsychotikum ein Medikament der ersten Wahl bei Morbus Parkinson.
- C Die Kombination von Clozapin mit Benzodiazepinen empfiehlt sich für akute Erregungszustände.
- D Es besteht unter Clozapin die Gefahr einer Agranulozytose (0,7%).
- E Unter Clozapin werden Blutzuckerkontrollen empfohlen.