



Pharmakotherapie der Schizophrenie

Gerd Laux, Soyen/Waldkraiburg/München, und Otto Dietmaier, Aulendorf

Für die Therapie schizophrener Erkrankungen sind seit fast 60 Jahren Antipsychotika/Neuroleptika aufgrund ihrer antipsychotischen Wirkung von zentraler Bedeutung. Die Einteilung kann unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen (chemische Struktur, neuroleptische Potenz, Rezeptorprofil). Heute werden üblicherweise typische (traditionelle, klassische, konventionelle) Antipsychotika der ersten Generation – „First Generation Antipsychotics“ (FGA) – und sogenannte atypische („neuere“) Antipsychotika der zweiten Generation – „Second Generation Antipsychotics“ (SGA) – unterschieden. Hierzu zählen Aripiprazol, Asenapin, Cariprazin, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol und Ziprasidon. Hierbei handelt es sich um keine homogene Gruppe – sowohl neuropharmakologisch (Wirkungsmechanismus) als auch hinsichtlich des klinischen Wirkungsprofils und des Nebenwirkungsspektrums bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede. Neben der Akutmedikation ist eine Langzeitmedikation bzw. Rezidivprophylaxe mit Antipsychotika für die Rehabilitation vieler schizophrener Patienten von grundlegender Bedeutung. In Placebo-kontrollierten Studien trat bei Patienten, die über ein Jahr behandelt wurden, bei etwa 30 % unter Neuroleptika ein Rezidiv auf, unter Placebo bei mehr als 70 %. Für die Langzeitbehandlung bietet sich der Einsatz von Depot-Antipsychotika an, neu entwickelt wurden Langzeit-Depot-Injektionen mit Intervallen von bis zu drei Monaten. Grundsätzlich ist die niedrigstmögliche (wirksame) Dosis zu verwenden. Im Zentrum der Nebenwirkungen (UAW) standen lange Zeit extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen (EPMS). Mit der Einführung von Clozapin und anderen atypischen Antipsychotika der zweiten Generation gewannen andere Nebenwirkungen an Bedeutung. Hierzu zählen metabolische Störungen (Gewichtszunahme, Hyperlipidämie, diabetogene Effekte) und ein erhöhtes Risiko für Mortalität und zerebrovaskuläre Ereignisse bei älteren Patienten mit Demenz. Entsprechende Kontrolluntersuchungen sind erforderlich. Für Clozapin gibt es aufgrund seines Agranulozytose-Risikos Sonderbestimmungen. Immer sollte ein Gesamtbehandlungsplan orientiert an der neuen S3-Praxisleitlinie Schizophrenie der DGPPN aufgestellt werden, der psychologische und milieu-/sozial-therapeutische Maßnahmen einschließt. Standard ist heute auch eine sogenannte Psychoedukation, für Psychopharmaka liegen bewährte Patienten-Ratgeber vor.

Arzneimitteltherapie 2020;38:492–501.

Für die Therapie schizophrener Erkrankungen sind seit fast 60 Jahren aus der Klasse der Psychopharmaka/psychotropen Substanzen Antipsychotika/Neuroleptika aufgrund ihrer antipsychotischen Wirkung von zentraler Bedeutung. Primäre Zielsymptome sind psychotische Plus- und Minussymptome (Wahn, Halluzinationen; Denk- und Ich-Störungen, Antriebsstörungen), daneben können sie bei Psychose-assoziierten Symptomen (Erregung, Hostilität) sowie zur Sedierung (Unruhe, Schlafstörungen) eingesetzt werden [2, 7].

Einteilung

Die Einteilung der Neuroleptika/Antipsychotika kann unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen – zum Beispiel nach ihrer chemischen Struktur oder nach der neuroleptischen Potenz (hoch- versus nieder-potente Substanzen) [14].

Einteilung nach der chemischen Struktur

Gegenwärtig können folgende Gruppen unterschieden werden:

- *Trizyklische Neuroleptika* (Phenothiazine, Thioxanthene und chemisch ähnliche)
- *Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine*
- *Dibenzoepine* (Clozapin, Loxapin, Quetiapin, Olanzapin)
- *Benzamide* (Amisulprid, Sulpirid)
- *Chemisch neuartige Antipsychotika* (Aripiprazol, Cariprazin, Paliperidon, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon)

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nussbaumstraße 9, 83564 Soyen, MVZ Neuropsychiatrie Waldkraiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität, München, E-Mail: ipm@ipm-laux.de

Ltd. Pharm.-Dir. i. R. Dr. rer. nat. Otto Dietmaier, 88326 Aulendorf

Die trizyklischen Neuroleptika zeigen untereinander große strukturchemische Ähnlichkeiten. Die Butyrophenon-„Muttersubstanz“ Haloperidol wurde 1958 von Janssen entwickelt.

Für die praktische Anwendung ist diese Einteilung von wenig Wert, da die chemische Zugehörigkeit einer Substanz nur wenig über ihre klinische Wirkung aussagt.

Einteilung nach der neuroleptischen Potenz

Das Modell der neuroleptischen Potenz beruht auf der Beobachtung, dass traditionelle Neuroleptika extrapyramidale Bewegungseinschränkungen hervorrufen, die sich vor allem in der Feinmotorik erkennen lassen (Handschrift). Die neuroleptische Schwelle ist derjenige Dosisbereich, bei dem die feinmotorischen Veränderungen beginnen. Je weniger Substanzdosis notwendig ist, bis die Neuroleptik einsetzt, desto höher ist die neuroleptische Potenz, das heißt die antipsychotische Wirksamkeit.

Als Bezugssubstanz wurde Chlorpromazin gewählt, dessen neuroleptische Potenz gleich 1 gesetzt wurde (entsprechend einer Dosis von 300 mg). Nach dieser Systematik können Äquivalenzdosen verschiedener Neuroleptika angegeben werden und sogenannte hoch-, mittel- und niederpotente Substanzen unterschieden werden (Tab. 1). Dieses Bezugssystem ist nur ein relativ grobes Muster, da die interindividuelle Ansprechbarkeit auf Neuroleptika eine sehr große Spannbreite aufweist. Nicht richtig einzuordnen in diese Systematik sind Substanzen mit fehlender extrapyramidaler Symptomatik wie Clozapin.

Tabelle 1 gibt eine Einteilung nach chemischen Gruppen und neuroleptischer Potenz wieder.

Einteilung nach dem Rezeptorprofil

Antipsychotika/Neuroleptika entfalten ihre klinische Wirkung über verschiedene Einflüsse auf Neurotransmittersysteme des ZNS. Gegenwärtig am besten untersucht ist die Beeinflussung des Dopamin- und des Serotoninsystems; hier scheinen sich – nach aktuellem Kenntnisstand – die wichtigsten Effekte abzuspüren.

Je nach Angriffsschwerpunkt können verschiedene Gruppen gebildet werden, beispielsweise *D₂-Blocker*, *D₂-5-HT₂-Blocker* etc.

Als neue Subgruppe werden *partielle Dopaminagonisten* (Aripiprazol, Cariprazin, Brexpiprazol) zusammengefasst.

Einteilung in typische und atypische

Antipsychotika/Neuroleptika: FGA und SGA

Im klinischen Bereich hat sich folgende Einteilung durchgesetzt:

- **Typische (traditionelle, klassische, konventionelle) = Antipsychotika der 1. Generation („first-generation antipsychotics“, FGA).** Als typische Neuroleptika gelten die älteren Substanzen, die neben der antipsychotischen Wirkung auch extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS) zeigen. Dabei ist ihre Wirksamkeit vorrangig auf die Plus Symptome begrenzt; eine Beeinflussung von sogenannten Negativ- bzw. Minussymptomen wird ihnen in der Regel nicht zugesprochen. Hierbei handelt es sich um Symptome wie Antriebsverlust, sozialen Rückzug, emotional-affektive und sprachliche Verarmung und Anhedonie, die sich bei vielen schizophrenen Patienten im Laufe der Erkrankung entwickeln.
- **Atypische („neuere“) Antipsychotika/Neuroleptika = Antipsychotika der 2. Generation („second-generation antipsychotics“, SGA).** Zur Abgrenzung von den sogenann-

Tab. 1. Einteilung der Antipsychotika/Neuroleptika nach chemischen Gruppen und neuroleptischer Potenz

Wirkungsstärke/chem. Gruppe	Phenothiazine und Thioxanthene	Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine	Sonstige
Hochpotente Neuroleptika	Flupentixol Fluphenazin Perphenazin	Benperidol Fluspirilen Haloperidol Pimozid	Aripiprazol Cariprazin Olanzapin Paliperidon Risperidon Ziprasidon
Mittelpotente Neuroleptika	Perazin Zuclopenthixol		Amisulprid Clozapin Quetiapin Sulpirid
Niederpotente Neuroleptika	Chlorpromazin Chlorprothixen Levomepromazin Promethazin	Melperon Pipamperon	Prothipendyl

ten klassischen Neuroleptika werden neuere Substanzen als „atypische“ Neuroleptika bezeichnet – ein wenig glücklicher Begriff, deshalb hat sich die Bezeichnung Antipsychotika der 2. Generation („second-generation antipsychotics, SGA) durchgesetzt. Prototyp ist Clozapin. Hierzu zählen Substanzen, die eine antipsychotische Aktivität besitzen, geringe bzw. fehlende extrapyramidal-motorische Beeinflussungen zeigen und eine Wirksamkeit auch gegen Minussymptome nachweisen können. Neurobiochemisch entspricht dies verschiedenen Wirkungsmechanismen, wie einem kombinierten D₂-/5-HT₂-Antagonismus, einer bevorzugten Bindung an D₃- und D₄-Rezeptoren, einer ausgewogenen Relation der Blockade zwischen D₁- und D₂-Rezeptoren und/oder einer bevorzugten Beeinflussung des limbischen Systems.

Zu den SGA zählen:

- Amisulprid (z. B. Solian®)
- Aripiprazol (z. B. Abilify®)
- Asenapin (Sycrest®)
- Cariprazin (z. B. Reagila®)
- Clozapin (z. B. Leponex®)
- Olanzapin (z. B. Zyprexa®)
- Quetiapin (z. B. Seroquel®)
- Risperidon (z. B. Risperdal®)
- Sertindol (Serdolect®)
- Ziprasidon (z. B. Zeldox®)

Merke

Wichtig ist der Hinweis, dass es sich um keine homogene Gruppe von Substanzen handelt – sowohl neuropharmakologisch (Wirkungsmechanismus) als auch hinsichtlich des klinischen Wirkungsprofils und des Nebenwirkungsspektrums bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede.

Pharmakologie und Biochemie

Die komplexen Rezeptorbindungseigenschaften gerade der neueren Antipsychotika machen es schwierig, einen genauen „antipsychotischen“ Wirkungsmechanismus festzulegen (Abb. 1). Neben dem Dopaminrezeptorantagonismus bewirken Antipsychotika in unterschiedlichem Maß auch eine Blockade der Rezeptoren anderer Neurotransmitter wie Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT), Histamin (H) und Acetylcholin (ACh), deren therapeutische Bedeutung zum Teil noch unklar ist. In den letzten Jahren wurden Substanzen entwickelt, die Dopamin- und Serotonin-antagonistisch wirken. Dies basierte auf Befunden, dass eine zentrale Blockade des Serotonin-5-HT₂-Rezeptors das Ausmaß extrapyramidal-motorischer Effekte vermindern und eine Verbesserung der schizophrenen Minussymptomatik

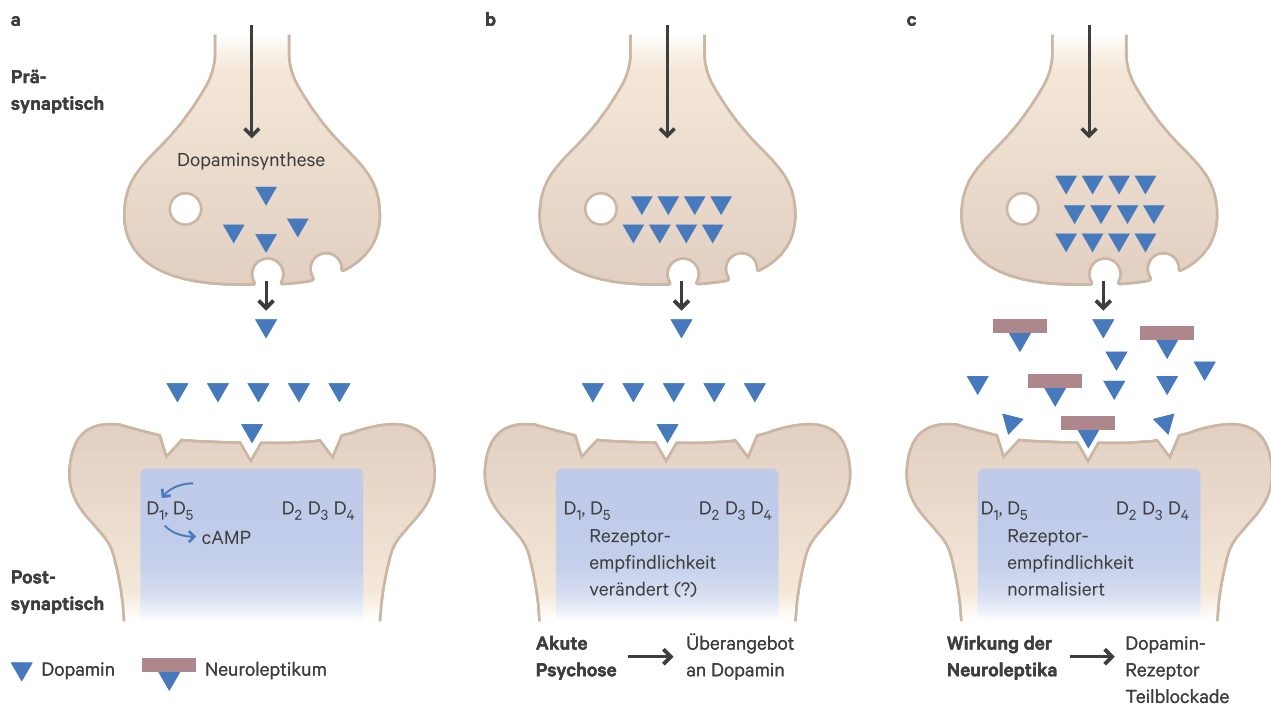


Abb. 1. Schematische Darstellung einer dopaminergen Synapse und Angriffspunkte von Antipsychotika/Neuroleptika [14]

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

bewirken könnte. Die klinischen Erfahrungen zeigen, dass 5-HT₂-antagonisierende Effekte im Hinblick auf das Auftreten von EPMS tatsächlich Vorteile bringen und einen wichtigen Teilaspekt für atypische Eigenschaften darstellen.

Tabelle 2 gibt Rezeptorbindungsaffinitäten der Antipsychotika/Neuroleptika wieder.

Eine Hypothese besagt, dass die niedrige D₂-Rezeptor-Affinität und die damit in Beziehung stehenden geringeren dopaminergen Nebenwirkungen von Clozapin und Quetiapin durch deren rasche Dissoziation vom D₂-Rezeptor bedingt seien (sog. „Loose-binding/fast off“-Theorie).

Das Modell des *partiellen D₂-Agonismus* wurde vor allem mit der Einführung der atypischen Substanz Aripiprazol propagiert. Dieses Atypikum ist kein vollständiger Antagonist an D₂-Rezeptoren, sondern ein partieller Agonist. Er besitzt daher keine 100%ige intrinsische Aktivität wie der volle Agonist Dopamin und verhält sich in Anwesenheit eines vollen Agonisten (hier Dopamin) eher wie ein Antagonist. In Abwesenheit anderer Agonisten wirkt Aripiprazol wie ein schwacher Agonist. Dies erklärt, dass trotz hoher D₂-Rezeptor-Besetzung keine oder nur geringe EPMS berichtet werden, da selbst bei 95%iger striataler D₂-Rezeptor-Besetzung immer noch eine mäßige Stimulation dieser Rezeptoren wegen des partiellen Agonismus stattfindet. Weitere neue partielle Dopaminagonisten sind Cariprazin und Brexpiprazol.

Tab. 2. Rezeptorbindungsaffinitäten von Antipsychotika

	D ₁	D ₂	5-HT ₂	α ₁	M/ACh	H
Erste Generation (FGA/konventionelle Substanzen)						
Benperidol	-	+++	+	+	-	-
Chlorpromazin	+	++	++	+++	++	++
Chlorprothixen	+	+	++	+	+	+++
Flupentixol	++	+++	++	+	-	-
Fluphenazin	++	+++	++	+	-	++
Haloperidol	+	+++	-	+	-	-
Levomepromazin	-	+	+	++	++	++
Melperon	-	+	++	+	-	+
Perazin	-	++	++	++	+	+++
Perphenazin	+	+++	++	++	-	++
Pimozid	-	+++	++	-	-	-
Pipamperon	-	+	++	+	-	-
Thioridazin	+	++	++	+++	+++	+
Zuclopenthixol	++	+++	+	++	++	++
Zweite Generation (SGA/Atypika)						
D₂-Antagonisten						
Amisulprid (sowie D ₃)	-	++	-	-	-	-
Sulpirid (sowie D ₃)	-	+	-	-	-	-
D₂-5-HT₂-α₁-Antagonisten						
Asenapin	+	+	++	+	-	+
Paliperidon	-	+++	+++	++	-	+
Risperidon	-	+++	+++	++	-	+
Sertindol	++	+++	+++	++	-	-
Multirezeptorantagonisten						
Clozapin	++	+	+++	+	+++	+++
Olanzapin	++	+++	+++	+	++	++
Quetiapin	+	+	+	+	-	++
Ziprasidon	+	++	+++	+	-	+
Partielle Dopaminagonisten						
Aripiprazol	-	+++ ¹	+++ ²	+	-	+
Cariprazin	-	+++ ³	++ ²	+	-	++

5-HT: Serotoninrezeptoren; α: α-Adrenozeptoren; D: Dopaminrezeptoren; H: Histaminrezeptoren; M/ACh: muscarinische Acetylcholinrezeptoren

¹ Zusätzlich Partialagonist an D₂-Rezeptoren

² Zusätzlich Partialagonist an 5-HT_{1A}-Rezeptoren

³ Zusätzlich Partialagonist an D₂- und D₃-Rezeptoren

Pharmakokinetik

Antipsychotika werden nach oraler Applikation in der Regel fast vollständig im Darm resorbiert; die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Metabolisierung in der Leber und nur in geringem Maß in unveränderter Form über die Nieren. Bei einigen Substanzen ist die orale Bioverfügbarkeit aufgrund eines hohen First-Pass-Effekts eingeschränkt und liegt zum Teil unter 50 %.

Tab. 3. Für TDM (therapeutisches Drug-Monitoring) empfohlene Antipsychotika und ihre therapeutischen Referenzbereiche [9]

Substanz	Therapeutischer Referenzbereich [ng/ml]	Empfehlungsgrad
Amisulprid	100–320	1
Aripiprazol plus Metabolit	150–500	2
Clozapin	350–600	1
Flupentixol	0,5–5	2
Haloperidol	1–10	1
Olanzapin	20–80	1
Paliperidon	20–60	2
Quetiapin	100–500	2
Risperidon plus Metabolit	20–60	2
Ziprasidon	50–200	2

Grad 1: TDM dringend empfohlen; Grad 2: TDM empfohlen

Einige hochpotente Antipsychotika aus der Gruppe der FGA und SGA liegen auch als *Depot-Injektionen* vor. Hierbei handelt es sich um galenisch veränderte Formen der oralen Antipsychotika. Die Lösungen werden intramuskulär (i. m.) verabreicht und setzen die Wirkstoffe verlangsamt aus ihren Depotformulierungen frei (u. a. Spaltung von Esterverbindungen in öligen Lösungen, Freisetzung aus Salzen bzw. aus sog. „microspheres“ oder aus rekristallisiertem Lyophilisat).

Je nach Freisetzungshalbwertszeit werden die unterschiedlichen Injektionsintervalle festgelegt. Einzelheiten zum Einsatz von Depot-Neuroleptika/Antipsychotika finden sich bei [1, 14].

Bisher vorliegende Studien über die Beziehungen zwischen Plasmaspiegel und therapeutischer Wirksamkeit zeigen recht unterschiedliche Resultate. Der Nutzen von therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) ist für klassische Antipsychotika/Neuroleptika wie Haloperidol, Perphenazin und Fluphenazin nachgewiesen, aber auch für die atypischen Antipsychotika Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin. Insbesondere das TDM von Clozapin, einer Substanz mit relativ geringer therapeutischer Breite, ist etabliert und trägt zur Optimierung der Therapie bei. Tabelle 3 nennt die Substanzen mit ihren therapeutischen Referenzbereichen, bei denen laut aktueller AGNP-Konsensusleitlinie ein TDM empfohlen wird [9, 10].

Klinische Anwendung

Primäre Zielsymptome von Antipsychotika (Tab. 4) sind psychotische Plus- und Minus-Symptome, daneben werden sie bei Psychose-assoziierten Symptomen (Erregung, Hostilität) sowie (vor allem schwach potente Neuroleptika) zur Sedierung eingesetzt [3, 6, 18].

Zugelassene Indikationen sind schizophrene Psychosen und Manien.

Die Wirksamkeit der Antipsychotika/Neuroleptika in der Therapie schizophrener Erkrankungen ist durch zahlreiche Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien gut belegt. Die Responderrate während einer 6-wöchigen Akutbehandlung liegt bei Ersterkrankung bei 50 bis 80 % [3, 11, 20, 24]. SGA zeigten in einer Metaanalyse bezüglich Minussymptomatik und Abbruchrate Vorteile gegenüber FGA [23]. Das Rückfallrisiko liegt bei Schizophrenie ohne Pharmakotherapie bei über 90 % [4–6, 8]. Das Rezidivrisiko kann durch die Pharmakotherapie um etwa zwei Drittel verringert werden (NNT etwa 4), RCTs und Metaanalysen belegen die rezidivprophylaktische Wirksamkeit [12, 16]. Die Rückfallraten binnen zwei Jahren liegen unter neuroleptischer Dauertherapie bei etwa 10 bis 20 %, unter Placebo bei 50 bis 80 %. Bei chronisch erkrankten Patienten zeigten Metaanalysen Wirkvorteile und geringere Therapieabbrüche unter Clozapin und Olanzapin [12].

Behandlungsablauf

- Vor dem Beginn einer Antipsychotika-Therapie müssen organisch bedingte und Substanz-induzierte Störungen ausgeschlossen werden (körperliche Untersuchung – Schizophrenie ist eine Ausschlussdiagnose!) und eventuell vorhandene somatische Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie etc.) eruiert werden.

Abkürzungen

5-HT	Serotoninrezeptoren
ACh	Acetylcholin
CK	Creatinkinase
D	Dopaminrezeptoren
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DUP	Dauer einer unbehandelten Psychose
ED ₅₀	Dosis für mindestens 50%ige Response
EPMS	Extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen
FGA	First Generation Antipsychotics
H	Histaminrezeptoren
M/Ach	Muscarinische Acetylcholinrezeptoren
MNS	Malignes neuroleptisches Syndrom
NA	Noradrenalin
NNT	Number needed to treat
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (englisch: randomized controlled trial)
SGA	Second Generation Antipsychotics
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Tab. 4. Übersicht wichtiger Neuroleptika/Antipsychotika und einzusetzende Dosierungen

Freiname (INN)	Handelsname (Beispiel)	Substanzklasse	Dosierung (oral mg/Tag)
Amisulprid	Solian	Benzamid, SGA	50–800
Aripiprazol – Depot	Abilify Abilify Maintena	Piperazinderivat, SGA	10–30 Depot: überlappend oral (10–20), dann 400 mg alle 4 Wochen i.m. (deltoidal oder gluteal)
Asenapin	Sycrest	Dibenzoxepinderivat, SGA	10–20
Benperidol	Glianimon	Butyrophenon, FGA	1–12
Bromperidol	Impromen	Butyrophenon, FGA	1–10
Cariprazin	Reagila	Piperazinderivat, SGA	1,5–6
Chlorprothixen	Nur Generika	Thioxanthen, FGA	30–400
Clozapin ^a	Leponex	Dibenzoepin, SGA	25–600 (max. 900)
Flupentixol – Depot	Fluanxol	Thioxanthen, FGA	2–30 Depot 10–60 i.m. (2-wöchig)
Fluphenazin – Depot	Nur Generika	Phenothiazin, FGA	Depot 12,5–100 i.m. (2-wöchig)
Fluspirilen – Depot	Imap	Diphenylbutylpiperidin, FGA	Depot 2–8 i.m. (wöchentlich)
Haloperidol – Depot	Haldol-Janssen	Butyrophenon, FGA	2–8 (-max. 20 stationär) Depot 25–200 i.m. (3- bis 4-wöchig)
Levomepromazin	Neurocil	Phenothiazin, FGA	25–150 (max. 400 stationär)
Melperon	Eunerpan	Butyrophenon, FGA	25–200 (max. 400 stationär)
Olanzapin – Depot	Zyprexa Zypadhera	Thienobenzodiazepin, SGA	5–20 (max. 40) Depot 150–300 i.m. (alle 2 Wochen) oder 300–405 i.m. (alle 4 Wochen)
Paliperidon – Depot	Invega Xeplion Trevicta	Benzisoxazol, SGA	3–9 Depot: 1. Tag 150, 8. Tag 100 i.m. (deltoidal), dann 75–150 alle 4 Wochen i.m. (deltoidal oder gluteal) 175–525 alle 3 Monate
Perazin	Taxilan	Phenothiazin, FGA	50–600
Perphenazin – Depot	Decentan	Phenothiazin, FGA	8–24 Depot 50–200 i.m. (2-wöchig)
Pimozid	Orap	Diphenylbutylpiperidin, FGA	2–16
Pipamperon	Dipiperon	Butyrophenon, FGA	60–360
Promethazin	Atosil	Phenothiazin, FGA	50–1200
Prothipendyl	Dominal	Phenothiazin, FGA	40–320
Quetiapin	Seroquel	Dibenzothiazepin, SGA	50–800
Risperidon – Depot	Risperdal Risperdal Consta	Benzisoxazol, SGA	2–6 Depot: überlappend oral, dann 25–50 alle 2 Wochen i.m. (deltoidal oder gluteal)
Sertindol ^b	Serdolect	Phenylindolpiperidin, SGA	4–20 (max. 24)
Ziprasidon	Zeldox	Indolderivat	80–160
Zuclopenthixol – Depot	Ciatyl Z Ciatyl Z Acuphase Ciatyl Z Depot	Thioxanthen, FGA	25–75 50–150 i.m. für 2–3 Tage 100–400 alle 2–3 Wochen i.m.

FGA: Antipsychotikum der 1. Generation („first-generation antipsychotic“); SGA: Antipsychotikum der 2. Generation („second-generation antipsychotic“); ^aEingeschränkte Zulassung; ^b„Second-Line“-Zulassung; i.m.: intramuskulär

- Basierend auf einer herzustellenden vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung muss ein Gesamtbehandlungsplan aufgestellt werden, der psychologische und milieu-/sozial-therapeutische Maßnahmen einschließt. Standard ist heute eine sogenannte *Psychoedukation*, das heißt die Aufklärung des Patienten über seine Krankheit sowie über Wirkung und Nebenwirkungen von antipsychotischen Medikamenten in verständlicher Sprache. Bezüglich Psychopharmaka liegen bewährte Ratgeber in Taschenbuchform vor [15].

Einer Therapie mit Antipsychotika können sich mehrere Hindernisse in den Weg stellen: Ein Teil der an Schizophrenie Erkrankten verspürt kein Krankheitsgefühl, ihr Gang zum Arzt beruht deshalb häufig nicht auf eigenem, freiwilligem Handeln und die Notwendigkeit einer Behandlung wird nicht eingesehen. Selbst wenn es gelingt, eine Therapie zu beginnen, ist deren Fortführung durch geringe oder mangelnde Compliance gefährdet. Unter Umständen ist eine Klinikeinweisung (mit richterlicher Unterbringung bzw. Behandlungspflegschaft) erforderlich. Untersuchungen der letzten Jahre zeigten, dass die Dauer einer unbehandelten Psychose (DUP) von prognostischer Bedeutung ist: je länger, desto prognostisch ungünstiger. Das heißt, es sollte so früh wie möglich (nach diagnostischer Abklärung) medikamentös behandelt werden.

Präparatewahl

Die *Auswahl* des Präparats, mit dem die Therapie begonnen wird, richtet sich nach klinischen Gesichtspunkten, das heißt nach Zielsymptomen, der Leitsymptomatik bzw. dem Subtyp. Ausschlaggebend ist die Ausprägung des jeweiligen psychopathologischen Syndroms. Hinsichtlich des Wirkungsspektrums wirken hochpotente Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Risperidon, Olanzapin) vorrangig auf die Symptome Denkstörungen, Trugwahrnehmungen und Wahnideen, wogegen niederpotente (z. B. Chlorprothixen, Levomepromazin) besonders psychomotorische Unruhe- und Erregungszustände günstig beeinflussen. Neuere SGA besitzen ein breites Wirkprofil.

Bei Akutkranken findet sich häufig ein Nebeneinander verschiedenster Symptome: Der Patient fühlt sich verfolgt, ist ängstlich gespannt, sein Gedankengang ist zerfahren, er ist unruhig bis hin zur Erregung. Therapie der Wahl ist dann die Kombination eines hochpotenten mit einem niederpotenten Neuroleptikum, ein mittelpotentes Neuroleptikum (wie z. B. Zuclopenthixol, Perazin) oder ein eher sedierendes atypisches Antipsychotikum (z. B. Olanzapin). Bei vermindertem Antrieb (Apathie, sozialer Rückzug) werden bevorzugt eher aktivierende Substanzen wie Amisulprid, Aripiprazol oder Flupentixol eingesetzt. Ein Review zeigte für Amisulprid und Cariprazin Wirksamkeitsvorteile bei Minus-Symptomatik [13].

Tab. 5. Mögliche Vor- und Nachteile von Depot-Neuroleptika/ Antipsychotika

+	Gesicherte Patienten-Compliance, regelmäßiger Patientenkontakt
+	Bequeme Anwendung
+	Pharmakokinetik: konstantere Plasmaspiegel, geringere Substanzbelastung, niedrigste effektive Dosierung
+	Weniger Nebenwirkungen (?)
-	Schwierige Dosiseinstellung
-	Kumulationsrisiko
-	Lange Auswaschphase (Monate)
-	Lokale Verträglichkeit
-	Reisen

Die *Dosierung* variiert individuell, es sollte in der Regel einschleichend dosiert werden. Die Zieldosis sollte im therapeutischen Referenzbereich nach TDM liegen (Tab. 3). Mit einem Wirkungseintritt ist innerhalb der ersten Behandlungswoche zu rechnen. Tritt innerhalb von zwei bis vier Wochen unter der gewählten Dosierung keine Besserung ein, so kann die Dosis weiter gesteigert werden. Zeigt sich nach maximal sechs Wochen höher dosierter Therapie keine Besserung des Zustands, sollte das Präparat gewechselt werden. Es ist dann sinnvoll, eine Substanz aus einer anderen chemischen Gruppe zu nehmen. Bei Non-Respondern bzw. sogenannten therapieresistenten Psychosen ist Clozapin erste Wahl [21].

Jüngst wurde zur Abklärung der optimalen Dosis eine Metaanalyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung vorgelegt [17]. Hiernach sollten, um eine Unterdosierung in der klinischen Praxis zu vermeiden, folgende ED₅₀ (mindestens 50%ige Response) erreicht werden:

Amisulprid 264 mg/Tag, Aripiprazol 4,8 mg/Tag, Cariprazin 1,7 mg/Tag, Haloperidol 3 mg/Tag, Olanzapin 6 mg/Tag, Quetiapin 207 mg/Tag, Risperidon 2,8 mg/Tag, Ziprasidon 68,5 mg/Tag. Hieraus lassen sich auch Äquivalenzdosen ableiten – allerdings gilt grundsätzlich die individuelle Festlegung der Dosierung.

Therapiedauer

Handelt es sich um eine *Ersterkrankung* und ist der Patient gut remittiert, sollte die Medikation etwa ein bis zwei Jahre beibehalten und dann unter engmaschiger Kontrolle langsam ausschleichend abgesetzt werden. Bei *Zweit-* oder *Mehrfachmanifestationen* wird im Allgemeinen eine Behandlungsdauer von zwei bis fünf Jahren vorgeschlagen. Für Patienten, die sehr häufig erkranken oder gar nicht remittieren, lässt sich kein sicherer Zeitpunkt zum Absetzen festlegen, relativ häufig sollten Patienten einer Dauertherapie zugeführt werden [4, 21].

Für die Langzeitbehandlung bietet sich der Einsatz von Depot-Antipsychotika an [1].

In **Tabelle 5** sind die möglichen Vor- und Nachteile von Depot-Antipsychotika zusammengefasst [14].

Depotpräparate erleichtern nicht nur dem Patienten selbst die medikamentöse Therapie (Compliance), sie können wegen der erforderlichen regelmäßigen Arztkonsultationen auch einen Beitrag zur Vertiefung der Arzt-Patienten-Beziehung leisten. Die Injektionstermine sollten immer auch Anlass zu ärztlichem Gespräch und zur Verlaufsbeobachtung sein.

(Compliance-bedingte) Vorteile der Depot-Substanzen konnten in naturalistischen Studien dokumentiert werden, niedrigere Rezidivraten waren oft erst im zweiten oder dritten Verlaufsjahr zu verzeichnen [1, 3].

Für die erfolgreiche Rehabilitation schizophrener Patienten ist ein *Gesamtbehandlungskonzept* obligat, das soziotherapeutische, individuell psychologische und im weiteren Sinn familientherapeutische Maßnahmen mit einschließt. Ziel ist letztendlich für den Patienten ein bestmögliches psychosoziales Funktionsniveau („social functioning“) zu erreichen.

Nebenwirkungen und Gegenanzeigen

Lange Zeit war das Thema „Nebenwirkungen“ unter Neuroleptika/Antipsychotika (**Abb. 2**) vor allem durch das Auftreten von EPMS unter klassischen Neuroleptika geprägt. Klinisch werden als EPMS Frühdyskinesien/Dystonien, Parkinsonoid, Akathisie und Spätdyskinesien unterschieden.

Frühdyskinesien/akute Dystonien zeigen sich (akut) in Verkrampfungen der mimischen Muskulatur, der Zungen-/Schlundmuskulatur, in Blickkrämpfen und Bewegungsstörungen der Muskulatur des Halses sowie der Arme (Dystonien). Ihre Häufigkeit wird mit 5 bis 30 % angegeben. Diese oft plötzlich auftretenden, teilweise außerordentlich beeinträchtigenden Nebenwirkungen, können durch ein Anti-

cholinergikum wie beispielsweise Biperiden (Akineton®) kupiert werden.

Die zweite wichtige extrapyramidal-motorische Nebenwirkung ist das *Parkinsonoid*. *Akathisie* (Sitzunruhe) wird subjektiv oft als sehr quälend empfunden und zwingt entweder zu medikamentösen Gegenmaßnahmen, Dosisreduktion oder zum Umsetzen.

Spätdyskinesien (tardive Dyskinesien) treten vor allem unter FGA mit einer Inzidenz von 5 % pro Jahr auf. Die vom Patienten oft gar nicht bemerkten, vielfach nur diskreten Symptome sind unwillkürliche Zuckungen, vor allem im Bereich der Mund- und Gesichtsmuskulatur, seltener auch bizarre Körperbewegungsstörungen und Verkrampfungen der Atemmuskulatur. Betroffen sind vorwiegend ältere Patienten und Kranke mit hirnorganischer Vorschädigung.

Neuropsychiatrische UAW

Viele Patienten klagen über Müdigkeit und Störungen der Konzentrationsfähigkeit unter der Therapie. Die Abgrenzung von therapeutisch noch gewünschter Sedierung einerseits und krankheitsbedingten Denkstörungen andererseits ist hier nicht immer einfach. In der Gruppe der FGA besteht ein inverser Zusammenhang zwischen antipsychotischer Potenz und sedierender Wirkung. Hochpotente FGA wie Haloperidol sind wenig sedierend, deutlich sedierend wirken dagegen alle niederpotenten klassischen Substanzen.

Beeinträchtigungen der Psychomotorik und Reaktionsfähigkeit sind für die Alltagstauglichkeit, Fahreignung und das psychosoziale Funktionsniveau von höchster Relevanz. Die diesbezüglichen Effekte der Medikation müssen berücksichtigt werden, andererseits schließt eine (unbehandelte) floride psychotische Symptomatik (Wahn, Halluzinationen) die Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen aller Art aus [14].

Eine sehr seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung ist das maligne neuroleptische Syndrom (MNS). Es ist charakterisiert durch Rigor, Stupor, hohes Fieber und wechselnde Bewusstseinslage, es finden sich Leukozytose und Anstieg der Creatinkinase (CK). Antipsychotika müssen sofort abgesetzt werden, Intensivbehandlung ist erforderlich. Zerebrale Krampfanfälle können gelegentlich auftreten, besonders unter Clozapin, kaum unter Haloperidol, Risperidon und Melperon.

Von besonderer Relevanz sind neuere Daten, die von einer erhöhten kardiovaskulären und zerebrovaskulären Mortalität unter Neuroleptika/Antipsychotika, zumindest bei Risikogruppen wie Demenzpatienten, sprechen. Sowohl FGA als auch SGA führen zu einem gegenüber Placebo leicht, aber signifikant erhöhten Risiko von Mortalität und zerebrovaskulärer Ereignisse bei älteren Patienten mit Demenz [4, 19]. Der Gabe bei diesem Patientenkreis muss



Abb. 2. Übersicht Nebenwirkungen/unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von Antipsychotika/Neuroleptika. EPMS: extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen

eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorausgehen. Ist ein Einsatz, beispielsweise bei Aggressivität oder Wahn im Rahmen einer Demenz, unvermeidbar, darf der Einsatz nur zeitlich befristet erfolgen (max. drei bis sechs Monate). Einziges zugelassenes Antipsychotikum bei dieser Indikation ist bislang Risperidon.

Nach längerfristiger Behandlung mit konventionellen Neuroleptika (FGA) können *depressive Verstimmungszustände* bzw. *eine postpsychotische Depression* auftreten.

Vegetative, kardiovaskuläre UAW

Vegetative Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotension und kompensatorische Tachykardie, Sekretionsstörungen der Speichel- und Schweißdrüsen, Obstipation, sowie (selten) Blasenentleerungsstörungen sind unter FGA relativ häufig.

Zu beachten sind bei einigen Substanzen (FGA und manche SGA) mögliche Verlängerungen des *QT-Intervalls im EKG*. Das größte Ausmaß zeigen Ziprasidon, Quetiapin und Sertindol.

Unter Clozapin ist das Myokarditis-Risiko erhöht.

Blutbildveränderungen

Anwendungsbeschränkungen bestehen für das hoch wirksame Clozapin, da die Substanz (selten) zu *Agranulozytose und Blutbildstörungen* führen kann. Es sind regelmäßige Kontrollen des Differentialblutbilds erforderlich.

Metabolische UAW

Vor allem unter Olanzapin und Clozapin kann es zu deutlicher Gewichtszunahme kommen – etwa 10 bis 40 % der mit diesen Substanzen behandelten Patienten sind davon betroffen. Nicht selten treten Veränderungen des Glucose- und Lipidstoffwechsels auf, Fachgesellschaften haben deshalb Ziel- und Screening-Parameter empfohlen:

- Gewicht, BMI und Bauchumfang (Männer < 102 cm, Frauen < 88 cm)
- Blutdruck und Puls
- Nüchternblutzucker und Lipidwerte

Endokrine und sexuelle UAW

Unter manchen Antipsychotika kommt es zu einem Anstieg der Prolactin-Sekretion. Dies kann zu Störungen des Menstruationszyklus und zu Galaktorrhö sowie zu sexuellen Dysfunktionen führen. Bei vorbelasteten Patienten sollten deshalb bevorzugt Prolactin-neutrale Substanzen gewählt werden. Einen Prolactin-Anstieg bewirken vor allem Amisulprid, Paliperidon und Risperidon.

Merke

Insgesamt sind unter den Nebenwirkungen folgende für Patienten klinisch-praktisch besonders relevant: Gewichtszunahme, motorische Beeinträchtigungen, sexuelle Störungen, Schlaf- und kognitive Störungen.

Kontraindikationen, Interaktionen, Komedikation, Absetzen

Clozapin ist bei Blutbildschäden und Epilepsie kontraindiziert, bei Parkinson-Psychosen sollten nur Clozapin und niedrigdosiert Quetiapin zum Einsatz kommen. Sertindol und Ziprasidon sind bei bekannter QTc-Verlängerung bzw. in Kombination mit QT-Zeit-verlängernden Substanzen kontraindiziert, Quetiapin und Cariprazin dürfen nicht mit Inhibitoren und Induktoren des CYP3A4-Systems kombiniert werden. Wegen möglicher Atemdepression verbietet sich eine Kombination von Clozapin mit Benzodiazepinen. Depressive Symptome treten bei etwa einem Viertel der schizophrenen Patienten im Krankheitsverlauf auf. Als *Komedikation* kann dann ein Antidepressivum eingesetzt werden (z. B. Citalopram, Duloxetin).

Entzugs- und *Absetzphänomene*, beispielsweise ein vegetatives Entzugssyndrom oder Rebound-EPMS, können bei zu schnellem Absetzen bzw. zu langsamen Aufdosieren entstehen. Wichtig ist die Beachtung entsprechender Ausschleichzeiten bei den einzelnen Neuroleptika. Generell muss umso langsamer ausgeschlichen werden je höher die D₂-Blockade, die anticholinerge Aktivität und die Dauer und Dosis der Vormedikation war.

Kontrolluntersuchungen

Es sind regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten und Elektrolyten durchzuführen (nach einem Monat, dann vierteljährlich, nach sechs Monaten halbjährlich).

Für *Clozapin* gibt es hinsichtlich der Kontrolluntersuchungen Sonderbestimmungen.

Leitlinie

Die S3-Praxisleitlinie Schizophrenie der DGPPN umfasst allgemeine Behandlungsprinzipien (Erstellung eines Gesamtbehandlungsplans, Patientenaufklärung und Einbeziehung in den therapeutischen Entscheidungsprozess), phasenspezifische Behandlungen (Akut- und Langzeittherapie) und Behandlungsverfahren unter besonderen Bedingungen (zum Beispiel Erregungszustand, Suizidalität, Komorbidität, Alter, Schwangerschaft) [5].

Für die Substanzwahl wichtig ist das klinische Zielsyndrom. Neben der Unterscheidung medikamentöser Akut- und

Langzeittherapie erfolgt eine gesonderte Empfehlung zur Behandlung bei Ersterkrankung, bei Therapieresistenz und zur Rezidivprophylaxe.

Entsprechend der DGPPN-Leitlinie soll zur Langzeitmedikation dasjenige Antipsychotikum eingesetzt werden, unter dem eine Remission oder Response erzielt werden konnte. Bei der Auswahl spielt das Nebenwirkungsprofil eine entscheidende Rolle (EPMS, Gewichtszunahme, endokrine, kardiale Effekte). Ein Depot-Antipsychotikum sollte dem Patienten optional angeboten werden, insbesondere bei fraglicher Compliance.

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Pharmacotherapy of schizophrenia

Antipsychotic drugs are the cornerstone of treatment of schizophrenia since nearly 60 years. A number of agents are now available. They can be divided according chemical structure, neuroleptic potency and receptor profiles. Today they are classified in typical, classical first generation antipsychotics (FGA) and so-called atypical newer second generation antipsychotics (SGA). Among the latter are aripiprazole, cariprazine, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone. These substances have different receptor, clinical and side effect profiles and constitute no homogenous group. Beside acute treatment antipsychotics are essential for long-term treatment and relapse prevention, well evidenced by randomized controlled clinical studies (RCTs). Long-acting depot antipsychotics should be especially considered in case of noncompliance. Regarding side effects dystonia, pseudoparkinsonism, akathisia and tardive dyskinesia dominate with the use of FGAs. Today metabolic and endocrine effects like weight gain and hyperprolactinaemia are common with SGAs. Further possible side effects are sedation, anticholinergic effects, QT-prolongation and cerebrovascular impairments. Clozapine is preferred in treatment-resistant schizophrenia. However, its risk for agranulocytosis makes stringent blood controls necessary. In antipsychotic treatment laboratory monitoring is recommended. According to the new revised DGPPN S3-guideline for schizophrenia, an individually tailored total overall treatment plan including psychological, sociotherapeutic and milieu interventions should be developed. Psychoeducation in the beginning of illness and treatment is established, „understandable“ booklets are helpful guides.

Key words: Antipsychotics, therapy schizophrenia, psychotropics

Literatur

1. Anghelescu IG. Indikationen für Depotneuroleptika. DNP 2020;21:22–30.
2. Benkert O, Hippus H (Hrsg.). Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12. Auflage. Berlin: Springer, 2019.
3. Correll CU. Pharmakotherapie der Schizophrenie. Nervenarzt 2020;91:34–42.
4. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? World Psychiatry 2018;17:149–60.
5. DGPPN, et al. (Hrsg.). S3-Leitlinie Schizophrenie (2019). AWMF-Register Nr. 038–009.
6. Falkai P, Schennach R, Lincoln T, et al. Schizophrene Psychosen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.). Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 5. Auflage, Band 3. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2017.
7. Ghaemi NS. Clinical psychopharmacology. Oxford University Press, 2019.
8. Hasan A, Falkai P, Lehmann I, et al. Die aktualisierte S3-Leitlinie Schizophrenie. Entwicklungsprozess und ausgewählte Empfehlungen. Nervenarzt 2020;91:26–33.
9. Hefner G, Laux G, Baumann P, et al. Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Update 2017. Psychopharmakotherapie 2018;25:92–140.
10. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry 2018;51:9–62.



Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Psych.

Gerd Laux. Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie. Verkehrsmedizinische Qualifikation. Professor für Psychiatrie an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Leitung Institut für Psychologische Medizin (IPM) in Soyen,

MVZ Neuropsychiatrie in Waldkraiburg, Konsiliararzt Geriatrie Klinik Haag, ehem. Ärztlicher Direktor des Inn-Salzach-Klinikums, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, Wasserburg a. Inn – Rosenheim - Freilassing

Editor-in chief: Psychopharmakotherapie (PPT). 20-mal Top-Mediziner Depression & bipolare Störungen FOCUS Ärzteliste. Über 450 Publikationen, (Mit-) Autor und (Mit-)Verfasser von 37 Büchern

11. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019;394:939–51.
12. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, et al. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. World Psychiatry 2019;18:208–24.
13. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2018;268:625–39.
14. Laux G, Dietmaier O. Praktische Psychopharmakotherapie. 7. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2020.
15. Laux G, Dietmaier O. Psychopharmaka. Ratgeber für Patienten und Angehörige. 10. Auflage. Berlin: Springer, 2018.
16. Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. Am J Psychiatry 2017;174:927–42.
17. Leucht S, Crippa A, Sifakis S, et al. Dose-response meta-analysis for acute schizophrenia. Am J Psychiatry 2020;177:342–53.
18. Schmauß M, Baumgärtner J, Müller WE. Weiterbildungs-Curriculum Psychopharmakologie/Pharmakotherapie. Teil 9: Antipsychotika. Psychopharmakotherapie 2019;26:282–98.
19. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. Schizophrenia Res 2018;197:274–80.
20. Tiihonen M, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2017;74:686–93.
21. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2018;175:765–73.
22. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, et al. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2019;76:499–507.
23. Zhang JP, Gallego J, Robinson D, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs first-generation antipsychotics in first episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol 2013;16:1205–18.
24. Zhu Y, Li C, Huhn M, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 2017;27:835–44.



Pharmakotherapie der Schizophrenie

Fragen zum Thema

1. Welche Substanz wird nicht zu den hochpotenten Antipsychotika gezählt?

- A. Flupentixol
- B. Melperon
- C. Fluspirilen
- D. Olanzapin

2. Wie unterscheiden sich atypische Antipsychotika (2. Generation, SGA) von den typischen Antipsychotika (FGA)?

- A. Bei Antipsychotika der 2. Generation handelt es sich generell um niedrig potente Substanzen
- B. Sie haben in der Regel Einfluss auf Minus- bzw. Negativsymptome
- C. Unter Antipsychotika der 2. Generation treten öfter extrapyramidal-motorische Beeinflussungen auf
- D. Sie zeigen eine längere Wirkungsdauer als Präparate der 1. Generation

3. Die Blockade welches Rezeptors verringert extrapyramidal-motorische Effekte?

- A. 5-HT₂-Rezeptor
- B. D₂-Rezeptor
- C. M/ACh-Rezeptor
- D. Histaminrezeptor

4. Klinische Wirksamkeit von Antipsychotika. Was ist falsch?

- A. Die Responderrate während einer 6-wöchigen Akutbehandlung liegt bei Ersterkrankung bei 50 bis 80 %
- B. SGA zeigten in einer Metaanalyse bezüglich Minussymptomatik und Abbruchrate Vorteile gegenüber FGA
- C. Das Rezidivrisiko bei Schizophrenie kann durch die Pharmakotherapie um etwa zwei Drittel verringert werden
- D. Die Rückfallraten binnen zwei Jahren liegen unter neuroleptischer Dauertherapie bei etwa 50 bis 60 %

5. Welches Medikament würde man bei einem Patienten mit vermindertem Antrieb eher nicht einsetzen?

- A. Olanzapin
- B. Amisulprid
- C. Aripiprazol
- D. Flupentixol

6. Dosierung und Therapieansprechen. Was ist falsch?

- A. Es sollte in der Regel einschleichend dosiert werden
- B. Die Zieldosis sollte im therapeutischen Referenzbereich nach TDM (therapeutisches Drug-Monitoring) liegen
- C. Mit einem Wirkungseintritt ist erst nach drei Behandlungswochen zu rechnen
- D. Bei Nonrespondern bzw. sogenannten therapieresistenten Psychosen ist Clozapin erste Wahl

7. Therapiedauer. Welche Antwort falsch?

- A. Handelt es sich um eine Ersterkrankung und ist der Patient gut remittiert, sollte die Medikation etwa ein bis zwei Jahre beibehalten werden
- B. Bei Zweit- oder Mehrfachmanifestationen wird im Allgemeinen eine lebenslange Behandlungsdauer vorgeschlagen
- C. Für die Langzeitbehandlung bietet sich der Einsatz von Depot-Antipsychotika an
- D. Psychologische Maßnahmen sollten immer Teil des Behandlungskonzepts sein

8. Auftreten motorischer Bewegungsstörungen (EPMS). Welche Antwort ist falsch?

- A. Frühdyskinesien/akute Dystonien zeigen sich (akut) in Verkrampfungen der mimischen Muskulatur, der Zungen-/Schlundmuskulatur, in Blickkrämpfen und Bewegungsstörungen der Muskulatur des Halses sowie der Arme
- B. Ein Anticholinergikum wie beispielsweise Biperiden kann Frühdyskinesien kupieren
- C. Spätdyskinesien sind oft nur diskrete Symptome: unwillkürliche Zuckungen, vor allem im Bereich der Mund- und Gesichtsmuskulatur
- D. Spätdyskinesien treten vor allem unter Antipsychotika der zweiten Generation auf

9. Nebenwirkungen von Antipsychotika. Welche Antwort ist korrekt?

- A. Hochpotente Antipsychotika der ersten Generation sind in der Regel auch stark sedierend
- B. Das maligne neuroleptische Syndrom ist eine gelegentliche Nebenwirkung von Antipsychotika

Zertifizierte Fortbildung

- C. Neuere Daten sprechen für eine Erhöhung der kardio-
vaskulären Mortalität unter Antipsychotika bei älteren
dementen Patienten
- D. Bei starker Gewichtszunahme unter Antipsychotika
kann zum Beispiel auf Olanzapin gewechselt werden

10. Kontraindikationen. Was ist falsch?

- A. Bei Parkinson-Psychosen sollten nur Amisulprid und
niedrigdosiert Haloperidol zum Einsatz kommen
- B. Sertindol und Ziprasidon sind bei bekannter QTc-Ver-
längerung bzw. in Kombination mit QT-Zeit-verlän-
gernden Substanzen kontraindiziert
- C. Quetiapin und Cariprazin dürfen nicht mit Inhibitoren
und Induktoren des CYP3A4-Systems kombiniert wer-
den
- D. Wegen möglicher Atemdepression verbietet sich eine
Kombination von Clozapin mit Benzodiazepinen



Zertifizierte Fortbildung online

Möchten Sie unsere zertifizierte Fortbildung zum Thema machen?
Die Fragen können Sie online bis zum 15. Januar 2021 beantworten
unter www.arzneimitteltherapie.de, Stichwort „Zertifizierte Fortbildung“

Auflösung in Heft 1-2/2021

Auflösung aus Heft 10/2020: 1A, 2C, 3C, 4D, 5B, 6D, 7D, 8A, 9C, 10A

Die zertifizierte Fortbildung ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2019/437; 1.1.2020–15.1.2021) für Apotheker anerkannt (und kann damit auch
von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt werden). Bei Bestehen erhalten Sie einen Fortbildungspunkt.
Weitere Informationen unter www.arzneimitteltherapie.de.

