

Vorwort

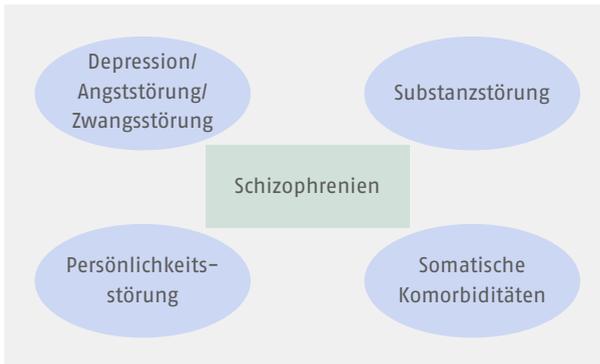
Psychopharmaka gehören zu den meistverwendeten Arzneimitteln überhaupt. Im Arzneiverordnungsreport 2016 werden die wichtigsten Substanzen dieser Gruppe unter den Begriffen Psychoanaleptika und Psycholeptika mit mehr als 47 Millionen Verordnungen aufgeführt und zählen zu den Top 10 der am häufigsten verordneten Medikamentengruppen. Ein Fünftel der Bevölkerung erleidet mindestens einmal im Leben eine affektive Störung wie eine Depression oder eine bipolare Störung; Angsterkrankungen treten mit einer Häufigkeit bis zu 30 % auf; Schizophrenien stellen alle an der Behandlung Beteiligten vor große Herausforderungen. Antidepressiva gehören sogar zu den am häufigsten verordneten Medikamenten überhaupt; die Verschreibungen von Medikamenten dieser Gruppe haben sich in Deutschland in einem Zeitraum von ungefähr 20 Jahren mehr als vervierfacht.

Pharmazeuten stehen bei Fragen zu Psychopharmaka oft an vorderster Front, sei es gegenüber Patienten, Angehörigen oder auch Fachpersonen. Von einfach zu beantwortenden Anfragen bis hin zu komplexeren Problemstellungen wird eine versierte Auskunft benötigt. Oftmals offenbaren sich in diesem Kontext auch eine gewisse negative Grundhaltung, Vorbehalte und auch Ängste gegenüber dieser Arzneimittelgruppe. Nach unserer Erfahrung bringen viele Patienten – oftmals durch Internet-Recherchen – bereits einen gewissen Kenntnisstand zu den in der Psychiatrie eingesetzten Medikamenten mit. Aber gerade die Fülle an Informationen dort führt ohne Filterung und weitere Gewichtung dazu, dass Menschen teilweise überfordert sind. Sie sind verunsichert und können die erhaltenen Informationen nicht richtig einordnen; oftmals bleibt die auf ihre Bedürfnisse ausgerichtete Beantwortung der Fragen offen.

Unser Buch **Psychopharmaka in der Apotheke** will helfen, die Kompetenz des Apothekers in psychopharmakologischen Fragestellungen zu stärken. Ein wichtiges Anliegen der Autoren war es dabei, sowohl pharmakologische als auch klinisch medizinische Aspekte der Psychopharmakologie im Dialog von Arzt und Apotheker darzustellen.

So werden die wichtigsten psychischen Krankheitsbilder und ihre Therapie aus der Sicht eines klinisch tätigen Psychiaters vorgestellt. Neben den diagnostischen Leitlinien des ICD-10 werden klinische Symptome der Störungsbilder detailliert beschrieben. Psychiatrische und somatische Komorbiditäten bestimmen oft den Verlauf psychischer Erkrankungen und eine Therapie sollte auch diese Aspekte beachten. Die aktuellen Behandlungsleitlinien aus Deutschland, Österreich und der Schweiz sowie zurzeit verfügbare Literatur bilden die Basis der Ausführungen. Grundzüge der Pharmakotherapie, Mono- und Kombinationstherapien, Fragen zur Therapieumstellung, zur Therapieresistenz und zur Veränderung der Lebensqualität werden im klinisch psychiatrischen Teil besprochen. Die Einbettung der Psychopharmakotherapie in ein Therapiekonzept, welches Psychotherapie und soziale Aspekte gleichermaßen berücksichtigt, ist Anliegen dieses Buches.

Ergänzend dazu gibt ein ebenfalls in der stationären Psychiatrie langjährig erfahrener Pharmazeut einen Überblick über die Psychopharmakagruppen, die im Fokus stehen. Anhand von 14 Fallschilderungen wird ein besonderes Augenmerk auf den ärztlich-pharmazeutischen Dialog gelegt. Daneben werden die essentiellen pharmakologischen Basisdaten, die wichtigsten Nebenwirkungen und Interaktionen dargestellt. Vielfältige Tipps und Beratungshinweise sollen die tägliche Arbeit mit dieser komplexen Medikamentengruppe erleichtern helfen und dem Pharmazeuten fundierte Fakten und Empfeh-



● **Abb. 1.2** Schizophrenie und Komorbiditäten

1.2 Verläufe

Die Krankheitsverläufe der Schizophrenie können viele Formen annehmen und vor noch nicht allzu langer Zeit hat man versucht, Verläufe durch die Ausprägung der Positivsymptomatik zu charakterisieren. So gab es Formen mit einmaligem Schub oder mehreren Malen. Ein wichtiges Kriterium bestand darin, dass sich die Symptome komplett zurückbildeten oder (teilweise), auch als Negativsymptome, bestehen blieben.

Die Beachtung sogenannter funktioneller Aspekte im Verlauf der Erkrankung gewann in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung: Arbeits- und Wohnsituation, der Familienstand, Freizeit, aber auch Patientenzufriedenheit. Dazu kam, dass man die Modulatoren eines günstigen oder weniger günstigen Verlaufs untersuchte und dabei herausfand, dass mit Schizophrenie auftretende psychiatrische oder körperliche Störungen einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen können: so weist eine komorbide Substanzproblematik eine Häufigkeit von bis zu 60 % aller Schizophrenien auf. Untersuchungen zeigten, dass die Krankheitsverläufe solcher Patienten oftmals herausfordernd sind, mit gehäuften Rückfällen sowie meist einer ungünstigen Beeinflussung der Adhärenz durch die Substanzproblematik. Aber auch körperliche Erkrankungen wie Adipositas oder Diabetes mellitus können die Verläufe ungünstig beeinflussen.

Ein intaktes soziales System, eine geregelte Tagesstruktur und das Fehlen von Substanzkonsum können als positive Verlaufsprädiktoren angesehen werden.

- **MERKE** Die Krankheitsverläufe der Schizophrenien lassen sich grob unterteilen in episodisch auftretende und chronische. Remissionen, aber auch Residualzustände kommen häufig vor.

1.3 Komorbiditäten

Psychiatrische Komorbiditäten kommen bei Betroffenen mit Schizophrenie häufig vor (● Abb. 1.2). Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit finden sich in bis zu 60 % der Fälle; bei erkrankten Patienten liegt in ca. einem Drittel der Fälle eine Substanzstörung durch Cannabis vor. Für die gesamte Population der Schizophreniekranken nimmt die komorbide Substanzstörung eine klinisch wichtige Stellung ein. Weitere psychiatrische

Komorbiditäten können beispielsweise Persönlichkeitsstörungen, Depressionen, Angststörungen oder auch Zwänge sein.

Diese Komorbiditäten können dazu führen, dass die Schizophrenie einen komplexen Verlauf aufweist; v. a. bei Substanzproblematik finden sich: vermehrte Rückfälle, Zwangseinweisungen, Agitation und Gewalt, Selbstgefährdung, mehr medizinische Komorbiditäten, unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder ungünstigeres psychosoziales Funktionsniveau. Es ist trivial festzuhalten, dass eine adäquate Therapie sowohl die Schizophrenie als auch die psychiatrische Komorbidität berücksichtigen sollte.

In den letzten Jahren wurde das Augenmerk vermehrt auf körperliche Erkrankungen bei Schizophrenien gerichtet, im Bewusstsein, dass Patienten häufig an Fettleibigkeit, hohem arteriellen Blutdruck bzw. Diabetes mellitus leiden (sog. metabolisches Syndrom). Die Ursachen dieser somatischen Komorbiditäten sind vielfältig. Studien legen nahe, dass die psychische Erkrankung selbst (genetische Prädisposition, Passivität, Lebensgestaltung mit gehäuften Rauchen, ungesundem Essen) und die Therapie mit atypischen Antipsychotika wichtige ursächliche Faktoren der oben genannten somatischen Komorbiditäten sind.

Epidemiologische Daten lassen zudem den Schluss zu, dass Schizophrenien mit einer vermehrten Häufung somatischer Erkrankungen wie Krebsleiden assoziiert sind. Wie bei psychiatrischen Komorbiditäten gilt es festzuhalten, dass man eine angemessene Behandlung körperlicher Erkrankungen bei diesen Patienten berücksichtigen sollte.

Leider legen Resultate einer epidemiologischen Studie aus Dänemark die Vermutung nahe, dass Patienten mit einer Schizophrenie bezüglich körperlicher Erkrankungen schlechter als die Normalbevölkerung behandelt werden. Ein solcher Befund stimmt nachdenklich und sollte auch deshalb bekämpft werden, weil Schizophrenie mit einer um zehn bis 20 Jahre verkürzten Lebensdauer im Vergleich zur Normalbevölkerung einhergeht.

■ **MERKE** Schizophrenien weisen oftmals Komorbiditäten auf, welche den Krankheitsverlauf komplizieren. Diagnose und adäquate Therapie helfen mit, die deutlich erhöhte Mortalität dieser Erkrankung zu senken und die Lebensqualität zu erhöhen.

1.4 Psychosoziale Aspekte

Vor Ausbruch einer Schizophrenie beklagen viele Patienten eine deutliche Rückzugstendenz und unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörung und Konzentrationsstörungen; man spricht von einem Prodromalstadium. Dieses Stadium kann unterschiedlich lang, Monate bis Jahre, dauern. An dieser Stelle ist aus der Perspektive von Gesunden erwähnt, dass das Prodromalstadium den Ausbruch einer Schizophrenie ankündigen kann, aber dass nicht jede Rückzugstendenz eines Jugendlichen oder jungen Erwachsenen zwangsläufig in eine Schizophrenie mündet. Diese Sichtweise lässt sich auch auf andere Risikofaktoren zurückführen, wie Infektionen in der Schwangerschaft oder Geburtskomplikationen.

Neue Modelle zur Funktionsverbesserung bei Schizophrenie beruhen auf dem sogenannten „Supported Employment“, bei welchem für Patienten ein direkter Weg in eine Arbeitsstelle im offenen Arbeitsmarkt gesucht wird. Mit Hilfe eines Jobcoachs, also einer

Fachperson, welche sich mit Belangen der Arbeit bei psychisch Kranken auskennt, findet eine professionelle Begleitung am Arbeitsplatz unter Einbezug des Arbeitgebers statt.

1.5 Sicht der Patienten und Angehörigen

Bei Patienten kann sich eine Psychose je nach Phase, Ausprägung, Symptomatik und Akutheit ganz unterschiedlich manifestieren. In einer ersten Episode kann psychotisches Erleben für Betroffene einen bedrohlichen Charakter annehmen. Als selbstverständlich aufgefasste Aspekte des Daseins können verändert oder gar aufgehoben sein: die Bedeutungszuordnung des gesprochenen Worts, von Gesten, die Integrität des eigenen Körpers, der Unterschied zwischen Selbst und Anderen. Es ist gut nachvollziehbar, dass junge Menschen mit solchem Erleben ihre Existenz in Frage gestellt sehen. Es verwundert also nicht, dass die Suizidrate in diesem Anfangsstadium der Erkrankung hoch ist.

Patienten mit mehreren Schüben einer Schizophrenie können Symptome wie Halluzinationen, Wahn oder Ich-Störungen in einer gewissen Distanz zu sich selber erleben, oder im Gegensatz dazu auch unmittelbar. Im Falle einer Distanzierung kann es eher gelingen, dass sich der Patient für eine Therapie bereit erklärt. Im Falle des Erlebens und Handelns entlang den krankhaften Symptomen kann der Patient davon so überzeugt sein, dass es zu selbst- oder fremdgefährdendem Verhalten kommen kann. Beispiel: Ein Patient mit sog. imperativen Stimmen, d. h. befehlenden Stimmen, unternimmt einen ernsthaften Suizidversuch durch Tablettenüberdosis, weil die Stimmen ihn zum Suizid durch Tabletten aufgefordert hatten.

Antipsychotische Pharmakotherapie erleben Betroffene unterschiedlich. Einerseits kann die Verminderung von Positivsymptomen zu einer Erleichterung und Verbesserung des eigenen Erlebens führen, beispielsweise treten quälende Stimmen in den Hintergrund. Andererseits registrieren Patienten die Nebenwirkungen von Antipsychotika in einschränkender Weise, z. B. als Gewichtszunahme, Einengung durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen des extrapyramidalmotorischen Systems (wie Schluckkrämpfe, parkinsonähnlicher Gang, quälende Unruhe der unteren Extremitäten) oder sexuelle Funktionsstörung.

Angehörige reagieren auf die ersten Symptome wie Rückzugstendenz oder auch Positivsymptome oftmals hilflos; v. a. tendiert die Familie dazu, sich für das krankhafte Verhalten des Angehörigen schuld aufzuladen. Dies kann dazu führen, dass in Therapien das Thema „Schuld“ aufkommt und u. U. auf den Therapeuten projiziert wird. Dank Organisationen, welche Angehörige unterstützen, gelingt es heute eher als in vergangenen Zeiten sich zu erkundigen sowie Informationen und professionelle Unterstützung zu erhalten. Zudem ist es essenziell, wenn immer möglich, die Familie/das Betreuersystem des Patienten in die Behandlung mit einzubeziehen, weil dadurch die Prognose einer schizophrenen Erkrankung verbessert werden kann.

Eine ständige Problematik für Angehörige stellt die Grenze zwischen Fürsorglichkeit, sich engagieren und sich abgrenzen, Verantwortung abgeben, dar. Beides muss sich nicht zwingend ausschließen, doch ein bewussteres Wahrnehmen dieser Dichotomie erlaubt einen schonenderen Umgang mit Ressourcen, eine bessere Verteilung der Aufgaben und verhindert ein Burnout des Helfersystems. Beispielhaft für die große Belastung einer Familie ist aus der folgenden Situation ersichtlich: Ein junger Patient mit Schizophrenie

hat die feste Überzeugung, die Eltern seien nicht seine Eltern; er bestreitet, das Kind der Eltern zu sein.

Sicht des Patienten

„Seit Tagen konnte ich nicht mehr schlafen, fand keine Ruhe mehr. Ich zog mich ins Zimmer zurück. Die Gedanken rasten an mir vorbei, es kam mir vor, als sei ich in einem Film. Um mein Bett stellte ich Kerzen auf, welche ich anzündete. Ich rasierte mir den Schädel kahl, denn ich wollte aus dem Körper nach oben ausbrechen. Handbewegungen, Gesten, die Sprache veränderten sich, ich ordnete diesen neue oder unklare Bedeutungen zu, bezog Gespräche, Gesten und Handlungen auf mich. Seit neuestem bin ich sicher, dass die Menschen, welche sich als meine Eltern bezeichnen, in Tat und Wahrheit nicht meine Eltern sind, und ich bin auch nicht ihr Sohn.“

Kommentar: Das Erleben dieses Patienten zeichnet sich durch Rückzugstendenz, Beeinträchtigungserleben und bizarres Verhalten aus. Die Eltern sind in das psychotische Erleben des Patienten eingebaut, im Sinne einer wahnhaften Verkennung (Eltern).

Sicht der Angehörigen

„Nach Absetzen der antipsychotischen Medikation benahm sich unsere Tochter gleich wie beim ersten Schub: sie sagte uns, alles sei in Ordnung. Gleichzeitig zog sie sich zurück, nahm nicht mehr am Familienleben teil. Ihr Blick wurde starr, sie bezog vieles auf sich; sie wusch sich nicht mehr, lag lange Zeit im Bett, schlief in ihren Kleidern, schloss sich im Zimmer ein. Es gelang ihr nicht mehr, regelmäßig die Tagesstätte zu besuchen.“

Kommentar: Die Patientin hat nach Stoppen der antipsychotischen Medikation einen Rückfall erlitten, ist psychotisch dekompenziert.

- **MERKE** Die Sichtweise der Patienten und der Angehörigen sind in die Therapie einzubeziehen. Unterstützung können zahlreiche Verbände und Gruppen anbieten, um ein Burnout des Helfersystems zu verhindern.

1.6 Fallschilderung 1

Ein 23-jähriger Patient befand sich zum dritten Mal im stationären Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik. Er hatte fünf Wochen zuvor seine antipsychotische Medikation, Olanzapin 20 mg pro Tag, ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt abgesetzt. Er ging nicht mehr in die Sprechstunden, konsumierte bis viermal täglich Cannabis. Er wies zu Beginn des Aufenthalts ausgeprägt psychotisches Erleben auf, hörte unablässig Stimmen von Verwandten, die ihm etwas zuriefen oder ihn beschimpften. Zusätzlich sprach er kaum, war mutistisch. Wenn er etwas äußerte, waren es nur einzelne Wörter. Die meiste Zeit lag er im Bett, beeinträchtigt von seinen Symptomen.

Die **Diagnose** einer paranoiden Schizophrenie (ICD-10: F20.0) wurde im Vorfeld gestellt; also eine Form der Schizophrenie mit vornehmlich Wahnerleben und Stimmenhören. Dazu kam eine Abhängigkeit von Cannabinoiden. Eine Bildgebung des Gehirns ergab einen normalen Befund, der Körperstatus und die Laboruntersuchungen waren bis auf die erhöhte Cannabiskonzentration im Urin unauffällig.

Als **Medikation** hatte der Patient vormals eine Monotherapie mit Olanzapin bis zu 20 mg pro Tag erhalten, wurde fachärztlich in einer Psychiatrischen Institutsambulanz behandelt. Es bestand keine Tagesstruktur. Der Patient lebte mit seinem zwei Jahre älteren Bruder bei der geschiedenen Mutter. Weil er auf Olanzapin nur mit einer teilweisen Verbesserung der psychotischen Symptomatik reagierte und auch unter Gewichtszunahme litt, wurde er nach Aufklärung über Wirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen schrittweise auf Amisulprid bis 600 mg pro Tag umgestellt. Es bestand eine strikte Ausgangsregelung, d. h. Ausgang nur in Begleitung von pflegerischen Fachkräften. Über einen Zeitraum von vier Wochen nahm die Rückzugstendenz ab, einhergehend mit einer deutlichen Verminderung der akustischen Halluzinationen und der formalen Denkstörungen. Die Medikamentenspiegel von Amisulprid lagen im therapeutischen Bereich.

Der Patient wurde sichtbar geordneter, es gelang ihm, an den stationseigenen Therapien teilzunehmen. Wiederholte Drogenscreenings wiesen abnehmende Cannabiskonzentrationen auf. Mehrere Familiengespräche zeigten die Hilflosigkeit und Überforderung der Mutter mit der Krankheit ihres Sohnes auf, diese wurden therapeutisch angegangen. Mit Unterstützung des Sozialarbeiters wurden verschiedene Möglichkeiten der Tagesstruktur geprüft. Neben der fachärztlichen Betreuung mit Einbezug der Familie wurde eine suchtspezifische Therapie für die Cannabisabhängigkeit thematisiert – der Patient nahm an einer klinikinternen Gruppenpsychotherapie für Menschen mit Substanzstörungen teil.

Der positive klinische Verlauf wurde getrübt durch eine Erhöhung des Prolaktinspiegels im Blut auf das fünffache des Normwerts. Der Patient wies keine klinischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch den erhöhten Prolaktinspiegel auf (Libidoverlust, Potenzstörungen, Galaktorrhoe etc.). Er und seine Mutter wurden über diese spezifischen Nebenwirkungen informiert. Amisulprid, welches sehr wahrscheinlich für die Erhöhung des Prolaktins ursächlich verantwortlich war, wurde belassen. Beide waren damit einverstanden.

Nach acht Wochen Krankenhausaufenthalt konnte der Patient schließlich in deutlich gebesserem Zustand entlassen werden. Er erhielt ein Medikamentenrezept, die Termine für die ambulante Nachbehandlung und die Laborkontrollen wurden vor Austritt verbindlich organisiert. Leider konnte sich der Patient trotz Therapien nicht genügend von Cannabis distanzieren und die Errichtung einer Tagesstruktur blieb bis zum Austritt in der Schwebe, teilweise wegen fehlender Einsicht und Motivation.

Kommentar: Trotz einer adäquaten intergrierten psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung gelang es nur zu einem ungenügenden Teil, das Funktionsniveau des Patienten zu verbessern. Die Adhärenz blieb v. a. wegen der Substanzabhängigkeit problematisch und weitere Rückfälle waren absehbar; das Funktionsniveau erholte sich nicht in ausreichendem Maße.

■ **Tab. 2.2** Antipsychotische Therapie der Schizophrenien bei einer Auswahl von typischen klinischen Situationen

Klinisches Problem	Substanz	Dosis (mg/d)	Zu vermeiden
Adipositas	Aripiprazol	5–20	Quetiapin, Olanzapin, Risperidon, Clozapin
	Haloperidol	5–10	
	Lurasidon	40–120	
	Ziprasidon	40–80	
Alter ab 65 Jahren	Quetiapin	25–100	Zuclopenthixol
Arterielle Hypertonie	Aripiprazol	5–20	Olanzapin, Clozapin
	Haloperidol	5–10	
Hyperprolaktinämie	Aripiprazol	5–20	Amisulprid, Haloperidol, Paliperidon, Risperidon
	Quetiapin	50–600	
	Clozapin	50–450	
Komorbide Alkoholabhängigkeit	Haloperidol	2–10	–
Koronare Herzkrankheit	Aripiprazol	5–20	Amisulprid, Haloperidol, Clozapin, Ziprasidon
	Risperidon	2–4	
	Flupentixol	2–10	
Morbus Parkinson	Quetiapin	25–50	Fluphenazin, Haloperidol
	Clozapin	6,25–50	
Schwangerschaft	Haloperidol	2–10	Clozapin
Stillzeit	Keine Empfehlung	–	–
Vormalige Leukopenie	Aripiprazol	5–20	Clozapin, Flupentixol, Olanzapin
	Quetiapin	50–600	
Vormaliges malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)	Abhängig von verursachender Substanz, initial mit Benzodiazepin:	–	Aripiprazol, Fluphenazin, Haloperidol, Flupentixol, Zuclopenthixol
	Clozapin	50–450	
	Quetiapin	50–600	
Zwangserkrankung	Risperidon +	2–4	Olanzapin, Clozapin
	Sertralin	50–100	

■ **Tab. 2.3** Notfallpsychiatrie: pharmakologische Therapie bei Schizophrenie

Applikationsweg	Pharmakon	Kombination mit
Oral	Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Zuclopenthixol	Benzodiazepin, z. B. Lorazepam; Cave Diazepam: Lange Halbwertszeit!
Intramuskulär	Aripiprazol, Haloperidol, Zuclopenthixol	Benzodiazepin, z. B. Lorazepam
Intramuskulär	Olanzapin	Kombination mit Benzodiazepin kontraindiziert
Intravenös	Als Monotherapie ein Benzodiazepin, allerdings mit geringer Erfolgswahrscheinlichkeit. Haloperidol darf wegen des Risikos von Herzrhythmusstörungen nicht intravenös verabreicht werden.	

menfassung aus klinischer Erfahrung und wichtigen Empfehlungen zum medikamentösen Management in der Notfallpsychiatrie bei Schizophrenie findet sich in ■ Tab. 2.3.

- **MERKE** Akuttherapie der Schizophrenie umfasst eine antipsychotische Pharmakotherapie zur Symptomkontrolle innerhalb von vier bis sechs Wochen, zusammen mit psycho- und soziotherapeutischen Elementen. Notfalltherapie beschränkt sich auf psychiatrische Notfälle; bei Agitation im Rahmen der Schizophrenie ist in jedem Fall ein schnell wirksames Antipsychotikum angezeigt, um akute Selbst- und Fremdgefährdung abzuwenden.

2.2.2 Langzeittherapie

Viele Patienten mit Schizophrenie sind auf eine längerfristige Behandlung angewiesen, welche pharmako-, psycho- und soziotherapeutische Komponenten umfasst. Die Psychopharmakotherapie nimmt dabei eine zentrale Stellung ein. Ambulante, tagesklinische und stationäre Therapien sind notwendig, um dem Patienten, entsprechend Zustandsbild und Lebenssituation, eine bestmögliche Behandlung zu ermöglichen. Psychiatrische und somatische Komorbiditäten sollten in ein Behandlungskonzept integriert werden. Jederzeit während eines Verlaufs kann ein Patient mit einer Schizophrenie zusätzlich an einer depressiven Episode erkranken, wodurch das Suizidrisiko erhöht ist. Die Beachtung der Adhärenz (früher Compliance) bleibt eine stete Herausforderung. Medikamentöse Einstellungen im Rahmen der Langzeitbehandlung von Patienten mit Schizophrenie umfassen vorzugsweise ein Antipsychotikum der zweiten Generation, weniger häufig eines der ersten Generation.

Gemäß Behandlungsleitlinie der DGPPN (► Kap. 2.8.1) wird die Dauer der antipsychotischen Behandlung wie in ■ Tab. 2.4 dargestellt empfohlen.

Allerdings weisen neue Studienergebnisse aus den Niederlanden darauf hin, dass eine Intervalltherapie gegenüber einer kontinuierlichen Therapie für das Funktionsniveau der Patienten, notabene in einem jahrelangen Verlauf, vorteilhafter sein könnte (► Kap. 2.1.3).

■ **Tab. 2.4** Dauer der antipsychotischen Therapie

Phase der Erkrankung	Dauer
Ersterkrankung	Mindestens 12 Monate
Erstes Rezidiv	2–5 Jahre
Multiple Episoden	u. U. lebenslang

Auf eine tabellarische Darstellung der Dosierungsempfehlungen bei Langzeitbehandlung wird hier verzichtet, weil in ■ Tab. 2.1 bereits Dosierungen für Mehrfacherkrankte aufgezeigt sind und diese denen für Langzeitbehandlung ähnlich sind. Der interessierte Leser findet in ► Kap. 2.8.1 Angaben zu den entsprechenden Internetadressen.

Depot-Antipsychotika können für einen Teil der Patienten sinnvoll sein, weil sich dadurch die tägliche orale Medikamenteneinnahme erübrigt oder verringert, sich schneller eine mangelnde Adhärenz manifestiert und u. U. der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst wird. Zudem sind Depot-Antipsychotika geeignet, um eine optimale Symptomkontrolle bei straffällig gewordenen Patienten mit Schizophrenie zu erreichen und die Adhärenz präziser bewerten zu können: Wenn der Patient nicht zur vereinbarten Verabreichung des Depots kommt, weiß der Behandler sofort, dass sich die Adhärenz verschlechtert hat. Es stehen Depot-Darreichungsformen sowohl von Antipsychotika der ersten als auch zweiten Generation zur Verfügung. In der Wirkung sind sie nach Studienlage in etwa gleich stark, allerdings mit unterschiedlichem UAW-Profil, entsprechend den jeweiligen oralen Darreichungsformen. Für die Neueinstellung eines Patienten mit einem Depot bedarf es neben der Erfahrung des Therapeuten, der sorgfältigen Aufklärung des Patienten auch des Einbezugs des Betreuersystems, falls vorhanden.

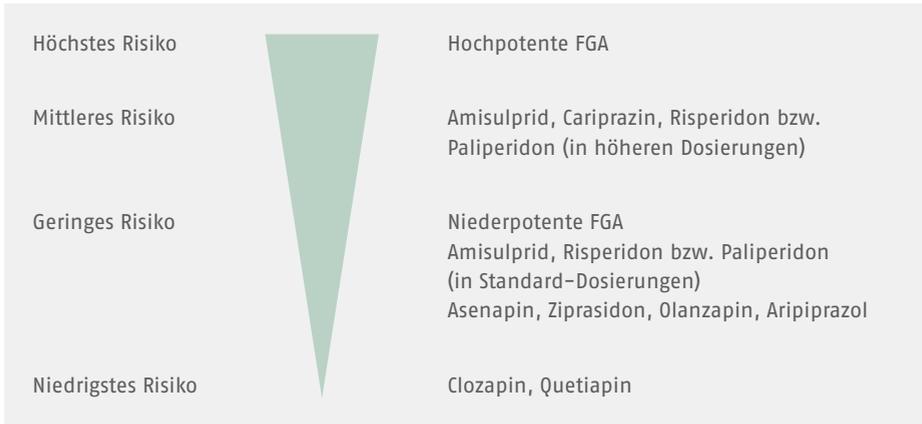
Eine weitere Herausforderung stellen Lebenslagen wie Schwangerschaft oder das Stillen dar (► Kap. 3.7).

■ **MERKE** Die Langzeittherapie der Schizophrenien sollte sich nicht alleine auf Verhinderung eines Rückfalls beschränken, sondern in gebührendem Maße das Funktionsniveau und die Lebensqualität berücksichtigen. Der Einbezug des Patienten in wichtige therapeutische Maßnahmen ist eine geeignete Strategie, um den Verlauf günstig zu beeinflussen.

2.2.3 Rezidivprophylaxe

Rückfälle oder Rezidive sind im Verlauf einer Schizophrenie häufig, und belaufen sich je nach Studie auf über 80 % der Fälle. Für die Definition des Rückfalls (Englisch: relapse) wird die symptomatische Verschlechterung herangezogen, meist ab einem bestimmten Schwellenwert. Viele Behandlungsleitlinien empfehlen eine Dauertherapie mit einem Antipsychotikum, weil sich bei Dosisreduktion oder Absetzen die Rückfallwahrscheinlichkeit erhöht.

Ein alternativer Begriff ist Recovery, gemeint ist das Erreichen des bestmöglichen Funktionsniveaus. Diese Definition entspricht eher der modernen psychiatrischen Therapie, weil nicht nur auf Symptome, sondern auch auf das alltägliche Funktionieren, die sozialen Interaktionen, Freizeitverhalten u. v. m. geachtet wird. Nur etwas mehr als 13 %



● **Abb. 3.6** Klassifizierung der Antipsychotika nach EPMS-Risiko

selten Patienten mit einer entsprechenden Symptomatik zu beobachten. Ein deutliches Signal, dass viel mehr Antipsychotika der zweiten Generation zum Einsatz kommen bzw. dass FGA niedriger dosiert werden.

■ **MERKE** Biperiden wirkt gut bei Früh dyskinesien und Parkinsonoid, jedoch nicht bei Akathisie.

● **Abb. 3.5** zeigt das EPMS-Risiko einzelner Antipsychotika im Vergleich zu Olanzapin (odds-ratio). Benperidol hat das mit Abstand höchste Risiko aller Antipsychotika, Clozapin besitzt die deutlich niedrigste Inzidenz.

Insgesamt verursachen hochpotente FGA dosisabhängig am häufigsten EPMS. Dies gilt jedoch nicht für alle FGA, da die niederpotenten Substanzen nur in geringem Ausmaß entsprechende Nebenwirkungen auslösen. Für SGA ist eine deutlich niedrigere Inzidenz von EPMS durch große Metaanalysen belegt. Es gibt allerdings SGA, die bei höherer Dosierung EPMS auf dem Niveau der hochpotenten FGA auslösen können (Amisulprid, Risperidon, Paliperidon). ● **Abb. 3.6** gibt einen Vorschlag der Klassifizierung der Antipsychotika nach ihrem Risiko, EPMS zu verursachen.

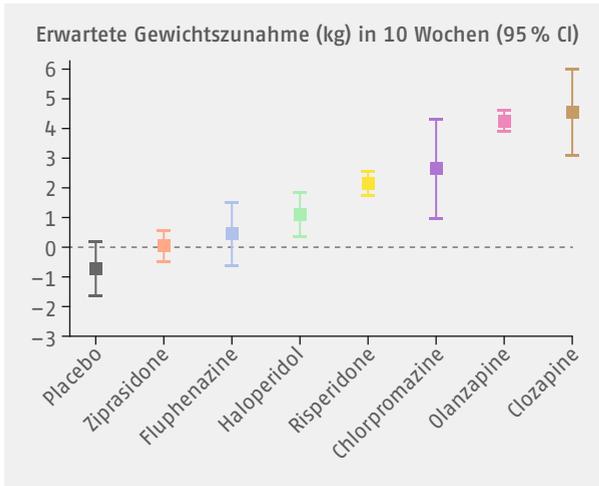
Anekdote

Biperiden hat vor allem in der nicht retardierten Arzneiform eine leicht euphorisierende Wirkung. Manche „erfahrene“ Schizophrenie-Patienten können dyskinetische Symptome simulieren, um eine Biperiden-Verordnung zu erhalten.

3.5.2 Metabolische Nebenwirkungen

Unter diesem Begriff werden Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, pathologische Glucosetoleranz, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie zusammengefasst.

Obwohl unter fast allen Antipsychotika eine Gewichtszunahme zu beobachten ist, wird dieses Phänomen überwiegend den SGA zugeordnet. Hier stehen vor allem zwei Substanzen – Clozapin und Olanzapin – im Fokus. 10 bis 40 % der mit diesen Antipsychotika behandelten Patienten sind von einer deutlichen Gewichtszunahme (mehr als 10 %



● **Abb. 3.7** Gewichtszunahme unter ausgewählten Antipsychotika in kg nach zehnwöchiger Therapie. Nach Allison et al. 1999

ihres Ausgangsgewichts) betroffen. Bei einigen Patienten können unter diesen beiden Substanzen Gewichtszunahmen von mehr als 20 kg auftreten. Unter Langzeitbehandlung haben mehr als 50 % der Patienten Übergewicht mit einem Body-Mass-Index (BMI) von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (► Kap. 2.2.1). Nicht vergessen werden darf in diesem Kontext, dass das Risiko schizophrener Patienten für Übergewicht und Diabetes generell um den Faktor 1,5 bis 2 höher liegt als das der Allgemeinbevölkerung.

● **Abb. 3.7** zeigt Daten aus einer großen Metaanalyse zur Gewichtszunahme ausgewählter Antipsychotika. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Untersuchung sich nur auf einen Zeitraum von zehn Wochen bezog. Hierunter sind die zu erwartenden Gewichtszunahmen natürlich deutlich niedriger als nach Langzeiteinnahme über z. B. ein Jahr.

Die Daten aus ● **Abb. 3.7** haben unter Berücksichtigung neuerer Erkenntnisse trotz der kurzen Laufzeit durchaus Relevanz. Heute wissen wir, dass der beste Prädiktor für eine langfristige Gewichtszunahme eine kurzfristige Zunahme in den ersten Wochen ist. Essenziell ist deshalb eine häufige Kontrolle des Gewichts, gerade zu Beginn der Therapie. Wichtig im Zusammenhang mit der Gewichtszunahme ist die Erkenntnis, dass die Gewichtszunahme nicht kontinuierlich während der gesamten Einnahmedauer stattfindet, sondern dass nach ca. einem Jahr ein sog. Plateau erreicht ist. Danach ist die Zunahme geringer bzw. kommt es sogar zu einer leichten Abnahme. Von Bedeutung ist gleichfalls, dass keine Dosisabhängigkeit dieser Nebenwirkung existiert. Bei entsprechend veranlagten Patienten ist bereits bei niedrigen Dosen eine Gewichtszunahme zu verzeichnen, während andere selbst bei höheren Dosen nicht zunehmen. In einigen Untersuchungen sind auch Auffälligkeiten im Zusammenhang mit dem BMI beobachtet worden. Patienten mit einem niedrigen BMI nehmen unter Olanzapin mehr zu als jene, die vorher bereits einen höheren BMI hatten.

■ **Tab. 3.7** Metabolische Zielparameter (Über- bzw. Unterschreitung der genannten Werte bei mindestens drei Kriterien definiert ein metabolisches Syndrom)

Parameter	Werte
Abdominelle Adipositas (Bauchumfang)	Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm
Nüchternblutzucker	> 110 mg/dl
Triglyzeride	> 150 mg/dl
HDL-Cholesterin	Männer < 40 mg/dl, Frauen < 50 mg/dl
Arterielle Hypertonie	> 140/90 mmHg

Beratung

Für die Beratung von Patienten mit Gewichtszunahme unter Antipsychotika sind folgende Empfehlungen wichtig:

- Kontrollieren Sie gerade zu Therapiebeginn häufig ihr Gewicht. Eine Zunahme in den ersten Wochen ist der beste Prädiktor für eine langfristige Zunahme. Jetzt wäre, falls notwendig, ein Umsetzen auf eine andere Substanz einfacher als nach Langzeittherapie.
- Ihr Gewicht nimmt nicht kontinuierlich während der gesamten Einnahmedauer zu. Vielmehr ist nach ca. einem Jahr der Einnahme ein sog. Plateau erreicht.
- Bei einer beobachteten Gewichtszunahme bringt eine Dosisreduktion als Gegenmaßnahme nichts.

Im Rahmen neuerer großer Metaanalysen (Leucht et al. 2009 und 2013) zeigte sich, dass fast alle SGA zu größerer Gewichtszunahme als Haloperidol führten. Dies gilt für Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Sertindol. Aripiprazol und Ziprasidon dagegen verursachten nicht mehr Zunahme als Haloperidol. Im Vergleich mit den niederpotenten FGA ergaben sich für die untersuchten SGA keine Vorteile bezüglich der Gewichtszunahme.

Die pathologischen Mechanismen für die Ursache der Gewichtszunahme unter Antipsychotika sind noch nicht endgültig geklärt. Heute wird am ehesten ein Zusammenhang mit der Histaminrezeptorblockade einiger Substanzen gesehen. Gerade die Substanzen, die zu deutlicher Gewichtszunahme führen, besitzen auch starke antihistaminerge Eigenschaften.

Über die Gewichtszunahme hinaus kann es unter Antipsychotika zu weiteren pathologischen Stoffwechselstörungen kommen. Im Vordergrund stehen auch hier wieder die beiden Substanzen Clozapin und Olanzapin. Pathologische Glucosetoleranz, Hyperglykämien und Hyperlipidämien werden besonders unter diesen beiden Substanzen beschrieben, können aber auch unter Quetiapin und Risperidon auftreten. Aripiprazol und Ziprasidon scheinen diesbezüglich kein Risiko darzustellen. Für Clozapin und Olanzapin ist der Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Erhöhung des Risikos für

■ **Tab. 3.8** Metabolische Veränderungen unter Antipsychotika der 2. Generation (s. auch ■ Tab. 2.7)

Substanz	Gewichtszunahme	Diabetesrisiko	Lipidstörungen
Clozapin	+++	+	+
Olanzapin	+++	+	+
Risperidon/Paliperidon	++	+/-	+/+
Quetiapin	++	+/-	+/-
Sertindol	++	+/-	+/-
Asenapin	+	-	-
Amisulprid	+	-	-
Ziprasidon	+/-	-	-
Aripiprazol	+/-	-	-

+++ = sehr deutlicher Effekt, ++ = deutlicher Effekt, + = moderater Effekt, +/- = geringer Effekt, - = kein Effekt

die Entwicklung eines Typ-II-Diabetes belegt. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind noch nicht hinreichend geklärt. Diskutiert werden direkte Effekte der Substanzen auf die Insulinsensitivität und Veränderungen der Adipokinsekretion.

Kommen drei oder mehr der oben genannten Kriterien zusammen, so spricht man von einem sog. metabolischen Syndrom, wenn die Grenzwerte laut ■ Tab. 3.7 überschritten werden.

Nicht vergessen werden darf in diesem Kontext, dass Patienten mit schizophrenen Störungen, unabhängig von der Medikation, ein erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom haben. So ist die überwiegende Mehrzahl Raucher (mind. 75 %) und 40 bis 80 % weisen einen BMI auf, der gegenüber der Normalbevölkerung um 20 % erhöht ist. In einer großen naturalistischen Studie in den USA (CATIE-Studie) wiesen 43 % der Patienten ein metabolisches Syndrom auf, während dies in der Normalbevölkerung nur halb so häufig auftritt. Bei allen diesen Daten ist zu berücksichtigen, dass die Patienten bei Studienbeginn bereits unter Medikation standen und entsprechende Effekte der Medikamente nicht ausgeschlossen sind. Die unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ zusammengefassten internistischen Krankheitsbilder können zu entsprechend erhöhten Risiken für das Auftreten kardialer und zerebrovaskulärer Effekte (Herzinfarkt und Schlaganfall) führen. Nicht umsonst geht man davon aus, dass die Lebenserwartung Schizophrener um zehn bis 20 Jahre niedriger liegt als bei der übrigen Bevölkerung (► Kap. 1.3).

Insgesamt stellen die Antipsychotika, was die Risiken für metabolische Effekte betrifft, eine inhomogene Gruppe dar. Zwei Substanzen stechen hier besonders negativ heraus, Clozapin und Olanzapin, während Aripiprazol und Ziprasidon diesbezüglich als am besten verträglich zu sein scheinen. ■ Tab. 3.8 zeigt die Risiken für metabolische Effekte unter verschiedenen SGA.

Beratung

Für die Beratung von Patienten mit deutlicher Gewichtszunahme unter Antipsychotika sind folgende Empfehlungen wichtig:

- Gewichtszunahme auf Werte von nicht mehr als 5 % des Ausgangsgewichts sind unter Antipsychotikatherapie im normalen Bereich und „lohnen“ keine Umstellungs- oder Therapieexperimente.
- Bei Gewichtszunahme auf Werte von mehr als 5 % des Ausgangsgewichts ist eine Umstellung auf z. B. Aripiprazol oder Ziprasidon in Betracht zu ziehen. Vorsicht jedoch auf eventuelle Kontraindikationen und generell auf umstellungsbedingte Exazerbationen der schizophrenen Symptomatik.
- Generell sind Änderungen des Lebensstils (mehr Bewegung) und Diät empfehlenswert.
- Bei ausbleibendem Erfolg (anhaltende Erhöhung um >7 % des Ausgangswerts) ist eine Begleitmedikation in Betracht zu ziehen (Aripiprazol zusätzlich zu Clozapin, alternativ als „Gegenmittel“ Metformin bzw. Topiramate). Vorsicht, Metformin (750–3000 mg/d) und Topiramate (100–250 mg/d) sind wirksam zur Gewichtsreduktion, ihr Einsatz ist aber bei dieser Indikation off-label (Cave: Laktatazidose unter Metformin) (► Kap. 2.2.1).

3.5.3 Kardio- und zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

Viele Antipsychotika, aber auch Antidepressiva oder Methadon, verzögern die kardiale Repolarisation und führen dadurch zu einer Verlängerung der sog. QT-Zeit im EKG. Heute wird in der Regel das Herzfrequenz-korrigierte QT-Intervall berechnet und als QTc-Zeit angegeben. QTc-Zeiten von <430 ms bei Männern und <450 ms bei Frauen gelten als normal. Ab Zeiten von >450 ms bei Männern und >470 ms bei Frauen spricht man von verlängerter QT-Zeit. QTc-Zeiten von >500 ms gelten als Risiko und sollten Konsequenzen in Form des Absetzens der eventuell auslösenden Medikamente haben. Besonders bedrohlich sind die in Folge von QT-Zeit-Verlängerungen auftretenden ventrikulären Kammertachyarrhythmien vom Typ „Torsades des Pointes (TdP)“. Hierunter kann es zu plötzlichem Herzstillstand kommen. Viele ältere und auch neuere Antipsychotika können zu QT-Zeit-Verlängerungen führen; in der Monotherapie ist dieses klinisch oft gut beherrschbar. Problematisch sind insbesondere Situationen, wenn zwei oder mehr Substanzen kombiniert werden, die ähnliche kardiale Effekte auslösen.

Neben Medikamenten, die teilweise direkte Effekte auf die QT-Zeit ausüben (► Kap. 3.8), können eine ganze Reihe weiterer Faktoren ein Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung darstellen, wie u. a. weibliches Geschlecht, höheres Alter, Herzerkrankungen (Long QT-Syndrom!), Elektrolytstörungen oder Medikamente, die Bradykardie auslösen können. Im Folgenden werden Maßnahmen vorgestellt, die medikamentös bei kardiovaskulären Nebenwirkungen in Betracht kommen und in die Beratung bei entsprechender Problematik mit einbezogen werden sollten:

- ggf. Dosisreduktion,
- bei QTc-Zeit von >500 ms Absetzen des verantwortlichen Medikaments,



○ **Abb. 3.8** Klassifizierung der Antipsychotika nach dem Risiko, die QT-Zeit zu verlängern

- Kontrolle des Serumkaliumspiegels (sollte bei Risikopatienten im oberen Normbereich liegen),
- mögliche Elektrolytverluste beachten (z. B. bei Diarrhö, starkem Schwitzen, Essstörungen),
- Arzneimittel, die Elektrolytstörungen induzieren können, identifizieren und evtl. Medikation ändern (z. B. Diuretika, Laxanzien, Glukocortikoide),
- Arzneimittel, die Bradykardie induzieren können, identifizieren und evtl. Medikation ändern (z. B. Betablocker, Calciumantagonisten, Clonidin).

In der Gruppe der Antipsychotika sind einige Substanzen besonders problematisch, was QT-Zeit-Verlängerungen betrifft, z. B. Thioridazin, Pimozid oder Sertindol. Unter Halo-

■ **Tab. 3.9** Psychopharmaka, ohne relevante QTc-Zeit-Verlängerung (mod. nach Wenzel-Seifert et al. 2013)

Antipsychotika	Antidepressiva	Stimmungsstabilisierer
<ul style="list-style-type: none"> ■ Aripiprazol, ■ Olanzapin 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Agomelatin, ■ Duloxetin, ■ Fluvoxamin, ■ Moclobemid, ■ Sertralin, ■ Tranylcypromin, ■ Vortioxetin 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Carbamazepin, ■ Lamotrigin, ■ Valproat
<p>Für diese Substanzen werden in der Fachinfo QT-Zeit-Verlängerungen genannt; aus Studien hingegen liegen keine negativen Ergebnisse vor.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Chlorprothixen, ■ Paliperidon, ■ Prothipendyl, ■ Zuclopenthixol 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Opipramol, ■ Trimipramin 	–