

Aus der Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie.

Zentrum für Psychologische Medizin

Medizinische Hochschule Hannover

Direktor: Professor Dr. med. W. Machleidt

# Unerwünschte Arzneimittelwirkungen atypischer Antipsychotika im klinischen Alltag

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin in der Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von Sören Eric Semmelhaack

aus Hannover

Hannover 2007

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover

am: 15.05.2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: ..... Prof. Dr. Dieter Bitter-Suermann

Betreuer der Arbeit: ..... PD Dr. med. Marc Ziegenbein

Referent: ..... Prof. Dr. med. Winfried Beil

Koreferent: ..... Prof. Dr. med. Udo Schneider

Tag der mündlichen Prüfung: ..... 15.05.2008

Promotionsausschussmitglieder:

Prof. Dr. Harald Gündel

Prof. Dr. Karin Weißenborn

Prof. Dr. Uwe Hartmann

**Erkenne die Lage! Rechne mit deinen Defekten, gehe von deinen Beständen aus, nicht von deinen Parolen.**

Gottfried Benn

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Fragestellung.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Patienten und Methode .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Die Herkunft der verwendeten Patientendaten.....</b>	<b>15</b>
3.1.1 Die psychiatrische Versorgung der Region Hannover .....	15
3.1.2 Die Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie.....	17
<b>3.2 Die Erfassung der verwendeten Patientendaten .....</b>	<b>18</b>
3.2.1 Der Fragebogen.....	18
3.2.2 Die Items des Fragebogens .....	18
3.2.3 Weitere Quellen .....	20
<b>3.3 Die Verarbeitung der erfassten Patientendaten .....</b>	<b>20</b>
<b>4. Auswertung und Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Biopsychosozialer Hintergrund.....</b>	<b>22</b>
4.1.1 Alter und Geschlecht.....	22
4.1.2 Die Krankheitsdauer seit dem Ersterkrankungsjahr.....	23
4.1.3 Die Diagnoseverteilung .....	24
4.1.4 Soziodemographische Merkmale .....	25
<b>4.2 Der klinische Aufenthalt.....</b>	<b>27</b>
4.2.1 Die stationäre Aufenthaltsdauer .....	27

4.2.2 Der Rechtsstatus bei Aufnahme.....	28
4.2.3 Zuordnung zu den Stationen.....	29
4.2.4 Besserung bei Entlassung .....	30
<b>4.3 Die Unerwünschte Arzneimittelwirkung.....</b>	<b>31</b>
4.3.1 Die Anzahl und Folge der aufgetretenen UAW.....	31
4.3.2 Die Art der UAW .....	32
4.3.3 UAW und Diagnose .....	33
<b>4.4 Die eingesetzten Medikamente.....</b>	<b>34</b>
4.4.1 Die Anzahl der verabreichten Medikamente.....	34
4.4.2 Antidepressiva .....	35
4.4.3 Phasenprophylaktika.....	36
4.4.4 Sedativa.....	36
4.4.5 Andere Medikation.....	37
<b>4.5 Antipsychotika.....</b>	<b>37</b>
4.5.1 Allgemeine Anmerkungen.....	37
4.5.2 Konventionelle Antipsychotika .....	39
4.5.3 Atypische Antipsychotika .....	40
4.5.4 Antipsychotika in Kombinationen .....	44
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>47</b>
<b>5.1 Antipsychotika.....</b>	<b>47</b>
<b>5.2 Patienten .....</b>	<b>52</b>
<b>5.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....</b>	<b>53</b>
5.3.1 Extrapyramidal motorische Störungen [EPS] .....	53
5.3.2 Gewichtsveränderungen .....	56
5.3.3 Psychische Störungen .....	60
5.3.4 Hyperprolaktinämien .....	61
5.3.5 Anticholinergen Störungen.....	65
5.3.6 QT-Verlängerungen .....	66
<b>5.4 Polypharmakotherapie .....</b>	<b>68</b>

Inhaltsverzeichnis .....	6
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>73</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>74</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>83</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>84</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>85</b>

### **Abbildungsverzeichnis**

<u>Abbildung 1. Anatomische Wirkorte typischer und atypischer Antipsychotika</u> .....	11
<u>Abbildung 2. Wirkmechanismus typischer und atypischer Antipsychotika</u> .....	12
<u>Abbildung 3. Die Sektoren der Region Hannover</u> .....	16
<u>Abbildung 4. Altersverteilung des Beobachtungskollektivs</u> .....	23
<u>Abbildung 5. Dauer des stationären Aufenthaltes</u> .....	27
<u>Abbildung 6. Rechtsstatus bei Aufnahme und Hauptdiagnosegruppen</u> .....	29
<u>Abbildung 7. Verteilung der Fälle auf die Stationen</u> .....	30
<u>Abbildung 8. Absetzen oder Anpassen bei UAW</u> .....	31
<u>Abbildung 9. Die Gruppen der eingesetzten Medikamente</u> .....	34
<u>Abbildung 10. Anzahl der Antipsychotika</u> .....	38
<u>Abbildung 11. Störungs- und Diagnosegruppen</u> .....	39
<u>Abbildung 12. UAW der Atypika</u> .....	42
<u>Abbildung 13. Diagnose und Atypika</u> .....	43
<u>Abbildung 14. Polypharmakotherapie mittels Atypika</u> .....	44
<u>Abbildung 15. Atypika und ihre Begleitmedikation</u> .....	45

## Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1. Die Items des Fragebogens</u> .....	19
<u>Tabelle 2. Geschlecht im Vergleich</u> .....	22
<u>Tabelle 3. Alter und Geschlecht im Beobachtungskollektiv</u> .....	22
<u>Tabelle 4. Altersverteilung im Vergleich</u> .....	23
<u>Tabelle 5. Psychiatrische Hauptdiagnosen [ICD-10]</u> .....	24
<u>Tabelle 6. Hauptdiagnosen im Vergleich</u> .....	25
<u>Tabelle 7. Familienstand im Vergleich</u> .....	25
<u>Tabelle 8. Schulabschluss im Vergleich</u> .....	25
<u>Tabelle 9. Arbeitssituation im Vergleich</u> .....	26
<u>Tabelle 10. Wohnsituation im Vergleich</u> .....	26
<u>Tabelle 11. Rechtsstatus bei Aufnahme</u> .....	28
<u>Tabelle 12. Verteilung auf die Stationen im Vergleich</u> .....	29
<u>Tabelle 13. Die Störungsbereiche</u> .....	32
<u>Tabelle 14. Hauptdiagnosen und Störungsbereiche</u> .....	33
<u>Tabelle 15. Antidepressiva</u> .....	35
<u>Tabelle 16. Phasenprophylaktika</u> .....	36
<u>Tabelle 17. Sedativa</u> .....	36
<u>Tabelle 18. Andere Medikamente</u> .....	37
<u>Tabelle 19. Antipsychotika</u> .....	37
<u>Tabelle 20. Atypische Antipsychotika</u> .....	40
<u>Tabelle 21. Kombinationen mit Atypika</u> .....	45
<u>Tabelle 22. Kombinationen und UAW</u> .....	46
<u>Tabelle 23. Inhibition und Induktion an CYP-Enzymen</u> .....	69

## **1. Einleitung**

Menschen mit seelischen Erkrankungen werden ambulant und stationär mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Medikamenten therapiert. Sie stellen heute im Rahmen vieler seelischer Erkrankungen einen unverzichtbaren Therapiebestandteil dar. Die Kombination aus Pharmakotherapie, Psychotherapie und Soziotherapie bildet die Grundlage in multimodalen Behandlungskonzepten. Dabei können Medikamente unter anderem der Einleitung und Aufrechterhaltung der Behandlung dienen und das Risiko eines Rückfalls vermindern. Im Weiteren folgt ein kurzer Überblick über die Gruppen der eingesetzten Psychopharmaka und den Unterschied ihrer erwünschten und unerwünschten Wirkungen. Als Unerwünschte Arzneimittelwirkungen [UAW] werden jene Folgen der Medikation für den Patienten bezeichnet, die im Anwendungsfall keinen therapeutischen Nutzen zeigen. In der Regel entstammen sie dem spezifischen Wirkungsprofil des einzelnen Wirkstoffes und sind so nicht grundsätzlich, sondern für jeden einzelnen Patienten in seiner gegenwärtigen Situation als unerwünscht zu bewerten. Im Folgenden soll nur dann von UAW gesprochen werden, wenn eine für den Patienten seelisch oder körperlich belastende oder gesundheitsschädliche Situation entsteht.

Die Gruppe der Antidepressiva umfasst Wirkstoffe mit einem Stimmung aufhellenden und oft Antrieb verbessernden Effekt bei depressiven Störungen unterschiedlicher Genese. Als heterogene Medikamentengruppe lassen sie sich nach ihrer chemischen Struktur einteilen in Trizyklische Antidepressiva (TZA), Tetrazyklische und neuere Antidepressiva oder entsprechend den Neurotransmittersystemen an denen sie ansetzen in Nicht-Selektive-Monamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI), Selektive-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI), Selektive-NA (Noradrenalin)-Rückaufnahmehemmer (SNRI) und kombinierte 5-HT- und NA-Rückaufnahmehemmer. Daneben gibt es die Gruppe der Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) und Präparate mit anderen Wirkmechanismen. Durch die Hemmung der Wiederaufnahme oder des abbauenden Enzyms wie der Monoaminoxidase (MAO) verlängern Antidepressiva die Wirkdauer der Neurotransmitter Serotonin (5-HT), Noradrenalin (NA) und Dopamin (DA) im synaptischen Spalt. Daneben können auch Auswirkungen auf das azetylcholinerge und histaminerge System bestehen. Die Art der vermittelten Wirkung hängt vom Rezeptor und Rezeptorsubtyp ab. Darüber hinaus sind der Ort und die Umgebungsstruktur von entscheidender Bedeutung. Es greifen zudem häufig unterschiedliche Neurotransmittersysteme ineinander und beeinflussen sich wechselseitig. Zukünftig wird es interessant zu unterscheiden, welche beobachtbaren Veränderungen auf eine direkte Stimulation hin erfolgen und welche durch adaptive Vorgänge bedingt sind. Die selektive Rückaufnahme führt vor allem in den ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn zu passageren UAW, die in der Regel ohne Dosisanpassung wieder

rückläufig sind. Insbesondere sexuelle und anticholinerge Störungen können aber ohne ärztliche Maßnahmen persistieren.

- 5-HT: Appetitminderung, Übelkeit, Kopfschmerz, Schwitzen, Schlafstörung, Agitiertheit, sexuelle Funktionsstörung.
- NA: Tremor, Tachykardie, Unruhe, Kopfschmerzen, Miktionsstörungen, Schwitzen, Mundtrockenheit.

Durch das Ausmaß der Blockade verschiedener postsynaptischer Rezeptoren sind unterschiedliche UAW möglich (mACh-, H<sub>1</sub>-, 5HT<sub>2</sub>, DA-, α<sub>1</sub>-Rezeptoren). Zu den bekannten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen anticholinerge Störungen, neurologische Störungen, wie Krampfanfälle, Dystonien und Myoklonien, kardiovaskuläre Störungen, wie Tachykardien, Arrhythmien, Hyper- und Hypotonien, Blutbildveränderungen und allergische Reaktionen. Die Compliance belastend sind aber auch sexuelle Störungen, die einer erhöhten serotoninergen Aktivität, und Gewichtszunahmen sowie Sedierung, die einer erhöhten histaminergen Aktivität zuzuordnen sind. Absetzsyndrome mit vermehrten grippeähnlichen, neurologischen und kognitiven Symptomen sind ebenso mit den Patienten zu diskutieren wie das zu Anfang erhöhte Suizidrisiko unter aktivierenden Antidepressiva.

Phasenprophylaktika werden auch als Stimmungsstabilisatoren, englisch: mood stabilizer, bezeichnet. Sie werden insbesondere zur Behandlung bipolar affektiver Störungen eingesetzt, die sich durch wenigstens zwei der folgenden Episoden mit mindestens einer hypomanischen oder manischen Phase definieren. Man unterscheidet manische und hypomanische Episoden, depressive und gemischte Episoden sowie rapid cycling. Nach DSM-IV wird zwischen Bipolar I mit mindestens einer manischen und Bipolar II mit ausschließlich hypomanischen Phasen differenziert. Psychotische Symptome können assoziiert auftreten. Unter der Bezeichnung Phasenprophylaktika werden sehr unterschiedliche Substanzklassen subsumiert. Die Antikonvulsiva, wie Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin, entfalten ihre Wirkung wie in der Epilepsiebehandlung durch eine Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle, wodurch die neuronale Entladungsfrequenz reduziert wird. Ebenso wie Lithium verstärken sie die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA und blockieren den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat. Lithium entfaltet weiterhin einen positiven Effekt über Second-messenger Systeme und erhöht indirekt die Serotoninfreisetzung. Auch verlängert es die biologischen zirkadianen Rhythmen, die im Rahmen einer bipolaren Erkrankung verschoben sein können. Neuerdings haben die neueren Antipsychotika, von denen noch die Rede sein wird, über eine lang

bekannte adjuvante Wirkung hinaus Eingang in die Basistherapie der bipolaren Störungen gefunden.

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsspektren der angesprochenen Präparate fallen die Nebenwirkungen sehr heterogen aus. Alle Antikonvulsiva und auch Lithium können zu zentralnervösen Störungen führen. Unter Lithium wurden weiter Herzrhythmusstörungen, Hypothyreosen, Polyurien und Polydipsien sowie Nierenfunktionsstörungen und Gewichtserhöhungen beobachtet. Bei Carbamazepin und Lamotrigin wurden Blutbildveränderungen und insbesondere initial allergische Hautreaktionen gesehen. Unter Valproat kam es ebenfalls zu Gewichtserhöhungen, Gerinnungs- und gastrointestinalen Störungen. Zu beachten ist ferner das teratogene Risiko unter Therapie mit Lithium, Valproat und Carbamazepin.

Benzodiazepine haben eine anxiolytische, Schlaf anstoßende, Muskel relaxierende und antikonvulsive Wirkung. Wegen ihrer sedierenden Komponente werden sie auch zu den Tranquilizern gezählt. Benzodiazepine erhöhen über eine eigene Rezeptorbindungsstelle die Affinität des inhibitorischen Neurotransmitters GABA zu seinem Rezeptor. Dosisunabhängig sind sie aber keine direkten GABA-Agonisten, was ihr geringes Intoxikationsrisiko mitbedingt. In Folge der gabaergen Wirkung kommt es zu einer Hyperpolarisation und verminderten Erregbarkeit des betreffenden Neurons. Das unterschiedliche Zusammenspiel mit den Untereinheiten des GABA-Rezeptors erklärt die verschiedenen Ausprägungen im Wirkungsprofil.

Vordringlich scheint das Abhängigkeitsrisiko bei Anwendung über sechs Wochen hinaus und außerhalb des therapeutischen Rahmens, im Speziellen bei Suchterkrankungen. Im höheren Lebensalter findet sich verstärkt das Phänomen der so genannten Low-dose-Abhängigkeit, bei der über Jahre Benzodiazepine in therapeutischen Dosen eingenommen werden, bei Absetzen jedoch das Risiko von Absetzeffekten auftreten kann. Diese lassen sich unterteilen in Reboundeffekte, die gabaerg gegenregulativ auftreten können, Rückfallsymptome der eigentlichen Erkrankung und Entzugserscheinungen, die von vegetativen Störungen zu psychosenahen und deliranten Zuständen, sowie Krampfanfällen führen können. Andere unerwünschte Wirkungen sind eine vermehrte Müdigkeit mit Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, wodurch die Fahrtauglichkeit einschränkt und besonders im Alter die Sturzgefahr erhöht wird. Überdosierungsanzeichen sind ferner Apathie, Amnesie, Schwäche, Schwindel, Nausea und Kopfschmerzen. Darüber hinaus sind auch paradoxe Erregungszustände mit verstärkter Unruhe und Aggressivität bekannt.

Bei vitaler Bedrohung kann es unter Gabe von Benzodiazepinen zu Atemdepression und Blutdruckabfall kommen.

Antipsychotika sind Medikamente, die vorrangig in der Therapie schizophrener Störungen, aber auch anderer psychopathologischer Syndrome, eingesetzt werden. Sie werden in dieser Arbeit im Focus der Aufmerksamkeit stehen. Die historischen Bezeichnungen Major Tranquilizer und Neuroleptika werden in der Literatur noch teilweise synonym verwandt. Sie bilden eine sehr heterogene Medikamentengruppe, die sich nach verschiedenen Gesichtspunkten einteilen lässt. Nach der chemischen Struktur unterscheidet man Trizyklische Antipsychotika wie Phenothiazine und Thioxanthe, Butyrophenone, Benzamine und andere Substanzklassen. Bei bestimmten Unverträglichkeiten kann ein Wechsel von einer chemischen Klasse zu einer anderen bedeutend sein. Eine Einteilung nach der antipsychotischen Potenz differenziert zwischen hochpotent (gute antipsychotische Wirkung bei geringer Sedierung), mittelpotent (gute antipsychotische Wirkung bei mäßiger Sedierung) und niedrigpotent (schwache antipsychotische Wirkung bei ausgeprägter Sedierung). Dabei ist allerdings eine Dosisabhängigkeit zu beachten, insbesondere unter neueren Präparaten.

**Abbildung 1. Anatomische Wirkorte typischer und atypischer Antipsychotika**

### Typische NL

① *Tuberoinfundibular (A8-Neurone)*

↪ Prolaktin-Sekretion

② *Nigrostrial (A9-Neurone)*

↪ Bewegungskontrolle

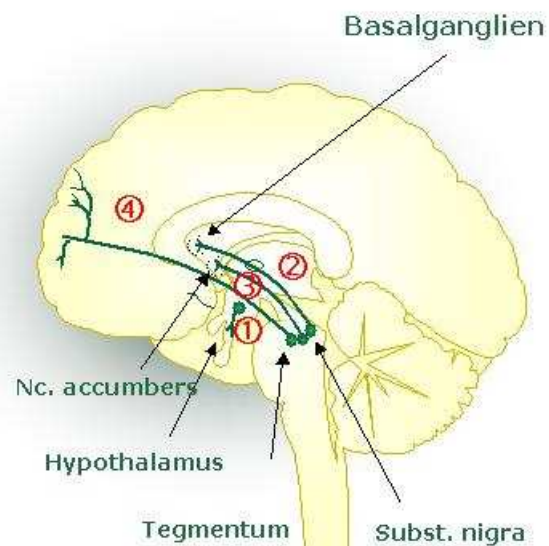
### Atypische NL

③ *Mesolimbisch (A10-Neurone)*

↪ Positivsymptome

④ *Mesokortikal (A10-Neurone)*

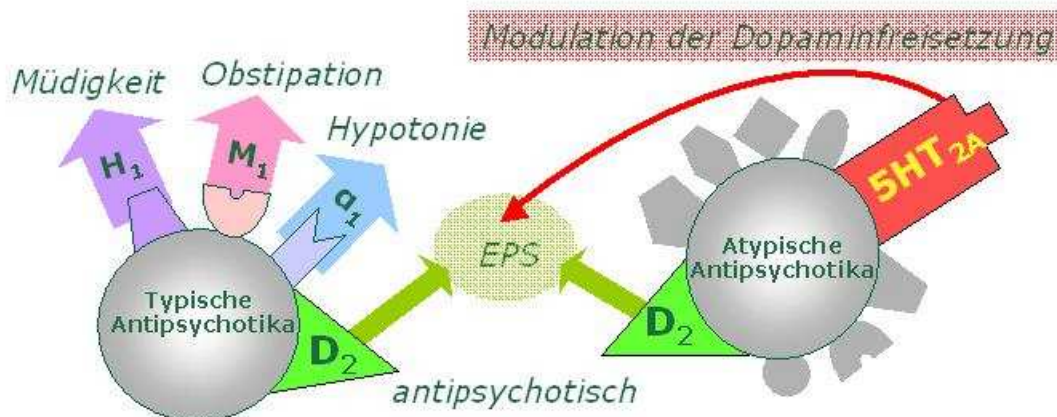
↪ Negativsymptome



Im Rahmen schizophrener Störungen wirken Antipsychotika auf die Positiv- und Negativsymptomatik, kognitive und katatone Symptome. Zu den Positivsymptomen zählen unter anderem Wahn und Halluzinationen, zu den Negativsymptomen Verarmung von Affekt, Antrieb, Sprache und sozialen Bindungen. Kognitive Störungen liegen im Bereich von

Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis; katatone zeigen sich als Stupor, Mutismus, in psychomotorischen Störungen und Stereotypien. Die Wirkung der konventionellen Antipsychotika beruht im Wesentlichen auf der Dämpfung einer dopaminergen Überaktivität. Die wichtigste Rolle spielen dabei die Dopamin  $D_2$ -Rezeptoren im mesolimbischen System (s. Abbildung 1). Eine Unterfunktion im mesokortikalen dopaminergen System wird mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht. Eine medikamentöse Beeinflussung des nigrostriatalen Dopaminsystems, das im Rahmen der Erkrankung nicht betroffen ist, führt zu den klassischen extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS) der Antipsychotika. Die Medikamentenwirkung auf das tuberoinfundibuläre Dopaminsystem kann in Prolaktinspiegel-erhöhungen resultieren. Eine Antagonisierung der  $5\text{-HT}_2$ -Rezeptoren führt zu einer vermehrten Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex, also im mesokortikalen dopaminergen System. Hierdurch werden die Negativsymptomatik und die kognitive Leistungsfähigkeit günstig beeinflusst und gleichzeitig einer Überblockade im nigrostriatalen Dopaminsystem entgegengewirkt (s. Abbildung 2). Diese Zusammenhänge bedürfen auf Rezeptorebene weiterer Untersuchungen.

**Abbildung 2. Wirkmechanismus typischer und atypischer Antipsychotika**



$H_1$ : Histamin-Typ-1-Rezeptoren  
 $\alpha_1$ : noradrenerge Alpha-1-Rezeptoren  
 $5\text{-HT}_{2A}$ : Serotonin- $2A$ -Rezeptoren

$M_1$ : muskarinerge Typ-1-Rezeptoren;  
 $D_2$ : dopaminerge  $D_2$ -Rezeptoren;

In den vergangenen Jahren wurde auch häufiger zwischen den neueren, so genannten atypischen und konventionellen Antipsychotika getrennt. Dazu zählen im engeren Sinne das Risperidon [Risperdal®, in Deutschland für die Indikation der Schizophrenie zugelassen am 6.12.1993], Olanzapin [Zyprexa®, 27.9.1996], Amisulprid [Solian®, 7.1.1999], Quetiapin [Seroquel®, 22.2.2000], Ziprasidon [Zeldox®, 4.4.2002] und Aripiprazol [Abilify®, 4.6.2004]. Atypika sollen sich vor allem durch eine verbesserte Wirksamkeit, auch bei unter konventioneller Medikation therapierefraktären Patienten, und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auszeichnen. Diese Voraussetzungen erfüllen die erhältlichen Medikamente, wie im Folgenden zu sehen sein wird, in unterschiedlichem Maß.

Die folgende Aufzählung gibt einen kurzen Überblick über die Konsequenzen wirkstoffabhängig möglicher Rezeptorblockaden.

- *H<sub>1</sub>-Rezeptorblockade:* Sedierung und Gewichtszunahme
- *mACH-Rezeptorblockade:* Anticholinerge Störungen wie Mundtrockenheit, Harnverhalt, Obstipation, Akkomodationsstörungen, erhöhter Augeninnendruck, Tachykardie und Delir
- *α<sub>1</sub>- Rezeptorblockade:* Orthostatische Hypotension, Schwindel, Reflextachykardie
- *D<sub>2</sub>- Rezeptorblockade:* *Mesolimbisch: Antipsychotischer Effekt*  
*Mesokortikal: Kognitive Defizite*  
*Nigrostriatal: Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)*  
*Tuberoinfundibulär: Hyperprolaktinämie*
- *5-HT<sub>2a</sub>- Rezeptorblockade:* Sedierung, Verbesserung der Negativsymptomatik
- *5-HT<sub>2c</sub>- Rezeptorblockade:* Gewichtszunahme, Abnahme des Prolaktinanstiegs

Zudem kann es zu allergischen und toxischen Reaktionen kommen, wie Störungen der Hämatopoese und Leberfunktion.

Nach bisherigen Annahmen nehmen bis zu vier fünftel der schizophrenen Patienten ihre Antipsychotika im Verlauf nicht wie verschrieben ein. Non-Compliance ist von gravierender klinischer Bedeutung und bedarf einer fachgerechten Begegnung. Der Aufbau einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung und die Notwendigkeit von Aufklärung und Psychoedukation, sowie die Verzahnung mit psycho- und soziotherapeutischen Angeboten und die enge Anbindung von Angehörigen sollen ob ihrer Wichtigkeit hier erwähnt werden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen stellten nach mangelnder Wirksamkeit den Hauptgrund für einen Therapieabbruch dar, wie jüngst die Clinical Antipsychotic Trials Of Inventional Effectivness (CATIE) Studie zeigte.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass alle UAW durch eine sinkende Lebensqualität die Compliance vermindern und die Therapiedauer sowie das Rückfallrisiko und damit auch die Behandlungskosten erhöhen können. Unter diesem Aspekt zeichnet sich die Notwendigkeit einer präventiven Strategie gegen unerwünschte Arzneimittelwirkungen ab. Deren Aufgabe muss es sein, biologische, psychische und soziodemographische Merkmale zu benennen, durch die sich Patienten mit UAW von solchen ohne unterscheiden.

Diese Untersuchung leistet einen wichtigen Beitrag zum Qualitätsmanagement im klinischen Alltag, da sie unter Einbeziehung des Patienten und seiner Behandler unmittelbar die Relevanz einer am gegenwärtigen Stand der Wissenschaft im Allgemeinen, sowie an den individuellen Voraussetzungen des einzelnen Patienten orientierten Pharmakotherapie aufzeigt. Mittelfristig dient die Auswertung dieser Arbeit der Aufdeckung von Risiko- und protektiven Faktoren von Patienten, sowie langfristig der fortlaufenden Entwicklung an Patientengruppen und an einzelne Patienten angepasster Psychopharmaka.

## **2. Fragestellung**

Die grundlegende Aufgabe dieser Untersuchung besteht darin, alle im Beobachtungszeitraum eines Jahres, innerhalb der Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover, aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen mittels Fragebögen zu erfassen und innerhalb einer Datenbank festzuhalten. Es soll untersucht werden welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei den betroffenen Patienten bestehen und inwiefern die Auswahl und Dosierung der Medikation das Auftreten und die Schwere verschiedener unerwünschter Arzneimittelwirkungen beeinflussen.

Als erstes ist zu überprüfen, ob die Patienten als homogenes Kollektiv betrachtet werden dürfen oder einzelne Nebenwirkungen bei bestimmten Subpopulationen vermehrt auftreten. Dabei ist es das Ziel, Risikofaktoren und protektive Faktoren zu beschreiben. Als zweites wird untersucht, ob die Wirkstoffe innerhalb der Hauptgruppen hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils homogen sind oder relevante Unterschiede aufweisen. Es sollen dabei Dosisabhängigkeiten für verschiedene UAW eruiert werden. Das Hauptaugenmerk liegt auf den atypischen Antipsychotika. In der Betrachtung der verschiedenen Wirkstoffe werden beobachtete, sowie in der Literatur beschriebene Nebenwirkungen und Wirksamkeitsunterschiede erörtert.

In der Zusammenführung dieser Daten wird anschließend zu diskutieren sein, ob es Subpopulationen gibt, die unter bestimmten Wirkstoffen ein erhöhtes Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen besitzen und welche von Patienten und Medikamenten abhängige Faktoren dabei zu berücksichtigen sind. Eine wichtige Erweiterung erfährt die Fragestellung durch die Tatsache, dass viele Patienten mit mehreren Wirkstoffen zum gleichen Zeitpunkt behandelt werden. Der erweiterte Nutzen oder Schaden einer Polypharmakotherapie wird abschließend ebenso betrachtet werden wie die Hochdosistherapie.

### **3. Patienten und Methode**

In der vorliegenden Arbeit wurden über den Zeitraum eines Jahres, vom 01. Februar 2003 bis zum 28. Februar 2004, alle aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auf den Stationen der Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) erfasst.

#### **3.1 Die Herkunft der verwendeten Patientendaten**

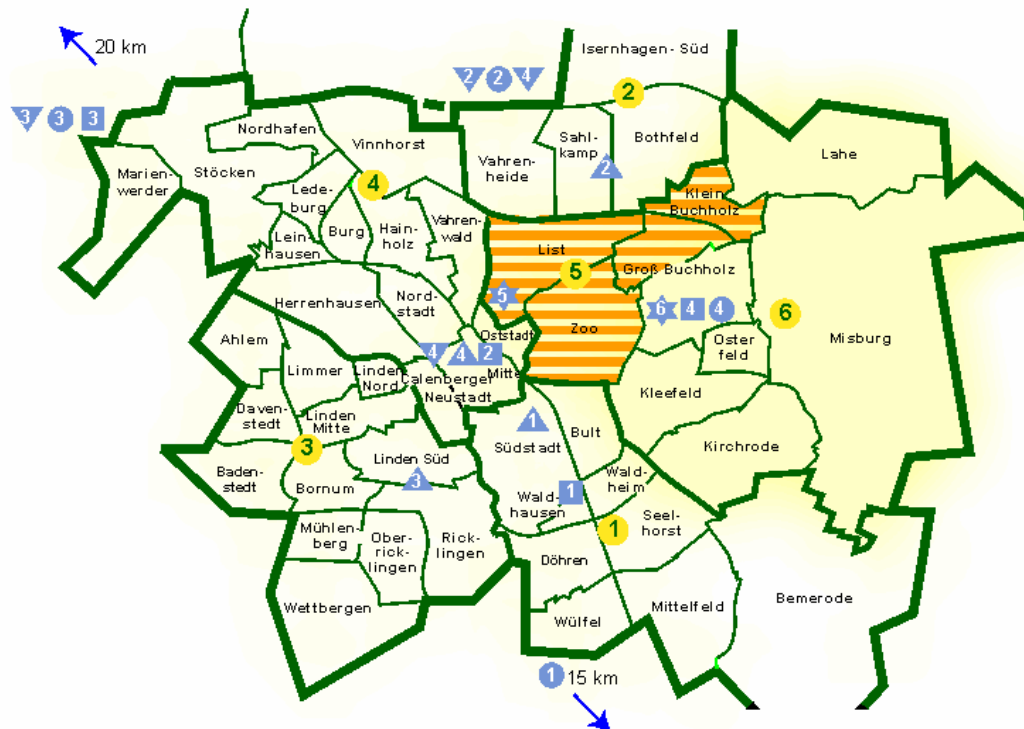
##### **3.1.1 Die psychiatrische Versorgung der Region Hannover**

Der 1,1 Millionen Einwohner umfassende Großraum Hannover ist seit 1977 in neun Sektoren unterteilt. Drei Sektoren befinden sich im Landkreis und sechs in der Stadt Hannover. Die MHH nahm von Beginn an am Sektorprinzip teil und ist zuständig für ein städtisches Einzugsgebiet, das circa 140.000 Einwohner umfasst. Sektor fünf wird durch die Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie versorgt und Sektor sechs durch die Abteilung für klinische Psychiatrie und Psychotherapie. Die stationäre Aufnahme erfolgt in der Regel abhängig vom Wohnort des Patienten.

Für den ambulanten Bereich entstand in jedem Sektor eine Ambulanz für schwer und chronisch erkrankte Patienten. Die Sozialpsychiatrische Poliklinik der MHH, Beratungsstelle für psychische und soziale Probleme, liegt im ihr zugeteilten Versorgungssektor der Region Hannover mit etwa 63.000 Einwohnern, außerhalb des Geländes der Medizinischen Hochschule. Die im ambulanten Versorgungsbereich aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden nicht in diese Untersuchung eingeschlossen.

Die Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie ist hinsichtlich der Patientenversorgung in ein psychiatrisches Versorgungsnetzwerk eingebettet. Im Einzelnen besteht eine Zusammenarbeit mit einem Langzeit- und Übergangwohnheim, einer Werkstatt, Tagesstätten und niedergelassenen Psychiatern und Psychotherapeuten, Neurologen, sowie Nervenärzten.

Abbildung 3. Die Sektoren der Region Hannover



**Einrichtungsträger :**

- ▲ 1 ▲ 2 ▲ 3 ▲ 4 = Abt. Sozialpsychiatrie im Gesundheitsamt der Stadt (ab 2002: Region) Hannover
- 1 ● 1 = Klinikum Wahrendorff der Wilkening GmbH
- ▼ 2 ▼ 4 ▼ 2 ▼ 2 = Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Klinikum Hannover/Langenhagen)
- ▽ 3 ▽ 3 ▽ 3 = Niedersächsisches Landeskrankenhaus in Wunstorf
- ◆ 5 ◆ 6 ◆ 4 ◆ 4 = Abteilung Sozialpsychiatrie und Psychotherapie (4+5) sowie Abteilung Klinische Psychiatrie und Psychotherapie (4+6) der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Sektorbezeichnung	Einwohnerzahl (1997)	Sozialpsychiatrischer Dienst	Institut für ambulante Poliklinik	Tagesklinik	Klinik
1	90.000	▲ 1		● 1	● 1
2	67.000	▲ 2	▼ 2	● 2	● 2
3	124.000	▲ 3	▼ 3	● 3	● 3
4	101.000	▲ 4	▼ 4	● 2	● 2
5	63.000		◆ 5		
6	77.000		◆ 6	● 4	● 4

### **3.1.2 Die Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie**

Die Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie besteht innerhalb der stationären Versorgung aus zwei allgemeinspsychiatrischen Akut- und Regelstationen 50 A und B (28 Betten), einer Soziotherapiestation 51 A (12 Betten) und der Tagesklinik 51 B (20 Plätze). Alle Stationen sind gemischt-geschlechtlich belegt.

Auf den Akut- und Regelstationen werden Patienten mit fast allen psychiatrischen Krankheitsbildern behandelt. Die Stationen sind fakultativ geschlossen, sollte ein Patient dies zu seinem Schutz vor Eigen- oder Fremdgefährdung benötigen und eine entsprechende Rechtsgrundlage vorliegen. In der Regel werden die Patienten bis zum Entlassungszeitpunkt auf derselben Station behandelt. Das Bezugstherapeutesystem bedeutet eine definierte Zuständigkeit und Verantwortlichkeit eines Mitarbeiters des Behandlungsteams für einen zu begleitenden Patienten. Der Bezugstherapeut fördert die Wahrnehmung des Patienten durch das Team vor dem Hintergrund seiner Biographie, seiner Krankheitsgeschichte und seiner aktuellen Lebenssituation und war während dieser Untersuchung ein wertvoller Ansprechpartner.

Die Sozialpsychiatrische Tagesklinik der MHH ist eine teilstationäre Einrichtung mit einer Therapiezeit werktags von 8:30 bis 16:00 Uhr. Sie versorgt Patienten mit psychischen Erkrankungen, schwerpunktmäßig mit Persönlichkeitsstörungen, affektiven Störungen oder schizophrenen Psychosen. Diese werden sektorübergreifend aus dem stationären oder ambulanten Bereich aufgenommen. Die primär gruppentherapeutische Behandlung dient der Krisenintervention, der Vermeidung einer stationären Behandlung, des sozialen Kompetenztrainings und der Einleitung sozialer und beruflicher Rehabilitation.

Die Soziotherapiestation bietet ein überwiegend gruppentherapeutisches Angebot für Patienten verschiedenster psychiatrischer Erkrankungen mit der Aufgabe der Förderung sozialer, insbesondere alltagsbezogener Fertigkeiten und der Reintegration in gesellschaftliche Prozesse und Arbeitsfelder. Der Schwerpunkt liegt auf der Behandlung von Menschen, die an einer chronischen schizophrenen Psychose erkrankt sind. Die zentrale Arbeitstherapie dient der Einübung strukturierter Arbeitsprozesse, sowie handwerklicher Fähigkeiten und bietet die Möglichkeit einer Beschäftigung in der Cafeteria und im Verkauf in der Therapie hergestellter Artikel.

### **3.2 Die Erfassung der verwendeten Patientendaten**

Die Daten wurden im Zeitraum zwischen dem 01. Februar 2003 und dem 28. Februar 2004 auf den Akut- und Regelstationen 50 A und B, der Soziotherapiestation 51 A und der Tagesklinik Station 51 B erhoben.

Um die Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) als Mittel zur Erhebung wissenschaftlich auswertbarer Daten und zur Qualitätssicherung im stationären Umfeld verbindlich zu etablieren, wurde ein fester Termin vereinbart und in wöchentlichen Abständen Ärzte und Bezugstherapeuten bezüglich neu oder erneut aufgetretener UAW anhand eines neu entwickelten Fragebogens befragt. Es bestand die Möglichkeit, unklare oder fehlende Zusammenhänge in direktem Kontakt mit den betroffenen Patienten zu klären.

#### **3.2.1 Der Fragebogen**

Der verwendete Fragebogen [siehe Anhang] wurde für diese Fragestellung selbst erstellt und kombiniert die Vorzüge des Fragebogens des AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) -Projektes und des Erfassungsbogens für unerwünschte Arzneimittelwirkungen des Institutes für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

#### **3.2.2 Die Items des Fragebogens**

Die Patientendaten wurden einem anonymisierten Namensschlüssel zugeordnet.

Im Einzelnen waren dies Nummer, Name, Geburtsdatum, Größe [cm], Gewicht [kg] und Geschlecht. Bezüglich des Aufenthaltsstatus wurden die behandelnde Station, das Aufnahme- und Entlassungsdatum, die Anzahl der Voraufenthalte sowie das Ersterkrankungsjahr eruiert.

Es wurden anamnestische Besonderheiten wie Arzneimittel-, Alkohol- und Nikotinabusus, Allergie, Diät, Implantate und Kontrazeptiva ermittelt. Psychiatrische und somatische Diagnosen wurden nach ICD-10 verschlüsselt.

Hinsichtlich der Arzneimittelgabe wurden der Präparatname, die Tagesdosis, die Dauer der Gabe, die frühere Gabe und die frühere Verträglichkeit festgestellt. Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden der Beginn, das Ende und die Dauer, wie auch die Schwere der Nebenwirkung nach GCP-Standard, sowie Verlauf, Therapie und Ausgang [wiederhergestellt, wiederhergestellt mit Defekt, noch nicht wiederhergestellt, unbekannt, Exitus] erhoben.

**Tabelle 2. Die Items des Fragebogens**

<p>Allgemeindaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nummer</li> <li>- Anonymisierter Namensschlüssel</li> <li>- Geburtsdatum</li> <li>- Größe [cm]</li> <li>- Gewicht [kg]</li> <li>- Geschlecht</li> </ul> <p>Aufenthaltsstatus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandelnde Station</li> <li>- Aufnahmedatum</li> <li>- Entlassungsdatum</li> </ul> <p>Erkrankungsverlauf</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Voraufenthalte</li> <li>- Ersterkrankungsjahr</li> <li>- Psychiatrische Diagnosen [ICD-10]</li> <li>- Somatische Diagnosen [ICD-10]</li> </ul>	<p>Anamnestische Besonderheiten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alkohol</li> <li>- Allergie</li> <li>- Arzneimittelabusus</li> <li>- Diät</li> <li>- Implantate</li> <li>- Kontrazeptiva</li> <li>- Rauchen</li> </ul> <p>Arzneimittelgabe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Präparatname</li> <li>- Tagesdosis</li> <li>- Dauer der Gabe</li> <li>- frühere Gabe</li> <li>- frühere Verträglichkeit</li> </ul> <p>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beginn der UAW</li> <li>- Dauer der UAW</li> <li>- Schwere der UAW nach GCP</li> <li>- Verlauf</li> <li>- Therapie</li> <li>- Ausgang</li> </ul>
--	---

### 3.2.3 Weitere Quellen

Ferner wurden Daten aus der Computer gestützten Basisdokumentation der MHH entnommen.

Im Einzelnen waren dies der Rechtsstatus bei Aufnahme [Freiwilligkeit, Betreuungsbeschluss, §§ 16, 17, 18 NPsychKG], die Gesamtdauer aller stationären psychiatrischen Aufenthalte [Größer bzw. Kleiner ein Jahr] und der Gesundheitszustand bei Entlassung [Gebessert oder Gleich bzw. Verschlechtert].

Ferner wurden soziodemographische Parameter ermittelt wie der Familienstand [Verheiratet, Verwitwet, Geschieden, Ledig], der Ausbildungsgrad [min. Fachhochschulreife, min. Realschulabschluss, min. Hauptschulabschluss, weniger als Hauptschulabschluss] sowie das Vorliegen eines Arbeitsverhältnisses und der Wohnstatus [Leben mit Partner oder in Wohngemeinschaft, Eigene Wohnung, Betreutes Wohnen, Wohnheim, Obdachlos].

Aus dem Akten- und Befundarchivierungssystem ALIDA und dem Behandlungsdokumentationssystem NANCY konnten fehlende Daten ergänzt werden.

## **3.3 Die Verarbeitung der erfassten Patientendaten**

Sämtliche Daten der erfassten 88 Fälle des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden handschriftlich mit Hilfe des unter 3.2.2 beschriebenen Fragebogens aufgenommen. Zur statistischen Auswertung wurden alle Daten mit einem *HP Notebook Compaq nx9030 Intel® Pentium® M 725 Prozessor 1,60 GHz, 894MHz, 480 MB* erfasst.

### **3.3.1 Die verwendete Software**

Es wurden Rechner mit den Betriebssystemen *Microsoft Windows NT®*, *Microsoft Windows 2000®* und *Microsoft Windows XP Professional Version 2002 Service Pack 2®* sowie *Microsoft Windows XP Home Edition Version 2002 Service Pack 2®* verwendet.

Die Fragebögen wurden mit *Microsoft Word®* entworfen. Alle erhobenen Daten wurden direkt in eine für *SPSS 12.0.1, deutsch für Windows/PC®* konzipierte Datenbank eingegeben.

### 3.3.2 Die statistische Auswertung

Die Datenmenge wurde strukturiert und ein Codeplan erstellt, das heißt allen Einzelpunkten des Fragebogens wurden Variablen zugeordnet und ihr Skalenniveau festgelegt. Danach wurden die Daten mit Hilfe des Daten-Editors eingegeben. Die entstandene Tabelle wurde anschließend in einer Datenexploration auf Eingabefehler und Plausibilität überprüft. Der Kolmogorov-Smirnov-Test diente zur Prüfung auf Abweichung von der Normalverteilung. Für  $p < 0,05$  wurde eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung angenommen.

Die deskriptive Auswertung erfolgte in Form von Häufigkeitstabellen. Abhängig von der untersuchten Variable wurden Perzentilwerte, Lagemaße, Verteilung und Streuung berechnet. In der Regel wurden sowohl Standardabweichung wie Standardfehler angegeben. In der analytischen Statistik wurden mit Hilfe von Kreuztabellen verschiedene Gruppen von Fällen bezüglich der Ausprägung einer nominalskalierten Variable verglichen. Die Unabhängigkeit der Variablen einer Kreuztabelle und damit indirekt ihr Zusammenhang wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Zusammenhänge zwischen zwei Variablen wurden mittels Berechnung von Korrelation und Regression berechnet.

Während die Korrelationsrechnung die Stärke eines Zusammenhangs zwischen zwei Variablen beschreibt, dient die Regressionsanalyse der Aufdeckung der Art des Zusammenhangs. Bis zu einem Korrelationskoeffizienten  $r$  von 0,2 sprechen wir von einer sehr geringen Korrelation, bis 0,5 von einer geringen, bis 0,7 von einer mittleren, bis 0,9 von einer hohen und darüber von einer sehr hohen Korrelation. Waren die Variablen intervallskaliert und normalverteilt wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet, im Falle mindestens einer ordinalskalierten oder nicht normalverteilten Variable nach Spearman. Die Abhängigkeit einer dichotomen Variable von anderen Variablen beliebigen Skalenniveaus wurde mittels der binären logistischen Regression ermittelt.

## **4. Auswertung und Ergebnisse**

Das Kapitel Auswertungen und Ergebnisse zeigt die statistische Erfassung des biopsychosozialen Hintergrundes (4.1) der Patienten, des klinischen Aufenthaltes (4.2), der unerwünschten Arzneimittelwirkung (4.3), der eingesetzten Medikation (4.4) und der Antipsychotika im Besonderen (4.5). Wir haben im Beobachtungszeitraum 88 Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfasst. Im Jahr 2003 wurden insgesamt 1287 Patienten in der Abteilung stationär behandelt. Sie bilden hier das Vergleichskollektiv.

### **4.1 Biopsychosozialer Hintergrund**

#### **4.1.1 Alter und Geschlecht**

Im Beobachtungskollektiv zeigte sich ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts ( $\text{♂}:\text{♀}=33:55$ ). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $39,39 \pm 13,45$  Jahre (Median 38 Jahre, Bereich 18-76 Jahre). Unter den Männern fand sich ein Durchschnittsalter von  $39,67 \pm 13,243$  Jahren (Median 37 Jahre, Bereich 18-70 Jahre). Bei den Frauen betrug das Durchschnittsalter  $39,16 \pm 13,68$  Jahre (Median 38 Jahre, Bereich 19-76 Jahre). Es lagen keine statistisch signifikanten Altersunterschiede zwischen den Geschlechtern vor.

**Tabelle 3. Geschlecht im Vergleich**

	männlich	weiblich
Beobachtungsgruppe	37,5%	62,5%
Vergleichsgruppe	44,5%	55,5%

Unter den Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen fand sich ein erhöhter Frauenanteil als im Vergleichskollektiv (s. Tabelle 2).

**Tabelle 4. Alter und Geschlecht im Beobachtungskollektiv**

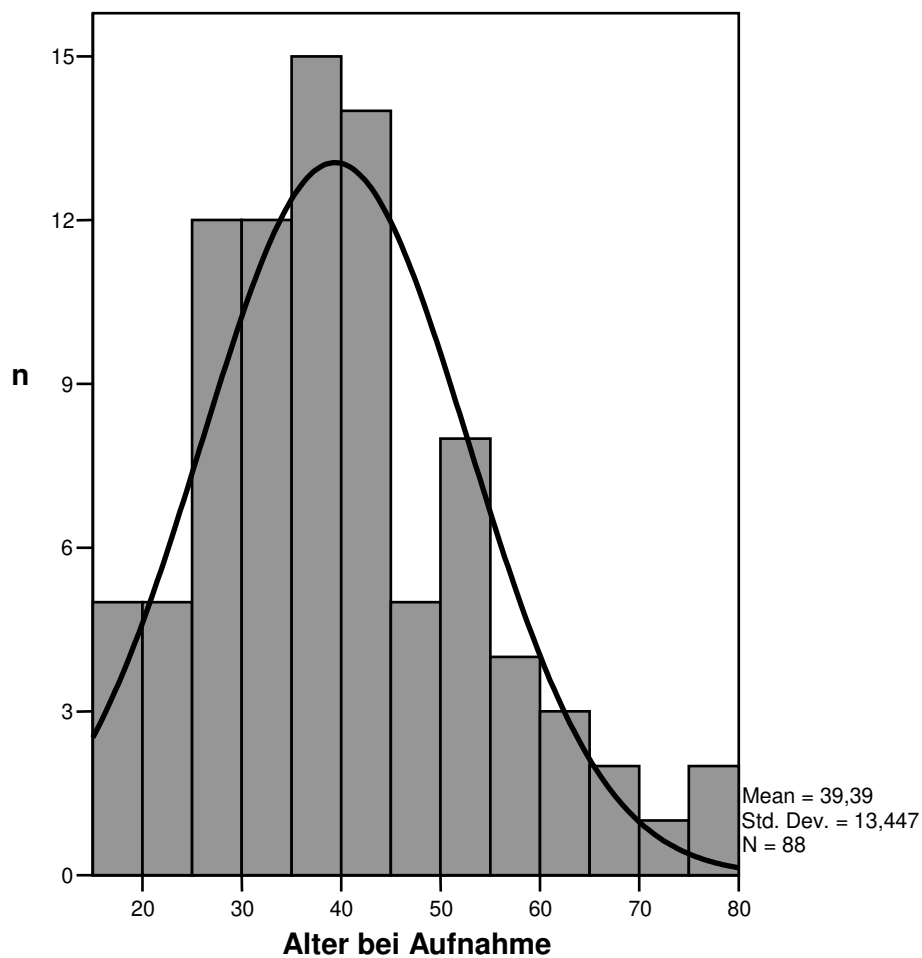
	Geschlecht	N	Mittelwert	Standartabweichung	Standartfehler des Mittelwertes
Alter bei Aufnahme	männlich	33	39,76	13,243	2,305
	weiblich	55	39,16	13,684	1,845

Die Altersverteilung war nach Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilt (siehe Abb. 2). In der Geschlechterverteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Daten lagen ebenfalls beide nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilt vor. Die Altersverteilung zeigte jeweils einen Gipfel um das 40. Lebensjahr.

**Tabelle 5. Altersverteilung im Vergleich**

	Bis 30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Beobachtungsgruppe	25,0%	30,7%	21,6%	13,6%	5,7%	3,4%
Vergleichsgruppe	19,7%	27,4%	26,5%	13,9%	7,2%	4,6%

Die Patienten in der Beobachtungsgruppe waren insgesamt jünger als jene der Vergleichsgruppe (s. Tabelle 4).

**Abbildung 4. Altersverteilung des Beobachtungskollektivs**

#### 4.1.2 Die Krankheitsdauer seit dem Ersterkrankungsjahr

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patienten betrug zum Untersuchungszeitpunkt  $10,43 \pm 11,01$  Jahre (Median 8,00 Jahre, Bereich 0-45 Jahre). Es fanden sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede.

### 4.1.3 Die Diagnoseverteilung

Die Patienten wurden mit ihren psychiatrischen Haupt- und Nebendiagnosen und mit ihren somatischen Diagnosen erfasst und den zehn diagnostischen Hauptgruppen des ICD-10 Kapitels F (Psychiatrie) zugeordnet.

58 (65,9%) gemeldete Fälle stammten von Patienten mit der Hauptdiagnose aus dem Bereich F2 (ICD-10) Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen. Diese Gruppe stellte mit nahezu 2/3 der Fälle die größte Anzahl dar. 15 (17%) Fälle kamen aus dem Bereich F3 (ICD-10) Affektive Störungen, weitere sieben (8%) aus dem Bereich F6 (ICD-10) Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen, vier (4,6%) aus dem Bereich F4 (ICD-10) Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen, drei (3,4%) aus dem Bereich F1 (ICD-10) Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen und einer (1,1%) aus dem Bereich F5 (ICD-10) Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren (vergleiche Tabelle 5).

**Tabelle 6. Psychiatrische Hauptdiagnosen [ICD-10]**

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
ICD-10 Gruppe F0x.xx-F9x.xx entsprechend 0-9	F1 (ICD-10)	Anzahl	0	3	3
		% von Geschlecht	0%	5,5%	3,4%
	F2 (ICD-10)	Anzahl	29	29	58
		% von Geschlecht	87,9%	52,7%	65,9%
	F3 (ICD-10)	Anzahl	4	11	15
		% von Geschlecht	12,1%	20,0%	17,0%
	F4 (ICD-10)	Anzahl	0	4	4
		% von Geschlecht	0%	7,3%	4,5%
	F5 (ICD-10)	Anzahl	0	1	1
		% von Geschlecht	0%	1,8%	1,1%
	F6 (ICD-10)	Anzahl	0	7	7
		% von Geschlecht	0%	12,7%	8,0%
	Gesamt	Anzahl	33	55	88
		% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Die Geschlechterverteilung zeigte ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes im Bereich F 2 (ICD-10) Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen. In den übrigen Bereichen bildete das weibliche Geschlecht die Mehrheit.

**Tabelle 7. Hauptdiagnosen im Vergleich**

	F0	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Beobachtungs- gruppe	0,0%	3,4%	65,9%	17,0%	4,5%	1,1%	8,0%	0,0%	0,0%
Vergleichs- gruppe	2,2%	5,5%	40,3%	17,7%	12,7%	0,3%	11,3%	0,2%	0,1%

Die erfassten Patienten hatten sehr viel häufiger eine Störung aus der Gruppe der Schizophrenie, schizotypen und wahnhaften Störungen als diejenigen der Vergleichsgruppe (s. Tabelle 6).

#### 4.1.4 Soziodemographische Merkmale

Familienstand:

52 (59,1%) der Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt ledig, 29 (33%) verheiratet, 5 (5,7%) geschieden und 2(2,3%) verwitwet (s. Tabelle 7).

**Tabelle 8. Familienstand im Vergleich**

	Ledig	Verheiratet	Geschieden	Verwitwet
Beobachtungsgruppe	59,1%	33%	5,7%	2,3%
Vergleichsgruppe	71,7%	22,7%	k.A.	5,6%

Schulabschluss:

Weniger als den Hauptschulabschluss hatten 4 (4,5%), mindestens den Hauptschulabschluss 33 (37,5%), mindestens den Realschulabschluss 27 (30,7%) und mindestens die Fachhochschulreife 24 (27,3%) Patienten erreicht (s. Tabelle 8).

**Tabelle 9. Schulabschluss im Vergleich**

	Weniger als Hauptschule	Hauptschule	Realschule	(Fach-) Abitur
Beobachtungsgruppe	4,5%	37,5%	30,7%	27,3%
Vergleichsgruppe	9,1%	35,0%	31,8%	24,1%

Arbeitssituation:

51 (58%) Patienten waren arbeitslos, berentet oder in Pension. 37 (42%) Patienten gingen bis zum Aufnahmezeitpunkt einer Beschäftigung, einschließlich beschützter Arbeit, nach (s. Tabelle 9).

**Tabelle 10. Arbeitssituation im Vergleich**

	Ohne Arbeit	Arbeit
Beobachtungsgruppe	58%	42%
Vergleichsgruppe	71%	29%

Wohnsituation:

43 (48,9%) Patienten lebten bei Aufnahme mit ihrem Partner oder in einer Wohngemeinschaft. Eine eigene Wohnung hatten 33 (37,5%) Patienten. Im betreuten Wohnen lebten 3 (3,4%) und in Wohnheimen 8 (9,1%) Patienten. Ein Patient (1,1%) war wohnungslos (s. Tabelle 10).

**Tabelle 11. Wohnsituation im Vergleich**

	Leben mit Partner/WG	Eigene Wohnung	Betreutes Wohnen	Wohnheim	Wohnungslos
Beobachtungsgruppe	48,9%	37,5%	3,4%	9,1%	1,1%
Vergleichsgruppe	44,3%	36,1%	2,7%	13,8%	3,1%

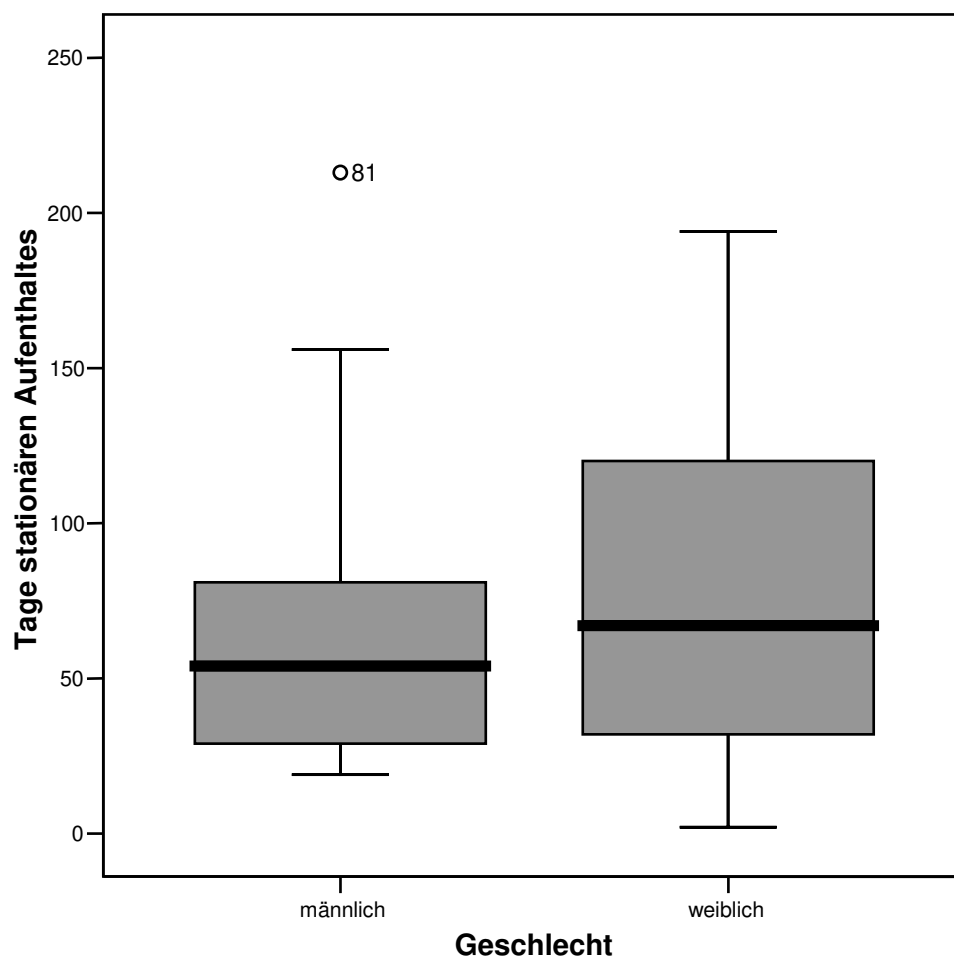
Die Verteilungen ergaben keine signifikanten Geschlechterunterschiede.

## 4.2 Der klinische Aufenthalt

### 4.2.1 Die stationäre Aufenthaltsdauer

Die Patienten waren im Mittel  $72,11 \pm 50,355$  Tage in unserer stationären Behandlung (Median 56 Tage, Bereich 2-213 Tage). Für 25 (28,4%) Patienten war es ein Erstaufenthalt in einer psychiatrischen Klinik, 63 (71,6%) Patienten kamen wiederholt zur stationären Aufnahme. 23 (26,1%) Patienten hatten, alle Voraufenthalte summiert, insgesamt über ein Jahr in stationärer psychiatrischer Behandlung verbracht, 65 (73,9%) weniger als ein Jahr. Die Verteilung ergab einen Geschlechterunterschied. So verweilen die Frauen im Mittel  $78,55 \pm 54,16$  Tage und die Männer  $61,39 \pm 41,89$  Tage in unserer Klinik (s. Abb. 5).

Abbildung 5. Dauer des stationären Aufenthaltes



#### 4.2.2 Der Rechtsstatus bei Aufnahme

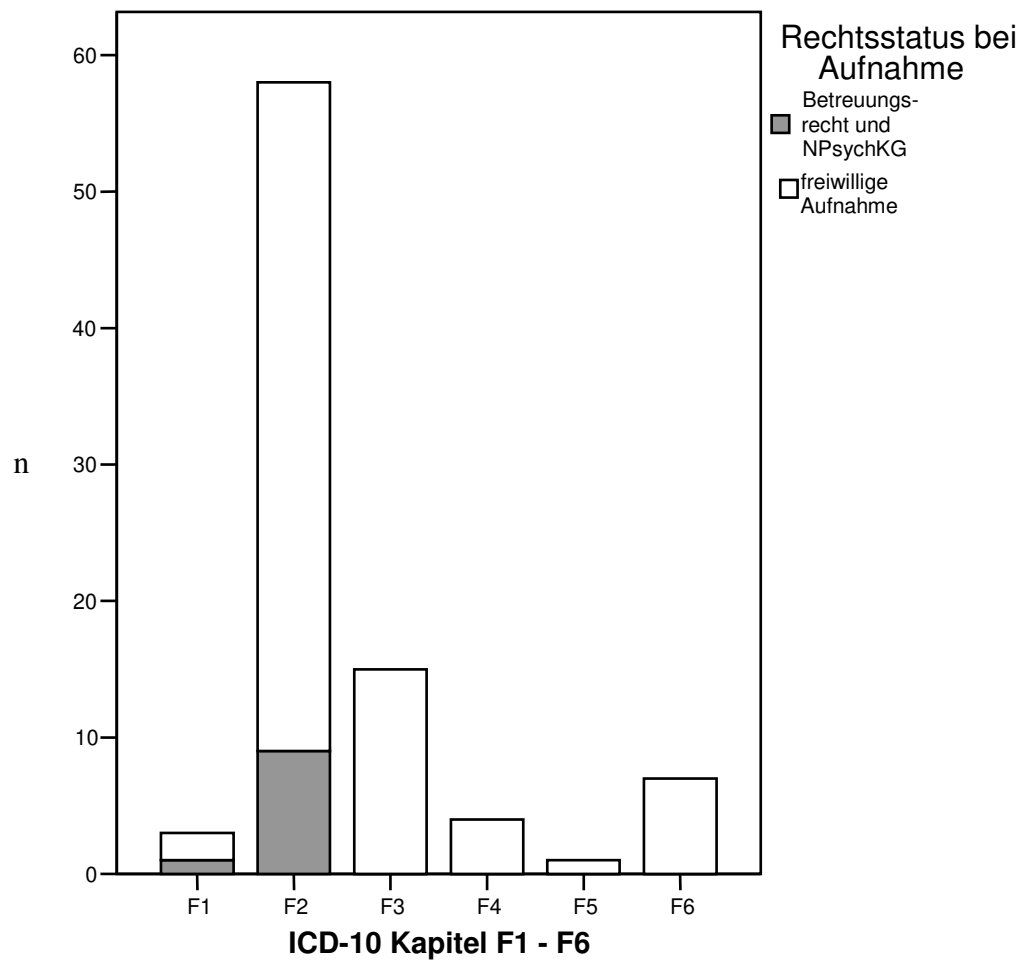
Zehn Patienten (11,4%), darunter acht Männer (24,2%) und zwei Frauen (3,6%) wurden mit einem Betreuungsbeschluss oder gemäß NPsychKG (§§16/17 und §18) stationär aufgenommen. 78 Patienten (88,6%), darunter 25 Männer (75,8%) und 53 Frauen (96,4%), befanden sich in freiwilliger Behandlung.

In der Geschlechterverteilung fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen (Chi-Quadrat-Test  $p=0,00$ ). So waren unter den erfassten Fällen signifikant mehr Frauen (96,4%) als Männer (75,8%) freiwillig in der Klinik. Umgekehrt fanden sich signifikant mehr Männer (24,2%) unter den Patienten mit Betreuungs- oder Unterbringungsbeschluss als Frauen (3,6%) (s. Tabelle 11).

**Tabelle 12. Rechtsstatus bei Aufnahme**

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Rechtsstatus bei Aufnahme	Betreuungs-Beschluss; §§16/17,18 NPsychKG	Anzahl	8	2	10
		% von Geschlecht	24,2%	3,6%	11,4%
	freiwillige Aufnahme	Anzahl	25	53	78
		% von Geschlecht	75,8%	96,4%	88,6%
Gesamt		Anzahl	33	55	88
		% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Die Patienten mit Betreuungs- oder Unterbringungsbeschluss hatten zu 90% eine Diagnose aus dem Kapitel F2 (ICD-10): Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen und zu 10% eine Diagnose aus dem Kapitel F1 (ICD10): Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen. Die Patienten aller anderen Diagnosegruppen kamen freiwillig in stationäre Behandlung (s. Abb. 6).

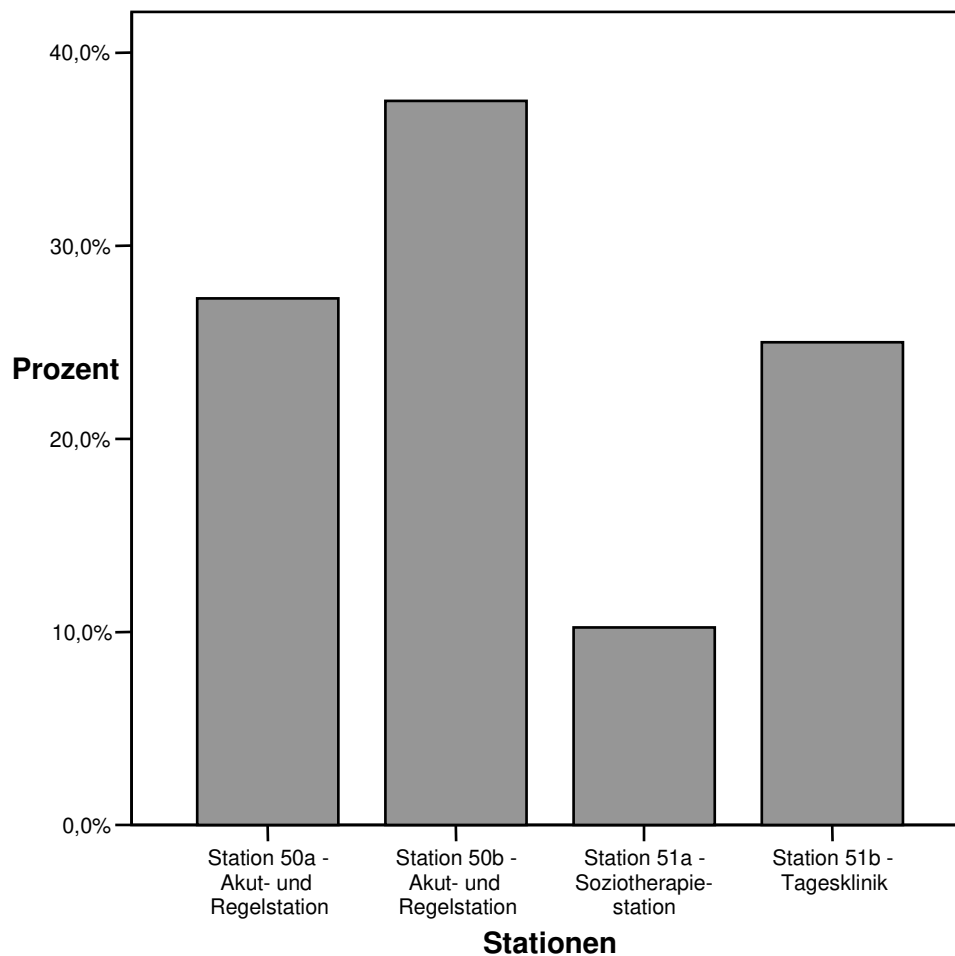
**Abbildung 6. Rechtsstatus bei Aufnahme und Hauptdiagnosegruppen**

#### 4.2.3 Zuordnung zu den Stationen

Auf der Akut- und Regelstation 50 A wurden 23 (26,1%) Fälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemeldet, auf der Akut- und Regelstation 50 B 33 (37,5%). Auf der Übergangsstation 51 A konnten 9 (10,2%) und in der Tagesklinik 51 B 22 (25,0%) Fälle erfasst werden (s. Abbildung 7). Die Verteilungen unserer Patienten und jener der Vergleichsgruppe entsprachen sich weitestgehend (s. Tabelle 12).

**Tabelle 13. Verteilung auf die Stationen im Vergleich**

	50A	50B	51A	51B
Beobachtungsgruppe	27,30%	37,50%	10,20%	25,00%
Vergleichsgruppe	29,60%	38,40%	4,90%	38,30%

**Abbildung 7. Verteilung der Fälle auf die Stationen**

#### 4.2.4 Besserung bei Entlassung

72 (81,8%) Patienten konnten in einem gebesserten Gesundheitszustand entlassen werden. Im Fall von 16 (18,2%) Patienten traten eine Verschlechterung oder eine Stabilisierung des Aufnahmestandes ein. Das Alter, das Geschlecht und die Krankheitsdauer zeigten keinen Einfluss auf den Entlassungszustand der Patienten. Zehn (17,2%) Fälle ohne eine Besserung kamen aus dem Bereich F2 (ICD-10) Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen. Mit sieben (16,2%) haben die meisten unverbesserten Fälle neurologische Nebenwirkungen. Den höchsten Anteil gebesserter Patienten haben zwei Fälle mit 66,6% aus dem Kapitel F1 (ICD10) Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen und drei Fälle mit 37,5% mit Stoffwechselstörungen.

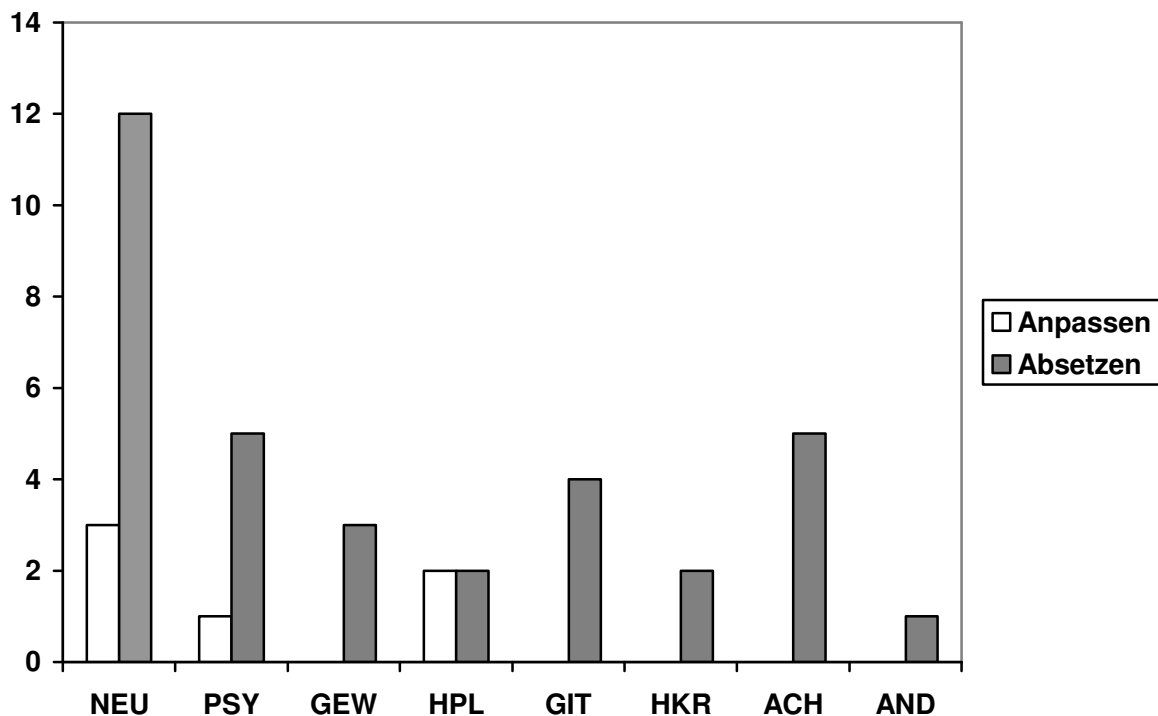
Variablen mit einem signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patienten ließen sich nicht ermitteln.

### 4.3 Die Unerwünschte Arzneimittelwirkung

#### 4.3.1 Die Anzahl und Folge der aufgetretenen UAW

Die berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen traten in 73 Fällen (83%) singulär auf. In weiteren 13 (14,8%) erfassten Fällen wurden zwei und in zwei Fällen drei (2,3%) Nebenwirkungen gemeldet. Dabei ergab sich kein signifikanter Geschlechterunterschied. Siebenmal (8,0%) wurde eine Dosisanpassung vorgenommen, hingegen führten die Nebenwirkungen 25mal (28,4%) zum Absetzen der Medikation durch die Behandler oder den Patienten. Das heißt in unserer Erhebung wurde 3,6mal häufiger eine bestehende Medikation gewechselt als in der Dosis angepasst.

Abbildung 8. Absetzen oder Anpassen bei UAW



**NEU:** Neurologische Störung  
**PSY:** Psychische Störung  
**GEW:** Gewichtszunahme  
**HPL:** Hyperprolaktinämie  
**GIT:** Gastrointestinale Störung  
**HKR:** Herz-Kreislauf-Störung  
**ACH:** Anticholinerge Störung  
**AND:** Andere Störung

Unter den Fällen insbesondere mit Hyperprolaktinämien, folgend auch mit psychischen Störungen findet sich ein höherer Anteil von Dosisanpassungen als unter denen mit neurologischen UAW. Die übrigen Fallzahlen sind zu niedrig, als dass sich ein sinnvoller Zusammenhang darstellen könnte (vergleiche Tabelle 13).

### 4.3.2 Die Art der UAW

**Tabelle 14. Die Störungsbereiche**

Art der Störung	Männer	Frauen	Gesamt
Neurologische Störungen	18 (54,5%)	24 (43,6%)	42 (47,7%)
Psychische Störungen	7 (21,2%)	14 (25,5%)	21 (23,9%)
Schwere Gewichtszunahme	3 (9,1%)	9 (16,4%)	12 (13,6%)
Anticholinerge Störungen	5 (15,2%)	5 (9,1%)	10 (11,4%)
Hyperprolaktinämien	4 (12,1%)	4 (7,3%)	8 (9,1%)
Gastrointestinal-Hepatische Störungen	2 (6,1%)	3 (5,5%)	5 (5,7%)
Herz-Kreislauf-Störungen	1 (3%)	3 (5,5%)	4 (4,5%)
Andere Störungen	1 (3%)	2 (3,6%)	3 (3,4%)

*Neurologische Störungen:* Unter den erfassten neurologischen Störungen befanden sich 35 (39,8%) Fälle von extrapyramidalen motorischen Störungen. Darunter waren 13 (14,8%) Parkinsonoide, acht (9,1%) Akathisien und zwei (2,3%) tardive Dyskinesien. Es gab fünf (5,7%) Fälle des Auftretens von Schwindel, zwei (2,3%) Fälle von Myoklonien und Sprechstörungen, sowie jeweils einen (1,1%) Fall eines Grand Mal Anfalls, von Doppelbildern und einer Sensibilitätsstörung.

*Psychische Störungen:* Unter den Psychischen Störungen traten 15 (17%) Fälle quantitativer Bewusstseins Einschränkungen auf und vier (4,5%) Fälle von Unruhe und Agitiertheit.

*Gewichtszunahmen:* Es gab zwölf (13,6%) Fälle von schweren Gewichtszunahmen.

*Anticholinerge Störungen:* Die Anticholinergen Störungen lassen sich unterteilen in neun (10,2%) Fälle von Mundtrockenheit und einen (1,1%) Fall eines Harnverhaltes.

*Hyperprolaktinämien:* Es traten acht (9,1%) Fälle von symptomatischen Hyperprolaktinämien auf, darunter vier (4,5%) Fälle von Galaktorrhoe.

*Gastrointestinale und hepatische Störungen:* Wir konnten drei (3,4%) Fälle massiver Übelkeit und jeweils einen (1,1%) Fall von Obstipation und Leberwerterhöhung erfassen.

*Herz-Kreislauf- Störungen:* Unter den Herz-Kreislauf-Störungen fanden wir einen (1,1%) Fall einer schweren QT-Zeit Verlängerung und einen (1,1%) Fall einer Dyspnoe.

*Andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen:* Es traten des Weiteren ein (1,1%) Fall einer Gerinnungsstörung auf, ein (1,1%) allergisches Exanthem, sowie ein (1,1%) Fall einer Pilzinfektion.

#### 4.3.3 UAW und Diagnose

Die Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Patienten eines Diagnosekapitels, der unter einer entsprechenden Störung leidet und ergeben eine Summe größer 100, da mehrfache Störungen pro Fall auftreten konnten (s. Tabelle 14).

**Tabelle 15. Hauptdiagnosen und Störungsbereiche**

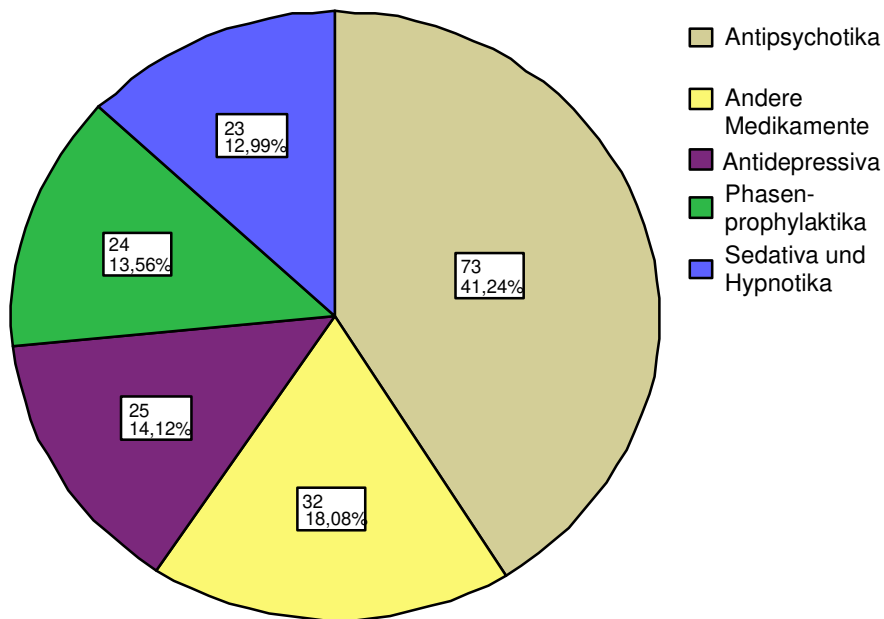
	Kapitel F1	Kapitel F2	Kapitel F3	Kapitel F4	Kapitel F5	Kapitel F6
Neurologische Störungen	1 (33,3%)	31 (53,4%)	6 (40%)	1 (25%)	1 (100%)	3 (42,9%)
Psychische Störungen	1 (33,3%)	9 (15,5%)	7 (46,7%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (14,3%)
Gewichtszunahmen	0 (0%)	9 (15,5%)	1 (6,7%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (14,3%)
Hyperprolaktinämien	1 (33,3%)	3 (5,2%)	2 (13,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (28,6%)
Gastrointestinal- Hepatische Stg.	0 (0%)	2 (3,4%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (28,6%)
Herz-Kreislauf- Störungen	0 (0%)	2 (3,4%)	2 (13,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anticholinerge Störungen	0 (0%)	5 (8,6%)	5 (33,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Andere Störungen	0 (0%)	2 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,3%)

## **4.4 Die eingesetzten Medikamente**

### **4.4.1 Die Anzahl der verabreichten Medikamente**

Die Patienten bekamen im Mittel  $2,94 \pm 1,663$  verschiedene Substanzen (Median 3,00, Bereich 1-9). 15 (17,05%) der Behandelten nahmen ein Präparat ein, dagegen erhielten 73 (82,95%) eine Polypharmakotherapie. Im Rahmen dieser Studie wurden alle verabfolgten Medikamente zum Zeitpunkt des Auftretens einer unerwünschten Arzneimittelwirkung erfasst.

**Abbildung 9. Die Gruppen der eingesetzten Medikamente**



#### 4.4.2 Antidepressiva

Von unseren erfassten Patienten erhielten 25 (28,4%) Antidepressiva. Dabei fanden wir einen hochsignifikanten Geschlechterunterschied. So waren darunter 23 (41,8%) Patienten weiblichen Geschlechts und zwei (6,1%) Patienten männlichen Geschlechts (s. Tabelle 15).

**Tabelle 16. Antidepressiva**

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Antidepressiva	Trifft nicht zu	Anzahl	31	32	63
		% von Geschlecht	93,9%	58,2%	71,6%
	Trifft zu	Anzahl	2	23	25
		% von Geschlecht	6,1%	41,8%	28,4%
Gesamt		Anzahl	33	55	88
		% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Die größte Untergruppe der verwendeten Antidepressiva bildeten die Nicht-Selektiven-Monamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI). Sie wurden in 20 (22,7%) Fällen eingesetzt. Mirtazapin achtmal (9,1%), Trimipramin sechsmal (6,8%), Amitriptylin viermal (4,6%), Opipramol einmal (1,1%) und Mianserin einmal (1,1%).

Die zweitgrößte Untergruppe besteht aus den Selektiven-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI), die in zehn (11,4%) Fällen verwendet wurden. Citalopram fünfmal (5,7%), Paroxetin fünfmal (5,7%).

Außerdem wurden in jeweils einem (1,1%) Fall Reboxetin, Venlafaxin und Johanniskraut gegeben.

#### 4.4.3 Phasenprophylaktika

Unter den Fällen, die in diese Arbeit aufgenommen wurden, erhielten 24 (27,3%) eine medikamentöse Phasenprophylaxe. Dabei ergab sich kein signifikanter Geschlechterunterschied (s. Tabelle 16).

**Tabelle 17. Phasenprophylaktika**

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Phasen-Prophylaktika	trifft nicht zu	Anzahl % von Geschlecht	22 66,7%	42 76,4%	64 72,7%
	trifft zu	Anzahl % von Geschlecht	11 33,3%	13 23,6%	24 27,3%
Gesamt		Anzahl % von Geschlecht	33 100,0%	55 100,0%	88 100,0%

Carbamazepin wurde 15mal (17,1%) eingesetzt, Valproinsäure fünfmal (5,7%), Lithium viermal (4,5%) und Lamotrigin einmal (1,1%).

#### 4.4.4 Sedativa

Unter den erhobenen Fällen fanden sich 23 (26,1%) Anwendungen von Sedativa, wobei sich kein signifikanter Unterschied im Geschlechtervergleich ergab (s. Tabelle 17).

**Tabelle 18. Sedativa**

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Sedativa und Hypnotika	trifft nicht zu	Anzahl % von Geschlecht	22 66,7%	43 78,2%	65 73,9%
	trifft zu	Anzahl % von Geschlecht	11 33,3%	12 21,8%	23 26,1%
Gesamt		Anzahl % von Geschlecht	33 100,0%	55 100,0%	88 100,0%

So wurden 22mal (25,0%) Benzodiazepin-Präparate verwendet, darunter 16mal (18,2%) Lorazepam, fünfmal (5,7%) Diazepam, zweimal (2,3%) Oxazepam und einmal (1,1%) Tetrazepam. Daneben erhielt ein (1,1%) Patient Chloralhydrat und ein anderer (1,1%) Zolpidem.

#### 4.4.5 Andere Medikation

Unter den aufgenommenen Fällen wiesen 32 (36,4%) auch andere Medikamente auf (s. Tabelle 18).

**Tabelle 19. Andere Medikamente**

		Geschlecht		Gesamt	
		männlich	weiblich		
Andere Medikamente	trifft nicht zu	Anzahl % von Geschlecht	22 66,7%	33 60,0%	55 62,5%
	trifft zu	Anzahl % von Geschlecht	11 33,3%	22 40,0%	33 37,5%
Gesamt		Anzahl % von Geschlecht	33 100,0%	55 100,0%	88 100,0%

16mal (18,2%) wurde Biperiden [Akineton® u. a.] verabreicht. Fünfmal (5,7%) Pantoprazol gegeben, zweimal (2,3%) Eisen(2)-glycin-sulfat, jeweils einmal (1,1%) Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Celecoxib, Furosemid, Glimepirid, Estradiol, Chlormadinon, Enalapril, Lisinopril, Valsartan, Budesonid, Pravastatin, Levothyroxin, Allopurinol, Amoxicillin, Cefuroxim und Roxithromycin.

### 4.5 Antipsychotika

#### 4.5.1 Allgemeine Anmerkungen

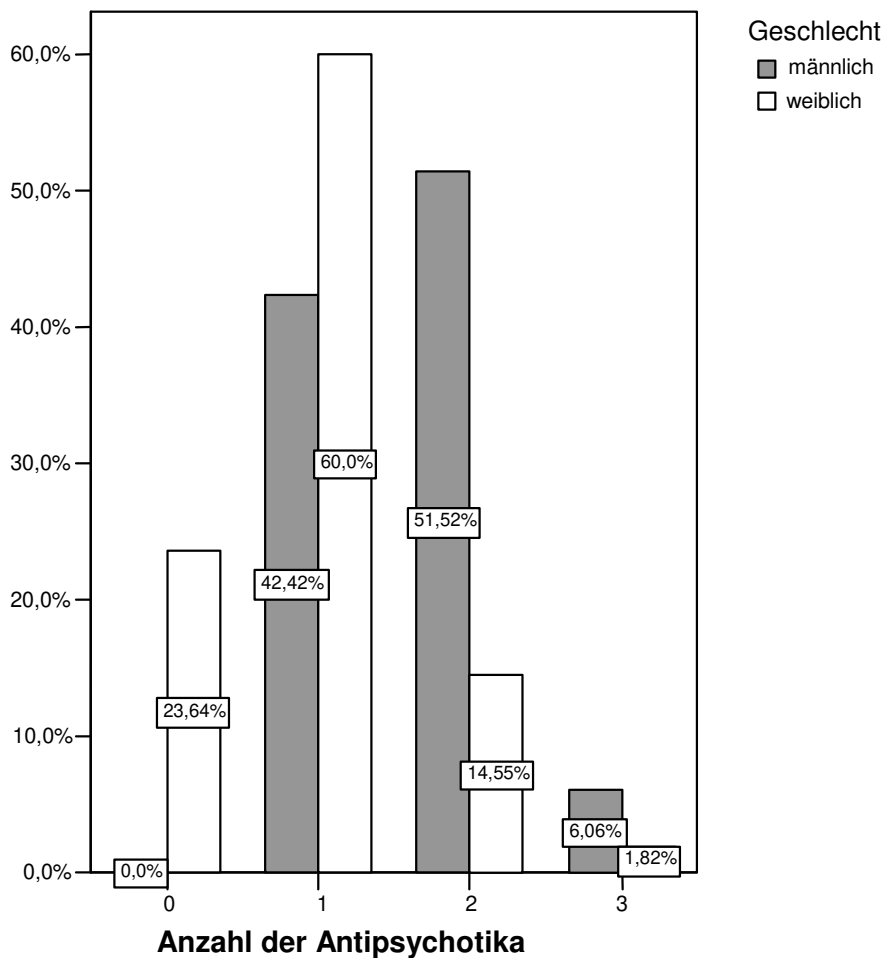
Unsere Patienten wurden in 74 (84,1%) Fällen antipsychotisch behandelt. Hier wurde deutlich, dass 97% der Männer und mit Abstand dazu 76,4% der Frauen Antipsychotika einnahmen.

**Tabelle 20. Antipsychotika**

		Geschlecht		Gesamt	
		männlich	weiblich		
Anti- psychotika	trifft nicht zu	Anzahl % von Geschlecht	1 3,0%	13 23,6%	14 15,9%
	trifft zu	Anzahl % von Geschlecht	32 97,0%	42 76,4%	74 84,1%
Gesamt		Anzahl % von Geschlecht	33 100,0%	55 100,0%	88 100,0%

Es fiel ein hochsignifikanter Geschlechterunterschied hinsichtlich der Verordnung ein oder mehrerer Antipsychotika auf (s. Abb. 10). Unter den Männern zeigte sich ein Überwiegen der antipsychotischen Polypharmazie. Insbesondere galt dies für die Untergruppe der Patienten mit einer Diagnose aus dem ICD-10 Kapitel F2 Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen. So nahmen 75,9% der Patientinnen ein bis zwei, jedoch 62,1% der Patienten zwei bis drei unterschiedliche Antipsychotika ein.

**Abbildung 10. Anzahl der Antipsychotika**



## 4.5.2 Konventionelle Antipsychotika

### Phenothiazin-Derivate

Phenothiazin-Derivate wurden in 16 (18,2%) Fällen eingesetzt. Darunter zehnmal (11,4%) Promethazin, viermal (4,6%) Perazin, zweimal (2,3%) Levomepromazin und einmal (1,1%) Perphenazin.

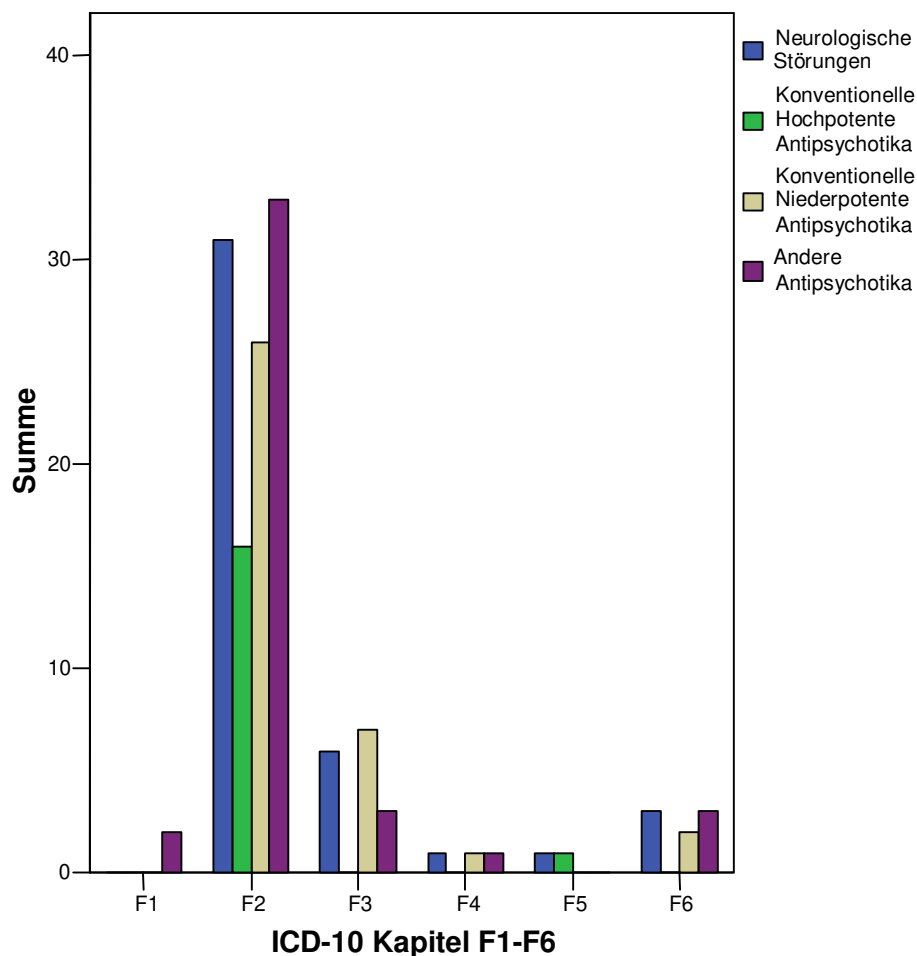
### Andere trizyklische Antipsychotika

In 27 (30,7%) Fällen wurde mit Hilfe von anderen trizyklischen Antipsychotika therapiert. So wurden 15mal (17,1%) Chorprothixen, fünfmal (5,7%) Zuclopenthixol-Depot, viermal (4,6%) Zuclopenthixol, dreimal (3,4%) Flupentixol, zweimal (2,3%) Flupentixol und einmal (1,1%) Prothipendyl gebraucht.

### Butyrophenon-Derivate

Die Butyrophenon-Derivate wurden in 15 (17,%) Fällen gegeben. Dabei kam es zur Anwendung von Haloperidol in neun (10%), Haloperidol-Depot in einem (1,1%), Pipamperon in drei (3,4%) und Benperidol in zwei (2,3%) Fällen.

Abbildung 11. Störungs- und Diagnosegruppen



Entsprechend ihrer antipsychotischen Wirkkomponente wurden die meisten Antipsychotika bei Patienten mit einer Hauptdiagnose aus dem Kapitel F2 (ICD-10) Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen verordnet, was insbesondere auf die klassischen hochpotenten Wirkstoffe zutrifft. Hier besteht eine deutliche Korrelation mit dem Auftreten neurologischer Nebenwirkungen. Atypika fanden hingegen auch eine breitere Anwendung bei anderen Störungsbildern. Die niederpotenten Antipsychotika wurden aufgrund ihrer vegetativ dämpfenden Eigenschaften innerhalb der unterschiedlichsten Erkrankungen eingesetzt.

Unter den Patienten mit neurologischen Nebenwirkungen fanden sich überproportional viele mit einer Diagnose aus dem Kapitel F3 (ICD-10) Affektive Störungen.

#### 4.5.3 Atypische Antipsychotika

Von den erfassten Nebenwirkungen traten 43 (48,9%) bei Patienten auf, die mit anderen und atypischen Antipsychotika behandelt wurden. Im Einsatz der Präparate ergab sich hierbei kein signifikanter Geschlechterunterschied (s. Tabelle 20).

**Tabelle 21. Atypische Antipsychotika**

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Atypika	trifft nicht zu	Anzahl 17	28	45
		% von Geschlecht 51,5%	50,9%	51,1%
	trifft zu	Anzahl 16	27	43
		% von Geschlecht 48,5%	49,1%	48,9%
Gesamt		Anzahl 33	55	88
		% von Geschlecht 100,0%	100,0%	100,0%

**Risperidon [Risperdal®]** wurde 13mal gegeben (14,8% aller Fälle).

Mittelwert 3,67mg ± 1,42mg (Median 4,00mg) Tagesdosis.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen stellten mit sechs Fällen extrapyramidal motorische Störungen [EPS] dar. So entfielen 14,3% der beobachteten EPS auf mit Risperidon behandelte Patienten. Es ließ sich eine Dosisabhängigkeit feststellen. Sie waren erst ab 3mg Tagesdosis zu beobachten.

**Risperidon-Depot [RISPERDAL CONSTA™]** wurde einmal (1,1%) verabreicht mit einer Dosis von 25mg/14 Tage.

**Amisulprid [Solian®]** wurde elfmal (12,5%) eingesetzt.

Mittelwert 471,43mg  $\pm$  188,98mg (Median 400,00mg) Tagesdosis.

Fünf der Amisulprid einnehmenden Patienten litten unter EPS. Dem zu Folge stammten 12,5% aller EPS aus diesem Bereich. Unter Amisulprid traten gehäuft Hyperprolaktinämien auf. Dieser Zusammenhang erwies sich als hochsignifikant. So traten 87,5% der Hyperprolaktinämien unter Amisulprid auf, d. h. bei 63,6% aller Amisulprid einnehmenden Patienten in dieser Studie. Eine Dosisabhängigkeit der EPS und der Hyperprolaktinämien waren nicht erkennbar.

**Olanzapin [Zyprexa®]** kam neunmal (10,2%) zum Einsatz.

Mittelwert 14,38mg  $\pm$  6,79mg (Median 10,00mg).

Unter Olanzapin fielen insbesondere die schweren Körpergewichtszunahmen auf, die in 50% der Einnahmen auftraten und 1/3 aller Körpergewichtserhöhungen ausmachten. EPS traten bei zwei Fällen von Olanzapineinnahmen auf und stellten so 5,7% aller EPS dar. Eine Dosisabhängigkeit der Störungen zeigte sich nicht eindeutig. Gewichtszunahmen traten allerdings nicht unter zehn Milligramm auf.

**Quetiapin [Seroquel®]** erhielten fünf (5,7%) Patienten.

Mittelwert 317,50mg  $\pm$  328,54mg (Median 200,00mg).

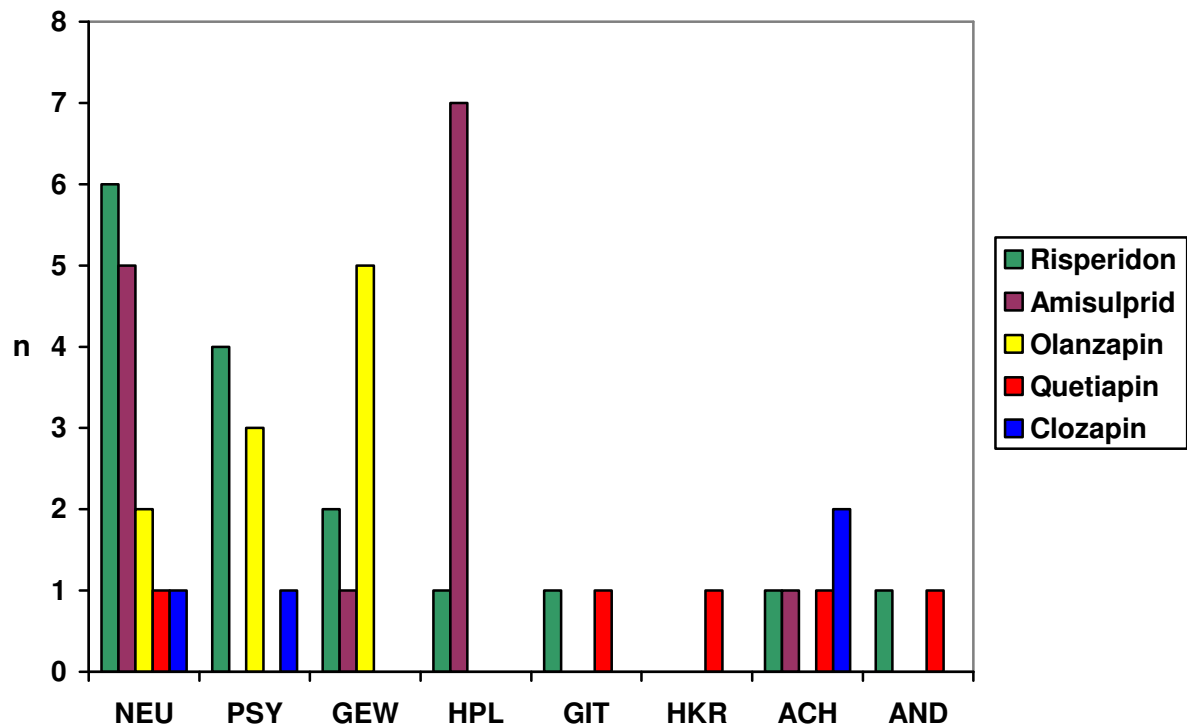
In einem Fall trat eine EPS auf. Somit zeichnen Quetiapineinnahmen für 2,9% der EPS verantwortlich.

**Clozapin [Leponex® u. a.]** wurde dreimal (3,4%) eingesetzt.

Mittelwert 220,83mg  $\pm$  198,56mg (Median 112,50mg).

Unter Clozapin waren keine EPS zu beobachten.

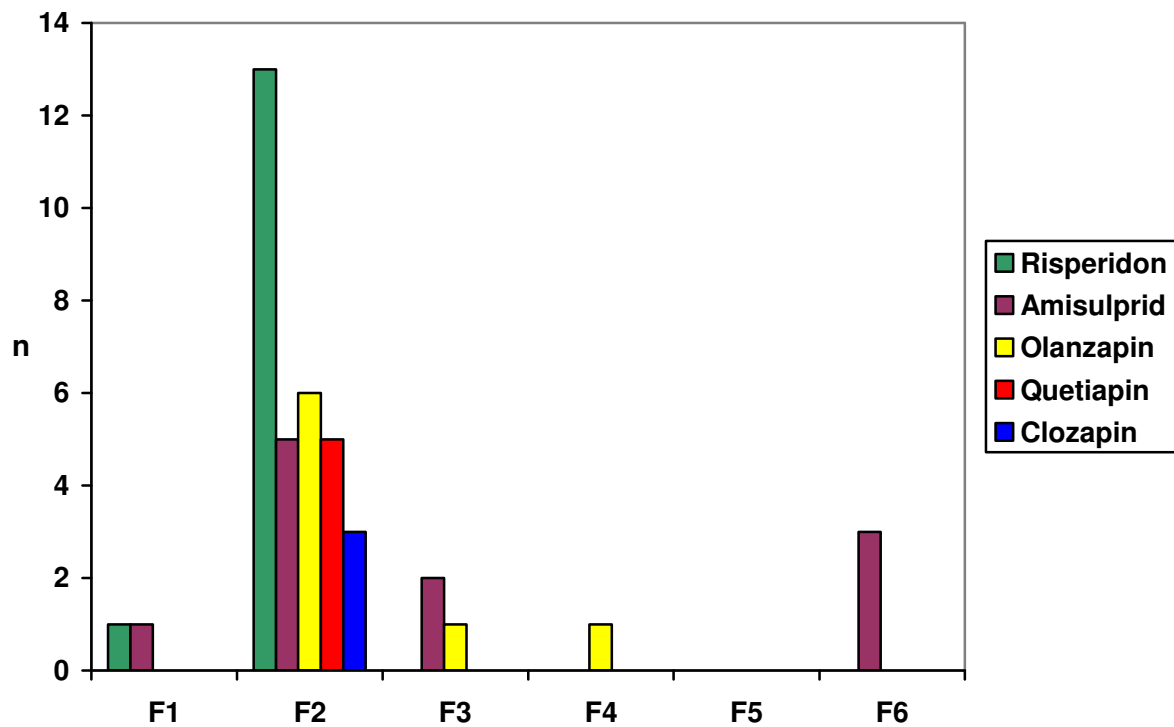
Abbildung 12. UAW der Atypika



**NEU:** Neurologische Störung  
**PSY:** Psychische Störung  
**GEW:** Gewichtszunahme  
**HPL:** Hyperprolaktinämie  
**GIT:** Gastrointestinale Stg.  
**HKR:** Herz-Kreislauf-Stg.  
**ACH:** Anticholinerge Stg.  
**AND:** Andere Störung

Zusammenfassend ist in Abbildung 12 zu sehen, inwiefern sich die Nebenwirkungsprofile der einzelnen atypischen Antipsychotika ausgewirkt haben. Während EPS vorwiegend durch Risperidon und Amisulprid ausgelöst wurden, traten unter Olanzapin häufiger metabolische Veränderungen auf. Zu Hyperprolaktinämien kam es insbesondere bei Gabe von Amisulprid. Ob sich in Anbetracht der sich hier eindrücklich abzeichnenden Unterschiede die These einer homogenen Gruppe der Atypika aufrecht halten lassen wird, wird anschließend diskutiert.

Abbildung 13. Diagnose und Atypika

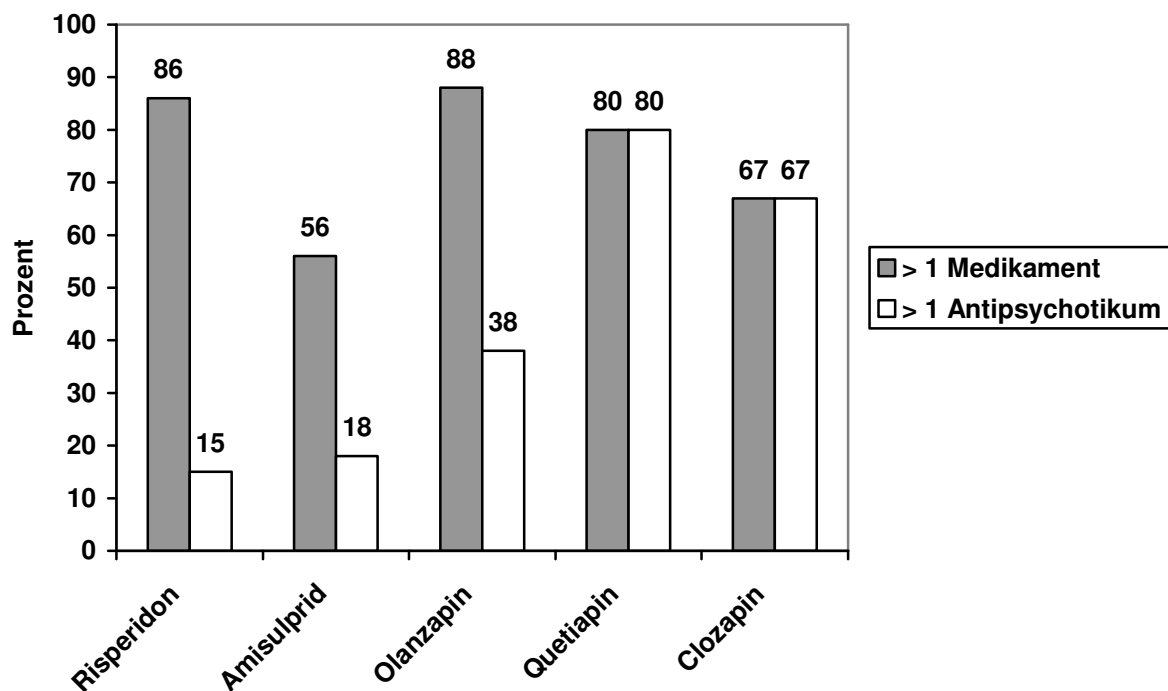


Risperidon wurde am häufigsten gegeben und kam ausschließlich bei Störungen aus den ICD-10 Kapiteln F1 und F2 zum Einsatz. Amisulprid folgt an zweiter Stelle und fand die breiteste Anwendung. Olanzapin wurde am dritthäufigsten verwendet und breit eingesetzt. Quetiapin und Clozapin wurden innerhalb unserer erfassten Fälle ausschließlich bei Erkrankungen des Kapitels F2 verschrieben (s. Abb. 13).

#### 4.5.4 Antipsychotika in Kombinationen

42 Patienten nahmen Atypika, von diesen erhielten 9 (21,4%) dieses in Kombination mit einem klassischen niederpotenten Antipsychotikum, 7 (16,7%) mit einem Benzodiazepin und 4 (9,5%) Patienten sowohl ein niederpotentes Antipsychotikum als auch ein Benzodiazepin. Abhängig ihrer jeweiligen Klinik und Begleiterkrankungen wurden verschiedene Wirkstoffe zum gleichen Behandlungszeitpunkt eingesetzt. Darunter fiel auch die antipsychotische Polypharmakotherapie, das heißt die Gabe mehrerer Antipsychotika (s. Abb. 14).

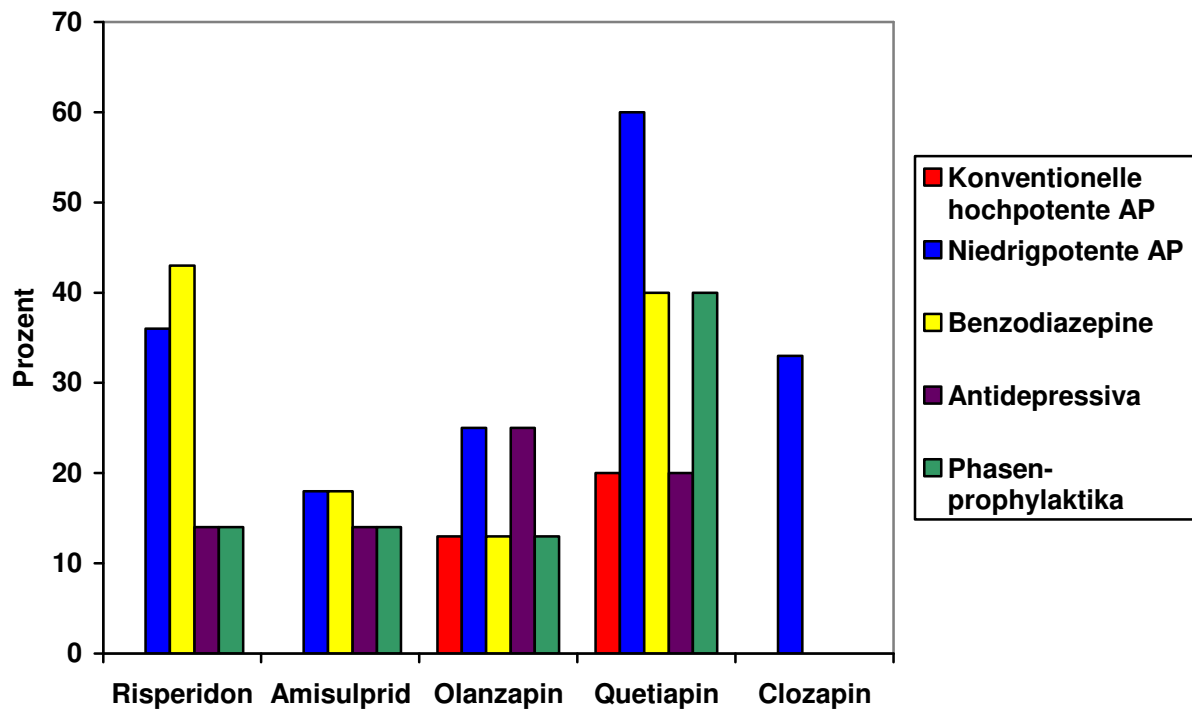
Abbildung 141. Polypharmakotherapie mittels Atypika



Unter den Atypika wurde Amisulprid am häufigsten ohne Begleitmedikation eingesetzt. In Bezug auf die antipsychotische Polypharmakotherapie wurden nur Risperidon und Amisulprid häufiger allein gegeben. Olanzapin folgte mit mäßigen Abstand, Clozapin und Quetiapin mit deutlichem Abstand dazu.

In unserer Untersuchung fiel auf, dass die atypischen Antipsychotika unterschiedlich häufig mit verschiedenen Hauptgruppen von Psychopharmaka kombiniert wurden (s. Abb. 15).

Abbildung 25. Atypika und ihre Begleitmedikation



Am häufigsten wurden die Atypika durch psychomotorisch und vegetativ dämpfende Wirkstoffe ergänzt. Quetiapin und Risperidon wurden dabei deutlich häufiger mit niedrigpotenten Antipsychotika und Benzodiazepinen zusammen eingesetzt als Olanzapin und Amisulprid (s. Tabelle 21).

Tabelle 22. Kombinationen mit Atypika

	Risperidon	Amisulprid	Olanzapin	Quetiapin	Clozapin
Konventionelle hochpotente AP	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (20%)	0 (0%)
Niedrigpotente AP	5 (35,7%)	2 (18,2%)	2 (25%)	3 (60%)	1 (33,3%)
Benzodiazepine	6 (42,9%)	2 (18,2%)	1 (12,5%)	2 (40%)	0 (0%)
Antidepressiva	2 (14,4%)	0 (0%)	3 (37,5%)	1 (20%)	0 (0%)
Phasenprophylaktika	2 (14,4%)	3 (27,3%)	2 (25%)	1 (20%)	0 (0%)

Die folgende Tabelle zeigt die aufgetretenen Nebenwirkungen abhängig von der angesetzten Medikamentenkombination. Hierbei beziehen sich alle Prozentangaben auf die jeweilige absolute Fallzahl pro Kombination (s. Tabelle 22).

**Tabelle 23. Kombinationen und UAW**

NL	Kombi*	NEU*	PSY*	GEW*	HPL*	GIT*	HKR*	ACH*	AND*
Risperidon	- (14)	42,9%	28,6%	14,3%	7,1%	7,1%	-	7,1%	7,1%
	1*(02)	-	-	50%	50%	-	-	-	-
	2*(02)	50%	50%	-	-	-	-	-	-
	3*(05)	40%	40%	-	20%	20%	-	20%	-
	4*(05)	20%	40%	20%	-	20%	-	20%	20%
Amisulprid	- (11)	45,5%	-	9,1%	63,6%	-	-	9,1%	-
	1*(03)	33,3%	-	33,3%	66,7%	-	-	-	33,3%
	2*(03)	66,7%	-	33,3%	33,3	-	-	-	33,3%
	3*(02)	-	-	-	100%	-	-	-	-
	4*(02)	100%	-	-	-	-	-	-	-
Olanzapin	- (08)	25%	37,5%	50%	-	-	-	-	-
	1*(02)	50%	50%	-	-	-	-	-	-
	2*(01)	-	100%	100%	-	-	-	-	-
	3*(02)	50%	-	50%	-	-	-	-	-
	4*(01)	100%	-	-	-	-	-	-	-
	5*(01)	-	100%	-	-	-	-	-	-
Quetiapin	- (05)	20%	-	-	-	20%	20%	-	-
	1*(01)	-	-	-	-	-	100%	-	-
	2*(02)	50%	-	-	-	50%	-	-	-
	3*(03)	-	-	-	-	33,3%	33,3%	-	-
	4*(02)	-	-	-	-	-	50%	-	33,3%
	5*(01)	-	-	-	-	100%	-	-	33,3%
Clozapin	- (03)	33,3%	33,3%	-	-	-	-	66,6%	-
	4*(01)	100%	-	-	-	-	-	-	-

**Kombi: Kombination (Absolute Fallzahl pro Kombination)**

1: + Antidepressivum/-a  
 2: + Phasenprophylaktikum/-a  
 3: + Niederpotente(s) AP  
 4: + Benzodiazepin(e)  
 5: + Hochpotente(s) AP

NEU: Neurologische Störung  
 PSY: Psychische Störung  
 GEW: Gewichtszunahme  
 HPL: Hyperprolaktinämie  
 GIT: Gastrointestinale Stg.  
 HKR: Herz-Kreislauf-Stg.  
 ACH: Anticholinerge Stg.  
 AND: Andere Störung

## **5. Diskussion**

Das Kapitel Diskussion dient der eingehenden Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit und stellt sie in Bezug zur Literatur und aktuellen nationalen und internationalen Studien. Im Folgenden sollen soziodemographische Merkmale und Unterschiede innerhalb des untersuchten und erfassten Patientenkollektivs erörtert werden (5.1). Ferner werden die verwendeten Wirkstoffe und ihre unerwünschten Wirkungen betrachtet (5.2) und ein eingehender Blick auf theoretische und praktische Aspekte der Polypharmakotherapie geworfen (5.3).

### **5.1 Antipsychotika**

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) zur Behandlung der Schizophrenie soll die Pharmakotherapie zusammen mit psychotherapeutischen, soziotherapeutischen, ergotherapeutischen und pflegerischen Maßnahmen in ein Gesamtbehandlungskonzept eingebunden sein. Am Anfang steht die Aufklärung des Patienten über die Zielsetzung und das Wirkspektrum der Medikation, sowie Risiken und Nebenwirkungen. Die aktive Einbeziehung der Patienten in den therapeutischen Entscheidungsprozess trägt zum Aufbau einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung bei und erhöht die Compliance. Abhängig von den klinischen Symptomen sind Wirkstoff und Dosis zu wählen. Dabei ist unter allen Umständen zu berücksichtigen, über welche Vorerfahrungen und welches Risikoprofil der Patient verfügt.

Die Leitlinien favorisieren atypische Antipsychotika als Mittel der ersten Wahl aufgrund ihrer gleichen oder besseren Wirksamkeit, besonders bei im Vordergrund stehender Negativsymptomatik oder kognitiven Symptomen, sowie ihrer Überlegenheit in der Rezidivprophylaxe. Diesbezüglich bestätigten Leucht et al. [American Journal of Psychiatry 2003 160: 1209-1222] in einer Metaanalyse über elf randomisierte Studien (n=2032) die Überlegenheit der Atypika gegenüber konventionellen Wirkstoffen. Die im Folgenden erläuterten häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen atypischer Antipsychotika sind unbedingt zu berücksichtigen. Eine wichtige Ausnahme bilden Patienten, die bereits unter konventionellen Antipsychotika ohne relevante Nebenwirkungen remittierten. In einer Übersichtsarbeit behaupteten Tandon und Jibson [Ann Clin Psychiatry, Jun 2002; 14(2): 123-9] atypische Antipsychotika seien befähigt eine optimale antipsychotische Wirksamkeit ohne das Hervorrufen extrapyramidal-motorischer Symptome zu erzielen. Weiterhin hätten Atypika generell überlegene Nebenwirkungsprofile. Es gebe auch keine Hinweise dafür, dass verschiedene, als First-line-Therapie eingesetzte atypische Substanzen unterschiedlich wirksam seien. Diese Punkte sind näher zu betrachten.

In einer Metaanalyse untersuchten Geddes et al. [BMJ, Dec 2000; 321: 1371] 12649 Patienten in 52 randomisierten Vergleichsstudien atypischer Antipsychotika. Outcome-Kriterien waren die Verbesserungen der Symptomscores sowie die Gesamt- und UAW-drop-outs. Für alle Kriterien zeigte sich eine große Heterogenität innerhalb der untersuchten Studien. Diese führten Geddes et al. auf eine zu hohe Vergleichsdosis der konventionellen Antipsychotika zurück. Bis zu einer Tagesdosierung von 12 mg Haloperidol ergäben sich keine Unterschiede in der Effizienz und Toleranz. Dieser Ansicht widersprachen Davis et al. [Arch Gen Psychiatry 2003; 60; 553-64] in ihrer Metaanalyse über 142 kontrollierte Studien mit 21020 Patienten; 124 über atypische und konventionelle Antipsychotika, 18 über Atypika. Die bei Geddes et al. ermittelte Toleranz basierte auf den Gesamt-drop-outs und nicht auf den UAW-drop-outs. So habe das weniger effiziente Präparat auch einen höheren Drop-out durch mangelnde Effizienz als durch UAW. Diese Phänomene müssten sauber getrennt werden. Nach einer statistischen Analyse der Daten aus der Studie von Geddes et al. werteten Davis et al. den Einfluss der Höhe der Vergleichsdosis als Artefakt.

Die Gesamt-drop-outs umfassen zwei Ursachen, UAW und Effizienz. Einzelne Atypika waren im Gegensatz zu anderen signifikant effizienter als konventionelle Antipsychotika. Davis et al. verwiesen darauf, dass Leitlinien, die alle Atypika als gleich effizient darstellten, unpräzise seien. Verglichen mit konventionellen Antipsychotika war die Effektstärke von Clozapin 0,49, Amisulprid 0,29, Risperidon 0,25 und Olanzapin 0,21 größer. Die übrigen Atypika einschließlich Quetiapin unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant von konventionellen Präparaten. Aufgrund ihrer Effizienz und geringeren EPS empfahlen Davis et al. Olanzapin, Risperidon und Amisulprid als Wirkstoffe der ersten Wahl. Die höchste Effizienz des Clozapins und das niedrigste Risiko an EPS wurden 2000 auch von Chakos et al. [Am J Psychiatry 2001; 158: 518-26] in einer Metaanalyse über zwölf kontrollierte Studien mit 1916 Patienten festgestellt.

Davis et al. wiesen darauf hin, dass keine validen Effektdifferenzen aus Vergleichsstudien atypischer und konventioneller Antipsychotika gewonnen werden könnten. Nötig seien weitere Untersuchungen im direkten Vergleich verschiedener Atypika, so genannte Head-to-Head-Studien. Ein bereits bei Geddes et al. erwähntes Problem ist die Art der Einbeziehung und der Unterstützung aus der pharmazeutischen Industrie wie auch der Rückgriff auf mitfinanzierte Studien.

Heres et al. [Am J Psychiatry (2006; in Press)] haben 42 Head-to-Head-Studien atypischer Antipsychotika untersucht. 33 davon waren industriell gesponsert. 90% der Studien favorisierten das Präparat des Sponsors. Die Arbeit zeigte die folgenden Problembereiche

auf, die zu Bias führen können. Zu diskutieren waren in diesen Studien die Tagesdosierungen und die Aufdosierungsschemata. Einige Antipsychotika wurden nicht für die jeweilige Anforderung optimal dosiert, andere mussten einschleichend gegeben werden, mit dem Risiko in kurzen Vergleichsstudien schlechter abzuschneiden oder bei zügiger Aufdosierung vermehrt zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu führen. Ein- und Ausschlusskriterien und die Art der statistischen Auswertung waren teilweise problematisch. In der Art der Darstellung der Ergebnisse wich die Gewichtung der Vorzüge und Nachteile des Sponsorpräparates vielfach von der des Vergleichsstoffes ab. Heres et al. sprachen sich dennoch keineswegs gegen eine Zusammenarbeit mit den Herstellerfirmen aus, sondern plädierten vielmehr für ein verbessertes Studien- und Publikationsdesign.

Die angesprochenen Biasquellen gelten umso mehr, wenn atypische Antipsychotika Konventionellen gegenüber gestellt werden. Unter den 124 Arbeiten der Davisstudie wurde zu 66% Haloperidol als konventionelles Vergleichspräparat gewählt, darunter in nur vier Fällen mit einer prophylaktischen Gabe eines Anticholinergikums. Vor Einführung der Atypika war es durchaus üblich, Antipsychotika in Untersuchungen zusammen mit Anticholinergika einzusetzen, zumal diese nicht nur der Behandlung der Akathisie und des Parkinsonoids dienen, sondern auch einer Maskierung eventueller Negativsymptome vorbeugen können. Rosenheck [Psychiatr Serv 2005; 56: 85-92.] beschäftigte sich 2005 in einen Review mit der Frage, inwiefern der Einsatz von Haloperidol ohne anticholinerge Zusatzmedikation die Vorstellung einer überlegenen Effizienz der Atypika mitbedingt hat.

In der randomisierten zwölfmonatigen VA Cooperative Studie [JAMA 2003; 290: 2693-702] (n=309) wurde kein Hinweis auf eine generelle Überlegenheit Olanzapins gegenüber Haloperidol bezüglich Drop-outs, Positiv- und Negativsymptomatik, extrapyramidal-motorischen Störungen und Lebensqualität gefunden. Einer geringeren Häufigkeit von motorischen Funktions- und Gedächtnisstörungen standen Gewichtserhöhungen und Jahresbehandlungsmehrkosten von \$3000 bis \$9000 gegenüber. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigte die ICT (International collaborative trial) [Am J Psychiatry 1997; 154: 457-465] (n=1966) einen signifikanten Vorsprung Olanzapins zu Haloperidol in der Verbesserung der klinischen Symptome und der Anzahl der Drop-Outs innerhalb eines sechswöchigen Beobachtungszeitraumes. Die beiden Designs unterschieden sich nicht signifikant in den gegebenen Dosierungen. In beiden Untersuchungen wurden 67% (ICT) bzw. 68 % (VA) der Patienten der Olanzapingruppe zugeordnet. 71% der VA Patienten, aber nur 46% der ICT Patienten behielten ihre Medikation über die ersten sechs Wochen bei. Im Unterschied zu ICT wurden in der VA Studie prophylaktisch Anticholinergika gegeben. Das Endresultat fiel auch deshalb so

verschieden aus, da die VA Studie die Datensammlung erst nach dem gesamten Beobachtungszeitraum beendete, die ICT aber den Ab- oder Umsetzzeitpunkt des Präparates als jeweiligen Endpunkt wertet. Bei einem Drittel der Patienten der Haloperidolgruppe wurde die Medikation in der ICT von ihren Behandlern aufgrund mangelnder Effizienz umgestellt. Rosenheck hinterfragte, ob die vermeintliche Wirkungslosigkeit nicht auf unbehandelte EPS zurückzuführen sei. Als Argument führte er an, dass die Akinesie unbehandelt nicht nur neurologische, sondern auch affektive und kognitive Störungen hervorrufen kann, die einem negativsymptomatischen Bild mit Inaktivität, Rückzug und Depression ähneln können. Dieses Phänomen wurde bereits in den siebziger Jahren von Rifkin untersucht und beschrieben.

Schwierig für den Leser wird die Aus- und Bewertung der publizierten Metaanalysen dahingehend, dass unter den eingeschlossenen Untersuchungen Haloperidol sowohl mit als auch ohne anticholinerge Zusatzmedikation gegeben wurde. In der Eingangs erwähnten Analyse von Leucht et al. 2003 zeigte sich in den zwei von elf erfassten Untersuchungen mit Gabe von Anticholinergika eine Überlegenheit des Haloperidols gegenüber dem atypischen Vergleichswirkstoff Clozapin bezüglich Rückfall (14%:18%) und Drop-outs (7%:16%) durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wenn in der großen Mehrheit der Publikationen Haloperidol als konventioneller Wirkstoff zum Vergleich gewählt wurde und wir eine Bias durch das hohe Risiko von EPS unter Haloperidol ohne anticholinerge Medikation vermuten, wäre es interessant andere konventionelle Antipsychotika zu betrachten.

Leucht et al. [Lancet, May 2003; 361(9369): 1581-9] verglichen in einer weiteren Metaanalyse 31 Vergleichsarbeiten über konventionelle niedrigpotente und atypische Antipsychotika miteinander (n=2320). Dabei stellte sich heraus, dass nur Clozapin über signifikant weniger EPS und eine signifikant höhere Effizienz verfügte. Die Ergebnisse für Olanzapin waren grenzwertig signifikant und für Amisulprid, Risperidon und Quetiapin lag nur jeweils eine Studie vor. Bei mittleren Tagesdosierungen von weniger als 600 mg Chlorpromazin oder äquivalent traten nicht mehr EPS auf als unter den Atypika.

Um die diskutierte Problematik zu vermeiden, wurde in der Clinical Antipsychotic Trials Of Intentional Effectiveness (CATIE) Studie von Lieberman et al. [N Engl J Med, Sep 2005; 353; 1209-1223] Perphenazin als konventionelles Antipsychotikum ausgewählt. CATIE wurde mit Unterstützung des National Institute of Mental Health (NIMH) an 57 us-amerikanischen Zentren (n=1493) über einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten durchgeführt. Die an Schizophrenie erkrankten Patienten (18 bis 65 Jahre) wurden randomisiert und doppelblind Gruppen mit Olanzapin (7,5 bis 30 mg pro Tag, Mittelwert 20,1 mg), Perphenazin (8 bis 32

mg pro Tag, Mittelwert 20,8 mg), Quetiapin (200 bis 800 mg pro Tag, Mittelwert 543,4 mg) oder Risperidon (1,5 bis 6 mg pro Tag, Mittelwert 3,9 mg) zugeteilt. Ziprasidon wurde nach seiner Zulassung eingeschlossen (40 bis 160 mg pro Tag, Mittelwert 112,8 mg). In der Vorgeschichte galten UAW unter den erwähnten Präparaten sowie eine Behandlungsresistenz oder Behandlung mit Clozapin als Ausschlusskriterien. 231 Patienten mit bekannter tardiver Dyskinesie wurden aus der randomisierten Zuteilung zu der Perphenazingruppe ausgenommen. Konsequenterweise wurden alle Vergleiche mit der Perphenazingruppe auf Patienten ohne bestehende tardive Dyskinesien beschränkt.

74% der Patienten setzten ihre Medikation innerhalb der untersuchten 18 Monate ab. 64% aus der Olanzapin-Gruppe, 75% aus der Perphenazingruppe, 82% aus der Quetiapin-Gruppe, 74% aus der Risperidon-Gruppe und 79% aus der Ziprasidon-Gruppe. Die mittlere Zeit bis zum Absetzen war insgesamt unter Olanzapin signifikant länger als unter Quetiapin und Risperidon, allerdings nicht als unter Perphenazin und Ziprasidon. Ebenso dauerte es unter Olanzapin länger bis zum Absetzen wegen geringer Wirksamkeit als unter Perphenazin, Quetiapin und Risperidon. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffen in der Zeit bis zum Absetzen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Unter Olanzapin kam es zu signifikant weniger Hospitalisierungen wegen Reexzitation der Schizophrenie (11% zu 15-20%). Allerdings hatte Olanzapin die höchste Abbruchrate aufgrund UAW (18%) und Risperidon die niedrigste (10%). Es bildeten sich die spezifischen Wirkprofile ab. Die nachfolgenden Störungsbereiche werden im Kapitel 5.3 diskutiert.

Olanzapin führte zu einer signifikant höheren Zunahme des Ausgangsgewichts (30% der Patienten hatten eine Gewichtszunahme >7%, Mittelwert 0,9 kg pro Monat), des Cholesterols und der Triglyzeride. Quetiapin war mit einer signifikant höheren Rate an anticholinergen Störungen assoziiert und Risperidon mit Hyperprolaktinämien. Es gab unter allen Präparaten keine signifikante Erhöhungen der QT<sub>c</sub>-Zeit.

Im Gegensatz zu den genannten Punkten war die Erhöhung der EPS unter Perphenazin nicht signifikant. Obgleich Olanzapin in der Gesamtdauer bis zum Absetzen und der Rehospitalisierungsrate am besten abschnitt, waren die Unterschiede zu Perphenazin als moderat einzustufen. Die Überlegenheit atypischer Antipsychotika bei vorherrschender Negativsymptomatik, wie einem Verlust von Schwingungsfähigkeit, Interessen und Ausdruck, führen Lieberman et al. eher auf weniger EPS als auf direkte therapeutische Effekte zurück, was die Ausführungen Rosenhecks unterstreicht.

## **5.2 Patienten**

Wir haben im Verlauf dieser Arbeit festgestellt, dass es bedeutsame Unterschiede gibt, in welcher Weise und Häufigkeit Männer und Frauen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichten und wie sie zuvor medikamentös behandelt wurden. Mit 63% waren Frauen im Verlauf unserer Untersuchung häufiger von Nebenwirkungen betroffen als Männer.

Bisher gab es wenige Veröffentlichungen, die sich mit der Frage auseinandergesetzt haben, inwiefern Geschlechterunterschiede die Akzeptanz und Toleranz einer antipsychotischen Therapie beeinflussen können. Barbui et al. [J Clin Psychopharmacol, Dec 2005; 25(6): 521–6] untersuchten in einer Multicenterstudie mit 245 männlichen und 164 weiblichen Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie die subjektive Verträglichkeit der angebotenen Medikation. Die Männer waren signifikant jünger (38,8 zu 45,4 Jahren;  $P < 0,001$ ), häufiger ohne Partnerschaft (84,9% zu 48,17%;  $P < 0,001$ ), allein lebend und arbeitslos. Bezüglich des Ausbildungsstandes fanden sich keine relevanten Unterschiede. In unserer Untersuchung konnten wir diese Beobachtungen innerhalb des Gesamtkollektivs nachvollziehen, sie verschwanden jedoch in der Untergruppe der schizophren erkrankten Patienten.

Unter der begonnenen Medikation unterschieden sich Männer und Frauen bei Barbui et al. nicht dahingehend, ob konventionelle, neuere Antipsychotika oder eine Kombination eingesetzt wurden. Wir hingegen haben gesehen, dass männliche Patienten mit einer Schizophrenie deutlich häufiger mit konventionellen hochpotenten Antipsychotika behandelt wurden als weibliche (42,1% zu 15,4%). Weiterhin wurde häufig mehr als ein Antipsychotikum eingesetzt (63,2% zu 23,1%).

Bei beiden Geschlechtern wurden am häufigsten Konzentrationsstörungen, Müdigkeit und Gewichtszunahme genannt. Diese Wirkungen traten bei der Hälfte der Männer und bis zu 70% der Frauen auf. Die Frauen berichteten weiterhin über mehr extrapyramidal motorische und anticholinerge Nebenwirkungen, während unter den Männern sexuelle Störungen häufiger waren. Unter den erhobenen Daten stellte sich das Geschlecht zusammengefasst als die bedeutsamste Variable der subjektiven Verträglichkeit einer antipsychotischen Medikation heraus.

Auch wenn wir diese Ergebnisse möglicherweise aufgrund der geringeren Fallzahl innerhalb des Patientenkollektivs mit einer schizophrenen Psychose nicht in jeder Hinsicht nachvollziehen konnten, scheint der Geschlechterunterschied hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit so bedeutsam, weitere Forschungsanstrengungen zu unternehmen.

### **5.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

#### **5.3.1 Extrapyramidal motorische Störungen [EPS]**

Antipsychotika werden aufgrund ihrer Eigenschaft, der Parkinsonerkrankung ähnliche Symptome hervorzurufen, auch als Neuroleptika bezeichnet. Diese so genannten extrapyramidal motorischen Störungen stellen ein bedeutsames Hindernis im therapeutischen Prozess dar. Sie sind nach Casey [Int Clin Psychopharmacol, Sep 1995; 10 Suppl 3: 105-14] und Tandon und Jibson [Ann Clin Psychiatry, Jun 2002; 14(2): 123-9] mit einer zunehmenden Negativ-Symptomatik, kognitiven und emotionalen Störungen assoziiert, und führen zu einer deutlich herabgesetzten Compliance.

Die Gruppe der atypischen Antipsychotika zeichnet sich nach Kinon und Lieberman [Psychopharmacology (Berl), Mar 1996; 124(1-2): 2-34] durch verminderte oder fehlende akute EPS und tardive Dyskinesien aus, durch einen besseren therapeutischen Effekt auf positive, negative und kognitive Symptome, sowie durch verminderte oder fehlende Prolaktinerhöhungen. Die Atypika bilden eine heterogenere Gruppe als die klassischen Antipsychotika, jedoch kann die genannte Definition zur Orientierung dienen. Die als atypisch bezeichneten Wirkstoffe erfüllen diese Forderungen in unterschiedlichem Maß, sodass manche Autoren vorschlagen, den Begriff atypische durch neuere Antipsychotika zu ersetzen.

EPS können innerhalb der ersten Tage nach Beginn einer antipsychotischen Therapie in Form von Frühdyskinesien auftreten. Typisch sind unter anderem Zungen-, Schlund- und Blickkrämpfe, sowie abnorme Bewegungen im Kopf-, Hals- Schulterbereich. Eine der häufigeren Nebenwirkungen ist das Parkinsonoid, welches mit Symptomen der Parkinsonerkrankung wie Rigor, Tremor, Akinese, Hypomimie und kleinschrittigem Gang einhergehen kann. Des Weiteren können Akathisien- eine Sitz- und Stehruhe assoziiert mit Reizbarkeit, Angst und Konzentrationsstörungen- und tardive Dyskinesien, wie unwillkürliche stereotype Bewegungen der Zungen-, Mund-, und Gesichtsmuskulatur, auftreten. Auslösend für EPS scheint in erster Linie eine Blockade nigrostriataler D<sub>2</sub>-Rezeptoren zu sein, die zu einer Imbalance der striatalen Efferenzen führt und so zu einer Zunahme der beschriebenen Symptome. Durch die chronische Blockade erhöht sich die Anzahl der D<sub>2</sub>-Rezeptoren, wodurch das Erscheinen tardiver Dyskinesien begünstigt wird. Weiterhin werden direkte neurotoxische Effekte der Antipsychotika und eine genetische Prädisposition diskutiert [Pol J Pharmacol, Jul 2002; 54(4): 299-312].

Die erwähnte Heterogenität der neueren Antipsychotika ließ sich auch in einem unterschiedlichen Verhalten am D<sub>2</sub>-Rezeptor nachweisen. Seeman [Focus, Jan 2004; 2: 48 -

58] untersuchte 31 Antipsychotika in vitro und in vivo auf ihr Bindungsverhalten. Dabei fand er heraus, dass die klassischen Antipsychotika, wie Trifluoperazin, Pimozid, Chlorpromazin, Fluphenazin, Haloperidol und Flupenthixol stärker und mit einer niedrigeren Dissoziationskonstante als Dopamin am D<sub>2</sub>-Rezeptor binden. Die Atypika, wie Quetiapin, Remoxiprid, Clozapin, Olanzapin, Sertindol, Ziprasidon und Amisulprid, weisen eine schwächere Bindung an D<sub>2</sub>-Rezeptoren und höhere Dissoziationskonstanten als Dopamin auf. Unabhängig von der Wirkung am 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptor ist eine Blockade von etwa 65% der D<sub>2</sub>-Rezeptoren notwendig für einen antipsychotischen Effekt. Oberhalb von 80% nimmt die Wahrscheinlichkeit für EPS zu.

Unter den von uns erfassten neurologischen Störungen befanden sich 35 (39,8%) Fälle von extrapyramidal motorischen Störungen. Darunter waren 13 (14,8%) Parkinsonoide, acht (9,1%) Akathisien und zwei (2,3%) tardive Dyskinesien. In einer elf 1-Jahres-Studien (n=2769) umfassenden Metaanalyse unterstützten Correl et al. [Am J Psychiatry, Mar 2004; 161: 414] die Idee eines deutlich verminderten Risikos tardiver Dyskinesien unter der Anwendung von Atypika. Hierbei ist allerdings zu beachten, innerhalb welcher Dosierungen die unterschiedlichen Wirkstoffe miteinander verglichen worden sind. Die mittleren Tagesdosierungen betragen für Risperidon 2,7 mg [Spannweite 0,5-8 mg], für Olanzapin 13,6 mg [2,5-20 mg], für Quetiapin 408,3 mg [alle <800 mg], für Amisulprid 624 mg [400-800 mg], für Ziprasidon 92 [40-160 mg] und für Haloperidol 13,1 mg [5-20 mg]. Wir haben hingegen einen dosisabhängigen Anstieg von EPS unter Risperidon hingegen erst ab 3 mg/d beobachtet. Es wurde dabei wie beschrieben diskutiert, ob die zum Vergleich gewählte Dosis des Haloperidols nicht zu hoch angesetzt wurde.

Die übrigen Atypika wiesen eine niedrigere Häufigkeit von EPS auf. Park et al. [Br. J. Psychiatry, Aug 2005; 187: 137 - 142] untersuchten anhand retrospektiver Daten der britischen General Practice Research Database (GPRD) die Verordnungshäufigkeit antiparkinsonoider Medikation als ein Maß für das Auftreten von EPS nach dem Wechsel eines typischen auf ein typisches (TT-Gruppe; n=261) oder atypisches Antipsychotikum (TA-Gruppe; n=209). Dabei beobachteten sie einen Zeitraum von zwei Jahren vor und nach dem Umsetzen. Die Verordnung stieg in der TT-Gruppe unmittelbar nach dem Wechsel deutlich und sank in der Folgezeit langsam ab ohne den Ausgangswert zu erreichen, wogegen sie in der TA-Gruppe sofort zurückging. 87% der Patienten der TA-Gruppe nahmen Olanzapin oder Risperidon ein, wobei der Unterschied zur TT-Gruppe überwiegend durch Olanzapin begründet wurde, während die Verordnungen unter Risperidon über den Wechsel stabil blieben. Dabei ist zu hinterfragen, in wie vielen Fällen eine antiparkinsonoide Medikation in der TT-Gruppe nicht prophylaktisch gegeben wurden. Auch wäre eine Aufführung der

Gründe für das Umsetzen wie UAW, hier insbesondere EPS, oder Therapierefraktärität von Bedeutung.

Als Gründe für einen Präparatwechsel nannten Hungenholtz et al. [Pharmacopsychiatry, May 2005; 38(3): 122-4] in ihrer Untersuchung, anhand von Daten 17 psychiatrischer Kliniken (n=123), zu 46% geringes Ansprechen und zu 45% Nebenwirkungen. Entscheidend für den Wechsel waren unter den Patienten, die Atypika eingenommen hatten, weniger die EPS (OR = 0.18 (95 % CI = (0.07 - 0.51))) als vielmehr Gewichtszunahmen (OR = 12.8 (95 % CI = (1.50 - 109))). So unterschieden sich die Ursachen für Umstellungen von Typika und Atypika nicht hinsichtlich Therapierefraktärität und Nebenwirkungshäufigkeit, sondern in der Art der aufgetretenen UAW. In der vorausgegangenen bereits erwähnten Metauntersuchung von Leucht et al. [Lancet, May 2003; 361(9369): 1581-9] über 31 Studien (n=2320) ergab sich hinsichtlich des Risikos EPS auszulösen kein Unterschied zwischen atypischen und optimal dosierten niedrig potenten Antipsychotika.

Nach dieser Überlegung stellt sich die Frage, ob EPS ausschließlich Antipsychotika assoziiert auftreten oder ebenfalls im Rahmen der Grunderkrankung. Honer et al. [J Psychopharmacol, May 2005; 19: 277 - 285] verglichen bereits Antipsychotika exponierte (n=365) mit nicht Antipsychotika exponierten (n=167) Patienten in einer ersten psychotischen Episode. 28,1% der nicht exponierten und 46,3% der exponierten Gruppe zeigten leichte Anzeichen einer EPS, am häufigsten eines hypokinetischen Parkinsonoids. Dabei war, wie auch bei Casey beschrieben, eine Korrelation zwischen der Schwere der EPS und der Negativ-Symptomatik erkennbar. Die signifikanten Risikofaktoren aller Patienten waren eine vorausgegangene Einnahme antipsychotischer Medikamente (OR=2,4; 95% CI 1,6-3,6) und ein schlechter präorbider Zustand (OR=1,8; 95% CI 1,2-2,6). In der nicht exponierten Gruppe waren eine positive Familienanamnese für seelische Erkrankungen (OR=2,9; 95% CI 1,2-7,2) und ein schlechter präorbider Zustand (OR=2,3; 95% CI 1,0-5,3) ausschlaggebend. Weder die Diagnose, noch Ersterkrankungsalter und Geschlecht zeigten sich von signifikanter Bedeutung, was auch von McCreddie et al. [J Psychiatr Res, May 2005; 39(3): 261-6.] bestätigt werden konnte. Sie fanden in einer Arbeit über 143 schizophrene Patienten, die zu keinem Zeitpunkt antipsychotisch behandelt worden waren, heraus, dass 35% an Dystonien und 15% an Parkinsonoiden litten.

### 5.3.2 Gewichtsveränderungen

Von besonderer klinischer Relevanz sind die häufigen Gewichtszunahmen. Obgleich dieses Problem der antipsychotischen Therapie bereits wenige Jahre nach dem ersten Einsatz der klassischen Antipsychotika bekannt geworden war, blieben die zu Grunde liegenden Pathomechanismen lange unbekannt. Auch die neueren Antipsychotika zeigen einen deutlichen Einfluss auf das Körpergewicht, wie Anhand des Clozapins 1975 erstmalig von Simpson und Varga beschrieben [Psychopharmacol Bull, Jan 1975; 11(1): 14-5]. Die Hypothese einer Normalisierung des krankheitsbedingt veränderten Körpergewichts unter der Therapie auf das Ausgangsgewicht erklärt allerdings die teils erheblichen Veränderungen nicht ausreichend. Problematisch werden deutliche Gewichtssteigerungen zum einen durch eine verminderte Patientencompliance, insbesondere bezüglich der Einsicht in die Notwendigkeit einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme, zum anderen aufgrund der allgemeinen Erhöhung der Morbidität durch das erhöhte Risiko für eine Vielzahl von Stoffwechsel- und kardiovaskulären Erkrankungen, sowie bösartigen Neubildungen.

Die Regulation des Gewichts lässt sich nach Baptista et al. auf drei Ebenen darstellen [Pharmacopsychiatry, Nov 2002; 35(6): 205-19].

- **Afferenter Schenkel**

Signale aus Umgebung (Sinneseindrücke), Fett- und Muskelgewebe (Leptin, TNF- $\alpha$  u. a.), dem endokrinen System (Insulin, Glucagon, Sexualhormone, Steroidhormone), dem Verdauungstrakt (Cholezystokinin, Bombesin, Enterostatin u. a.), dem Nervus Vagus (X) und dem Zusammenwirken unterschiedlicher Stoffwechselprodukte (Glucose, Fettsäuren, Lipoproteine u. a.).

- **Zentrale Kontrolle**

Regulation im mittleren Hypothalamus (u. a. Appetit, Nahrungsaufnahme, Verdauung, Energiespeicherung und -umsatz).

- **Efferenter Schenkel**

Auswirkungen der hormonalen und nervösen Regulationsmechanismen.

Die Antipsychotika können auf allen drei Ebenen Gewichtsveränderungen hervorrufen. Der Einfluss der Antipsychotika auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel kann zu einer peripheren Insulinresistenz und so zu einer Glukoseintoleranz und schließlich Diabetes mellitus Typ II führen. Stärker als bei Phenothiazinen und Risperidon konnten diese Effekte von Baymiller et al. [Schizophr Res, Jan 2003; 59(1): 49-57] unter Clozapin und Olanzapin beobachtet werden, die ebenfalls zu einer Erhöhung der Triglyzeride und der LDL- und VLDL-Fraktion sowie einem erniedrigten HDL führen können.

Andererseits beeinflussen Antipsychotika assoziierte Hypoöstrogenämien, Hypoprogesteronämien und Hypotestosteronämien sowie Hyperprolaktinämien das Körpergewicht ebenfalls.

Angeschuldigt werden folgende Pathomechanismen nach Kraus et al. [Fortschr Neurol Psychiat 2001; 69].

- **Neurotransmitter**

Die Neurotransmitter (Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, Histamin und Serotonin) rufen an unterschiedlichen Strukturen gegenteilige Effekte bezüglich Gewicht und Sättigung hervor. Weiterhin stehen sie in Verbindung mit hormonalen Regelkreisen. Auf diese Weise ergibt sich ein komplexes Regulationssystem, dargestellt bei Wirshing et al. [J Clin Psychiatry, Jun 1999; 60(6): 358-63].

- **Leptin**

Das Peptidhormon Leptin wird überwiegend im Fettgewebe gebildet. Zu- oder Abnahmen der Fettmasse werden über den Leptinspiegel im Hypothalamus registriert und führen nach Auwerx und Staels [Lancet, Mar 1998; 351(9104): 737-42] zu gegensinnigen Veränderungen der Nahrungsaufnahme und des Energieumsatzes. Der Serumleptinspiegel ist nach Baptista [Pharmacopsychiatry, May 2000; 33(3): 81-8] positiv mit dem Insulinspiegel, sowie einem erhöhten BMI (Body-Maß-Index) korreliert. Der Zusammenhang zwischen Neurotransmittern und Leptin ist noch nicht geklärt. Eine direkte pharmakologische Wirkung auf das Leptin scheint in ihrer Bedeutung hinter sekundären Effekten zurückzutreten.

- **Immunmodulation**

Der Tumornekrosefaktor TNF- $\alpha$  (=Kachexin) führt laut Langhans und Hrupka [Neuropeptides, Oct 1999; 33(5): 415-24] zu einer Gewichtsabnahme. Direkte und indirekte Einwirkungen von Psychopharmaka auf das TNF-System sind weiterhin nachgewiesen worden. Allerdings steht das TNF-System zusammen mit den Neurotransmittern und –peptiden in komplexen Wechselwirkungen, die noch nicht im Einzelnen erfasst worden sind.

Wir fanden zwölf Fälle deutlicher Körpergewichtszunahmen. In fünf Fällen erhielten die Patienten Olanzapin, in zwei Fällen Risperidon und in einem Fall Amisulprid. Diese Verteilung entspricht den bisher publizierten Studien. In einer randomisierten doppelblinden Studie (n=157) untersuchten Lindenmayer et al. [Am J Psychiatry, Feb 2003; 160: 290] im Serum schizophrenen und schizoaffektiv erkrankter Patienten die Glukose- und Cholesterinkonzentrationen im Verlauf von 14 Wochen. Während sich unter Risperidon keine signifikanten Veränderungen zeigten, stellten sich unter Clozapin und Olanzapin erhöhte Glukose- und Cholesterinwerte dar. Unter Haloperidol ließen sich ebenfalls gesteigerte Glukosekonzentrationen nachweisen. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass Martina et al. [Am J Psychiatry 2003; 160: 284–289] im Vergleich gesunder Probanden und ersterkrankter schizophrener Patienten ohne medikamentöse Behandlung bei letztgenannten erhöhte Glukose-, Insulin- und Cortisolkonzentrationen im Plasma gefunden haben.

Nach Gianfresco [J Clin Psychopharmacol, Aug 2003; 23(4): 328-35] tritt ein behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus Typ II signifikant häufiger unter Einsatz von Olanzapin auf als ohne antipsychotische Medikation, wobei sich bei konventionellen Antipsychotika, Risperidon und Quetiapin keine signifikanten Abweichungen darstellten. In einer retrospektiven Untersuchung (n=38.632) fanden Sernyak et al. 2002 [Am J Psychiatry, Apr 2002; 159: 561] unter mindestens vier Monate lang antipsychotisch behandelten schizophrenen Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Atypikaeinnahme und Auftreten eines Diabetes mellitus. Während sich unter Risperidontherapie keine gegenüber konventionellen Antipsychotika gesteigerte Diabetesinzidenz zeigte, gab es eine signifikante Korrelation bei Einnahme von Clozapin, Olanzapin und auch Quetiapin. Diese war besonders deutlich bei unter vierzig jährigen Patienten (odds ratio= 1,63, 95% CI=1,23–2,16). Allerdings fehlten bedauerlicherweise Daten zu den Gewichtsschwankungen während des Behandlungszeitraumes.

In einer weiteren Metaanalyse errechneten Allison et al. [Am J Psychiatry, Nov 1999; 156: 1686] eine mittlere Gewichtszunahme in den ersten zehn Behandlungswochen bei Standarddosis unter Clozapin von 4,45 kg, bei Olanzapin von 4,15 kg und für Risperidon von 2,10 kg. Gewichtszunahmen stellten sich dabei sowohl bei klassischen wie neueren Antipsychotika dar.

Zusammenfassend bestätigt auch Wetterling [Fortschr Neurol Psychiat 2000; 68: 546-556] in einem Review die beschriebene Beobachtung, dass Clozapin und Olanzapin und in geringerem Maß auch Quetiapin eine größere Tendenz als Risperidon und Amisulprid zeigen, das Gewicht in den ersten Behandlungswochen zu erhöhen. Weiterhin weist er auf die Korrelation von Olanzapin und Clozapin mit dem Diabetes mellitus hin [Fortschr Neurol Psychiat 2003; 71: 311-321]. Wir konnten aus unseren Daten kein Risikoprofil für Gewichtveränderungen erstellen; auch in der Literatur finden sich selbst bei großen Fallzahlen wenige Hinweise. Vorsichtig beschrieben sind insbesondere junge, ersterkrankte und bisher normalgewichtige Patienten betroffen, wobei das Geschlecht ohne Einfluss zu sein scheint.

Die Therapieempfehlungen sind in erster Linie eine Diätberatung und eine verhaltenstherapeutische Intervention. Ein medikamentöser Standard besteht bislang nicht. Die American Diabetes Association empfiehlt bei Atypikaverordnung vor Therapiebeginn eine entsprechende Anamnese, BMI, Hüftumfang, Blutdruck, Nüchternblutzucker und Blutfette zu erheben. Der BMI sollte nach vier, acht und zwölf Wochen, sowie vierteljährlich errechnet werden, des Weiteren sind Blutdruck, Nüchternblutzucker und Blutfette nach zwölf Wochen und einem Jahr zu messen. Auch sollte nach einem Jahr die Anamnese erneut erhoben und der Hüftumfang bestimmt werden [Diabetes Care 2004; 27: 596-601].

### 5.3.3 Psychische Störungen

Die Schwierigkeit Folgen von Grunderkrankung und Medikation zu unterscheiden wird im Falle der psychischen Veränderungen besonders deutlich. Innere Unruhe und Müdigkeit können durch alle Klassen von Psychopharmaka und durch andere Medikamentengruppen bedingt sein wie auch durch viele psychische und somatische Krankheiten. Wir haben in 15 (17%) Fällen quantitative Bewusstseins Einschränkungen und in vier (4,5%) Fällen Unruhe und Agitiertheit beobachtet.

Die Müdigkeit stellt ein gravierendes Problem dar, da sie die soziale Interaktion des Patienten erschwert und den Erfolg psychosozialer und rehabilitativer Maßnahmen verringert. Die sedative Wirkung der Medikamente ist korreliert mit der Affinität des Wirkstoffes am Histamin H<sub>1</sub> Rezeptor. Nach Richelson et al. [J Clin Psychiatry, January 1, 1999; 60 Suppl 10: 5-14] hat Olanzapin die höchste Affinität am H<sub>1</sub> Rezeptor, gefolgt von Clozapin. Quetiapin und Risperidon hatten die niedrigste unter den Atypika. Am geringsten war die Affinität von Haloperidol. Zu berücksichtigen bleibt aber, dass das Ausmaß der Sedation eine Dosisabhängigkeit aufweist und manche Wirkstoffe wie Quetiapin deutlich höher für den gleichen antipsychotischen Effekt dosiert werden müssen als andere wie Risperidon.

Wir konnten entsprechend unter hochpotenten konventionellen Antipsychotika keine unerwünschte Sedation beobachten, unter Risperidon in vier Fällen, unter Olanzapin und Quetiapin in je einem Fall. Dabei bleibt zu berücksichtigen, dass neun der Patienten zusätzlich niedrig potente Antipsychotika einnahmen und vier Benzodiazepine. Unruhe und Agitiertheit traten bei einem Patienten unter einer Aufdosierung von Haloperidol und in drei Fällen unter Gabe von Paroxetin, einem Selektiven Serotonin Rückaufnahme Inhibitor (SSRI), auf.

Nach den allgemeinen Empfehlungen sollte bei Einnahme eines sedierend wirkenden Medikamentes der Einsatz weiterer sedierender Präparate sorgfältig abgewogen und die Hauptdosis wenn möglich am Abend gegeben werden.

### 5.3.4 Hyperprolaktinämien

Erhöhungen des Prolaktinspiegels sind oft Folge einer medikamentösen Therapie. Anzuschuldigen sind nach Haddad und Wieck [Drugs, Jan 2004; 64(20): 2291-314] in erster Linie Antipsychotika, aber auch Antidepressiva, Antihypertensiva und Prokinetika wie Molitch zeigte [Mayo Clin Proc, Aug 2005; 80(8): 1050-7]. Wahrscheinlich treten sie unter antipsychotischer Therapie als eine Folge der dopaminantagonistischen Wirkung im tuberoinfundibulären System auf, wie bei Compton und Miller nachzulesen ist [Psychopharmacol Bull, Dec 2002; 36(1): 143-64].

Prolaktin wird im Hypophysenvorderlappen gebildet und 13-14mal pro Tag sezerniert. Dabei folgt die Abgabe einem circadianen Rhythmus, der sein Maximum mit 160% des Tagesdurchschnitts etwa vier Stunden nach dem nächtlichen Einschlafen erreicht und sein Minimum mit 40% des Durchschnitts sechs Stunden nach dem morgendlichen Erwachen. Der Prolaktinspiegel [Normalwert etwa bis 500mU/L] schwankt somit um den Faktor vier, darüber hinaus gibt es interindividuelle Unterschiede. Bei Frauen zeigt sich das Serumprolaktin zyklusabhängig in der Mitte und in der zweiten Hälfte der Menstruation erhöht. Seiner Hauptaufgabe folgend, den Brustaufbau und die Milchproduktion einzuleiten, steigt das Prolaktin während der Schwangerschaft und Laktation bis auf 10-20fache Werte an und normalisiert sich wieder nach circa drei Wochen bei nicht stillenden bzw. Monaten bei stillenden Frauen.

Erhöhte Prolaktinspiegel äußern sich in Form einer Suppression der GNRH-Freisetzung und so in erniedrigtem LH, FSH und Östrogen bei Frauen, sowie Testosteron bei Männern. Die Prolaktinkonzentration, welche eine Gonadenunterfunktion auslöst, variiert hierbei. Generell tritt bei psychisch erkrankten Patienten kein erhöhtes Prolaktin auf, es sei denn als Folge der D<sub>2</sub>-antagonistischen Medikation. Aus diesem Grund konnten bei Einnahme konventioneller Antipsychotika häufig Prolaktinspiegelveränderungen erfasst werden. Die Atypika wirken sich hingegen, ihren unterschiedlichen chemischen Strukturen und Wirkmechanismen folgend, verschieden stark auf den Prolaktinspiegel und die damit assoziierten Phänomene. Auf diese Weise lassen sich die Antipsychotika einteilen in prolaktin-erhöhende [prolactin-elevating] und prolaktin-sparende [prolactin-sparing] Wirkstoffe.

Ein Einfluss auf den Prolaktinspiegel war in dieser Arbeit unter Einnahme von Clozapin und Quetiapin nicht nachweisbar, unter Olanzapin dosisabhängig zunehmend aber gering, unter Risperidon und Amisulprid hingegen deutlich. Für die unterschiedlichen Auswirkungen der Atypika werden verschieden schnelles Abdissoziieren vom D<sub>2</sub>-Rezeptor und eine andere

Affinität zum 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptor verantwortlich gemacht. Mit zunehmendem Serotonin nimmt die Prolaktinfreisetzung zu. Problematisch erscheint hierbei, dass Risperidon selbst eine hohe Affinität zum 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptor besitzt. Nach Knegtering et al. [Am J Psychiatry, May 2005; 162: 1010 - 1012] besteht eine signifikante Korrelation des Plasmaprolaktinspiegels mit einem erhöhten 9-Hydroxy-Risperidon, dem aktiven Metaboliten des Risperidons, aber nicht mit Risperidon selbst.

Frauen, premenopausal und insbesondere postnatal, sind stärker von diesen Auswirkungen betroffen als Männer. So stellten Smith et al. [J Clin Psychopharmacol, Apr 2002; 22(2): 109-14] in einer Untersuchung an 67 antipsychotisch behandelten Patienten fest, dass Frauen bereits unter einer geringeren Dosis Prolaktin anhebender Antipsychotika mit einer Erhöhung und einer deutlicheren Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse reagieren als Männer. Ebenso scheinen Kinder und Jugendliche unter antipsychotischer Therapie eine deutlichere Prolaktinerhöhung als Erwachsene aufzuweisen. So untersuchten Wudarsky et al. [J Child Adolesc Psychopharmacol, Jan 1999; 9(4): 239-45] 35 Patienten [mittleres Alter 14 Jahre; Spannweite 9-19 Jahre], die mit Clozapin, Olanzapin und Haloperidol behandelt wurden, wobei alle Patienten in der Haloperidol- und 70% der Olanzapin-Gruppe mit einer Erhöhung des Prolaktinspiegels reagierten.

Die Hyperprolaktinämie kann sich klinisch wie folgt manifestieren:

- **Galaktorrhoe**

Die Galaktorrhoe kann bei beiden Geschlechtern auftreten, ist jedoch bei Frauen häufiger. Sie kann durch Einnahme aller typischen Antipsychotika bedingt sein. So beobachteten Windgassen et al. [Neuropsychobiology, Jan 1996; 33(3): 142-6] bei 28 (19%) von 150 konventionell antipsychotisch behandelten Patientinnen eine Galaktorrhoe, die in 24 Fällen mit einer Hyperprolaktinämie einherging.

Bei Betrachtung von 122.562 in den Jahren 1993-2000 stationär psychiatrisch behandelten Patienten wurden nach Kropp et al. [Pharmacopsychiatry, Mar 2004; 37 Suppl 1: S84-8] zehnmal häufiger Galaktorrhoeen unter den Atypika Amisulprid und Risperidon, als unter Olanzapin, Clozapin und Haloperidol gemeldet.

- **Gynäkomastie**

Die Gynäkomastie tritt bei Männern auf und kann sich uni- oder bilateral darstellen.

- **Sexuelle Dysfunktion**

Störungen der Sexualität sind ein häufiger, schwerwiegender und unterschätzter Grund für Non-Compliance. Allerdings können sie sowohl im Rahmen der Grunderkrankung wie auch als Folge der Medikation auftreten; weiterhin gestaltet sich nach Baldwin et al. die Erhebung der Prävalenz schwierig, da abhängig von der Art der Erhebung nur wenige Patienten über Schwierigkeiten in diesem Bereich berichteten [Advan. Psychiatr. Treat., May 2003; 9: 202].

Dossenbach et al. [Int J Neuropsychopharmacol, Jun 2005; 8(2): 195-201] wiesen 2005 in einer großen [n=7655] internationalen Studie auf die Prävalenz sexueller Störungen schizophrener Patienten von etwa 50% hin, wie auch auf ihr signifikant häufigeres Auftreten unter prolaktin-erhöhenden Präparaten als unter prolaktin-sparenden.

In einer weiteren Studie an 101 konventionell antipsychotisch behandelten Patienten untersuchten Smith et al. [Br. J. Psychiatry, Jul 2002; 181: 49] den Zusammenhang zwischen Hyperprolaktinämie und Sexueller Dysfunktion, mit den Symptomen Libidoverlust bei beiden Geschlechtern, Erektions- und Ejakulationsstörung bei Männern, sowie Erregungs- und Orgasmusstörung bei Frauen. Dabei stellte sich die Hyperprolaktinämie als wichtiger Faktor bei beiden Geschlechtern dar.

Wirshing et al. 2003 [Schizophr Res, Jul 2002; 56(1-2): 25-30] verglichen drei Patientengruppen, mit Clozapin-, Risperidon- und Fluphenazin/ Haloperidol-Medikation, bezüglich des Auftretens sexueller Störungen. Diese waren in allen drei Gruppen vermehrt, wobei sie sich unter Clozapin als signifikant weniger erwiesen als unter Risperidon und Fluphenazin/ Haloperidol.

- **Störung des weiblichen Zyklus und Infertilität**

Eine verminderte Fertilität von Patientinnen aufgrund Oligo- und Amenorrhoe, wie auch anovulatorischen Zyklen, wird unter langfristiger Therapie mit prolaktin-erhöhenden Antipsychotika vermutet. Die Studienlage ist hier bisher unzureichend, insbesondere bezüglich der Auswirkungen auf die männliche Fertilität.

- **Veränderungen der Knochendichte**

Hyperprolaktinämischer Hypogonadismus kann nach Meaney et al. bei beiden Geschlechtern zu einer verminderten Knochendichte führen [Br. J. Psychiatry, Jun 2004; 184: 503 - 508]. Einerseits werden hierfür verminderte Östrogen- und Androgenspiegel verantwortlich gemacht, andererseits eine direkte Wirkung des Prolaktins am Knochen.

Nach Biller et al. [J. Clin. Endocrinol. Metab., Sep 1992; 75: 692 - 697] ist ein Verlust an Knochendichte signifikant häufiger bei Frauen, die unter Amenorrhoe leiden. Zu berücksichtigen sind weiterhin dabei die höhere Prävalenz seelisch Erkrankter für Nikotin- und Alkoholabusus, die ihrerseits zu einem Verlust an Knochendichte führen können.

Während des Beobachtungszeitraumes traten in unserer Klinik acht Fälle von Hyperprolaktinämien auf, darunter vier Fälle von Galaktorrhoe. Entgegen der in der Literatur höheren Prävalenz für Frauen war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen, was sich durch die bekannt geringe Rückmeldung die Sexualität betreffender Veränderungen erklären ließe. Siebenmal wurde Amisulprid und einmal Risperidon eingesetzt, was die getroffenen Angaben aus der Literatur unterstreicht. Die mittlere Tagesdosis Amisulprid betrug 443mg [Median 400mg], wobei nach Kopecek et al. [Neuro Endocrinol Lett, Dec 2004; 25(6): 419-22] ein signifikanter Anstieg des Plasmaprolaktins schon bei 50mg auftrat. In einem Fall wurden 4mg Risperidon gegeben und mit 25mg Promethazin, 10mg Citalopram und 100mg Trimipramin kombiniert, die potentiell alle Prolaktinspiegel erhöhend wirken können, so dass hier auch die Kombination anzuschuldigen wäre. In jeweils zwei Fällen wurde Amisulprid in der Dosis reduziert oder abgesetzt.

Den Empfehlungen zu Folge sollte eine Hyperprolaktinämie anamnestisch, klinisch-neurologisch und im Labor abgeklärt werden. Im Falle einer oralen Gabe kann etwa drei Tage nach Absetzen mit fallenden Prolaktinwerten gerechnet werden; bei Depotmedikation sind jedoch mehrere Monate lang erhöhte Spiegel möglich. Anstiege des Prolaktinspiegels auf über 3000mU/l sind verdächtig auf ein (Mikro-) Prolaktinom oder Adenom, so dass zur weiterführenden Diagnostik ein cMRT der Hypophysenregion erfolgen sollte.

Nach Ausschluss anderer Ursachen stellt sich die Frage, ob das Präparat unverändert weitergegeben, in seiner Dosis reduziert oder abgesetzt werden sollte. Das ist einerseits maßgeblich davon abhängig, inwiefern die Patienten bereit sind, mit den Nebenwirkungen zu leben, andererseits vom Rückfallrisiko bei Dosisreduktion oder Präparatwechsel, der Notwendigkeit einer Depotmedikation [bisher keine Prolaktin sparenden Depotpräparate] und der Abwägung einer symptomatischen Therapie [Östrogensatz, Bromocriptin].

### 5.3.5 Anticholinergen Störungen

Die anticholinergen Nebenwirkungen antipsychotischer Wirkstoffe sind ein seit langem bekanntes aber unterschätztes Phänomen. Entgegen der Annahme diese seien leichte und passagere UAW, können durch sie laut Lieberman [Prim Care Companion J Clin Psychiatry, Jan 2004; 6(Suppl 2): 20-3] durchaus schwerwiegende Belastungen der Patienten und bedrohliche Gesundheitseinschränkungen resultieren. Der bedeutsamste Mechanismus besteht in einer Blockade der muscarinergen Rezeptoren des Gehirns.

Es werden periphere und zentrale anticholinerge Störungen unterschieden.

- **Periphere UAW**

Zu den peripheren anticholinergen Störungen zählt die Mundtrockenheit, die wir in neun Fällen beobachtet haben. Sie stellt eine deutliche Belastung des Patienten dar und kann die Entstehung von Karies und Ulzerationen der Mundschleimhaut begünstigen. Jeweils einmal sahen wir eine Obstipation und Miktionsbeschwerden im Sinne eines Harnverhalts, der unbehandelt zu einer Blasendistension und Urinretention hätte führen können. Darüber hinaus können weite Pupillen, Akkomodationsstörungen, Tachykardie und vermindertes Schwitzen auftreten.

- **Zentrale UAW**

Unter den zentralen anticholinergen Nebenwirkungen subsumiert man Störungen der Konzentration, Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der Orientierung. Im äußersten Fall können delirante Zustände die Folge sein. Wir haben keine zentralen UAW dieser Genese beobachtet.

Anticholinerge Nebenwirkungen können von vielen Wirkstoffen hervorgerufen werden. Auch Atypika sind in unterschiedlichem Ausmaß in der Lage insbesondere periphere anticholinerge UAW auszulösen. Allerdings ist die Korrelation zwischen der Stärke der anticholinergen Wirksamkeit und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von UAW bisher unzureichend untersucht. Zusammengefasst bleibt zu beachten, dass bisher häufig anticholinerg wirksame Medikamente miteinander kombiniert wurden, auch bei bekannten Risikogruppen wie älteren Patienten. Darüber hinaus sind sie bei Engwinkelglaukom und Prostatahypertrophie kontraindiziert. Anticholinerge Störungen verdienen immer die Aufmerksamkeit des Behandlungsteams, da sie die Lebensqualität herabsetzen und zu starken gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen können.

### 5.3.6 QT-Verlängerungen

Die Fähigkeit einzelner Medikamente über eine Störung der kardialen Repolarisation so genannte Torsade-de-Pointes(TdP)-Tachykardien hervorzurufen, hat breite Beachtung gefunden. Konventionelle und neuere Antipsychotika wurden als mögliche Risikofaktoren für das auftreten dieser potentiell lebensbedrohlichen Rhythmusstörung identifiziert.

Während die Depolarisation der Kardiomyozyten auf einem schnellen  $\text{Na}^+$ -Einstrom und einem langsameren  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom beruht, wird die Repolarisation bestimmt durch eine Verlangsamung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms und den  $\text{K}^+$ -Ausstrom. Die medikamentöse Verlängerung des Aktionspotentials kommt daher entweder durch einen verstärkten  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom oder durch einen verminderten repolarisierenden  $\text{K}^+$ -Ausstrom zustande. Die QT-Zeit wird am stärksten von der Herzfrequenz beeinflusst, wobei sie sich bei Bradykardie verlängert und bei Tachykardie verkürzt. Daher wird die QT-Dauer zur Risikoabschätzung frequenzkorrigiert als  $\text{QT}_c$  angegeben. Als weitere Einflussfaktoren sind Elektrolythaushalt, Hormone, autonomes Nervensystem und das Geschlecht zu nennen. So weisen Frauen, auch zyklusabhängig, verlängerte QT-Zeiten auf und zeigen sich empfindlicher auf die proarrhythmischen Eigenschaften vieler Medikamente. In einer Übersichtsarbeit stellte Makkar et al. [JAMA, Dec 1993; 270: 2590] ein erhöhtes Risiko für Frauen fest, TdP-Tachykardien zu entwickeln. Diese Beobachtung blieb unabhängig gegenüber der Anwesenheit oder Abwesenheit weiterer Risikofaktoren.

Risikofaktoren nach Malik et al. [Drug Saf, Jan 2001; 24(5): 323-51], Haffner [Dtsch Med Wochenschr 2002; 127 1022–1024] und Roden [N Engl J Med, Mar 2004; 350; 1013-1022]:

- Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypocalcämie, Hypomagnesiämie)
- KHK, Kardiomyopathie, Hypertonie, Bradykardie
- Hypoglykämie, Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus, Hypophyseninsuffizienz
- ZNS-Alterationen (Apoplex, Trauma, Tumor, Infektion)
- Adipositas
- Digitalistherapie
- Alkoholismus und Cocain-Missbrauch
- Bestimmte Proteindiäten
- Weibliches Geschlecht (auch zyklusabhängig)
- Höheres Alter
- Nahrungsaufnahme, Schlaf
- Ionenkanalpolymorphismen

In einer großen retrospektiven Studie untersuchten De Bruin et al. [Am J Cardiol, Jan 2003; 91(1): 59-62] mögliche Risikofaktoren für nicht atriale Arrhythmien bei hospitalisierten Patienten. Die Patienten wiesen statistisch signifikant häufiger das Serumkalium senkende Medikamente [u. a. Schleifen- und Thiaziddiuretika, Laxantien und Kortikosteroide] in der Vormedikation, sowie asthmatische Vorerkrankungen auf. Allerdings ergab sich dabei keine statistisch signifikante Korrelation mit der vorausgehenden Einnahme QT-Zeit verlängernder Präparate. Inwiefern die insgesamt geringe Anwendung QT-verlängernder Arzneimittel in der Normalpopulation oder die zurückhaltende Verschreibung bei Risikogruppen dieses Ergebnis beeinflusst blieb offen.

Bei Roe et al. [J Clin Psychopharmacol, Apr 2003; 23(2): 197-200] zeigten sich keine Unterschiede in der Verschreibungshäufigkeit von QT-prolongierenden Medikamenten zwischen einem Patientenkollektiv mit QT-Zeit verlängernden Antipsychotika [n=1750] und einem mit nicht QT-Zeit verlängernden Antipsychotika [n=1139]. Problematisch erschien hier die häufigere Verordnung QT-prolongierender Präparate bei Frauen unabhängig der Gruppenzugehörigkeit, insbesondere in Anbetracht des diskutierten Risikofaktors weibliches Geschlecht. Wir fanden ein QT-Intervall von 580ms bei einer schizoaffektiv, seinerzeit manisch ausgelenkten 40 Jahre alten Patientin mit den zusätzlichen Risikofaktoren einer Adipositas per magna und bekannten koronaren Herzerkrankung. Die Patientin nahm zu diesem Zeitpunkt täglich 12,5mg Quetiapin, 100mg Trimipramin, 40mg Promethazin und einmalig 1,5mg Lorazepam ein. Nach Feststellung der QT-Zeit-Verlängerung wurde die Medikation umgestellt und eine Schrittmacherimplantation eingeleitet.

#### **5.4 Polypharmakotherapie**

Wie wir gesehen haben stellen unzureichende und unerwünschte Arzneimittelwirkungen die Hauptursachen für das Absetzen einer bestehenden Medikation dar. Andere Gründe sind neu hinzuge tretene Interaktionen und Kontraindikationen, sowie insbesondere eine zu geringe Compliance. Im Erhebungszeitraum dieser Studie wurden in sieben Fällen Präparate in ihrer Dosis reduziert und in 25 Fällen, das heißt 3,6-mal häufiger, abgesetzt. Nach neueren Empfehlungen ist ein Umsetzen mit dem erhöhten Risiko einer Exazerbation verbunden und sollte wenn nötig überlappend erfolgen. Das Alternativpräparat ist abhängig von Ursache und Umständen des Wirkstoffwechsels und der individuellen Situation des Patienten zu wählen. Insgesamt ist davon auszugehen, dass etwa 10-30% der Patienten nicht oder nicht ausreichend auf die Pharmakotherapie ansprechen. Mögliche Ursachen sind nach Benkert und Hippus 2005 pharmakodynamische und pharmakokinetische Gründe, fehlende Compliance, unzureichende Dosis oder Dauer, Absorptionsstörungen, parallele Drogen- oder Genussmitteleinnahme und die falsche Diagnose. Eine einheitliche Definition für Therapieresistenz, Partialresponse und Nonresponse gibt es bisher nicht. Modifizierte Kriterien der Therapieresistenz nach Conley und Kelly (Biol Psychiatry 2001; 50: 898-911) fordern persistierende Positivsymptome im Sinne eines BPRS-Gesamtscores über 45 und eines Scores größer vier auf mindestens zwei von vier Items für Positivsymptome. Weiterhin muss ein persistierend schlechtes soziales und berufliches Funktionsniveau während der vorausgegangenen fünf Jahre bestanden haben und der Patient nicht oder nicht ausreichend auf die Behandlung mit mindestens zwei Antipsychotika angesprochen haben, darunter ein Atypikum, in einer Dosierung von 400-600mg Chlorpromazin-Äquivalente für mindestens vier bis sechs Wochen.

Vergleichende Studien sind unter diesem Aspekt genau zu untersuchen, um eine schwerwiegende Biasquelle zu vermeiden. Vor Annahme einer Nonresponse oder Therapieresistenz sollte die Medikation in ausreichender Dauer und Dosis bei regelmäßigen Kontrollen des Plasmaspiegels erfolgen. Außerdem sind die Diagnose und komorbid auftretende, insbesondere somatische Erkrankungen zu überprüfen. Pharmakokinetische Grundkenntnisse, insbesondere der Verstoffwechslung über das Cytochrom P450 (CYP)-System der Leber sind notwendig, um die Wechselwirkung der Pharmaka und individuelle Unterschiede in der Plasmakonzentration richtig beurteilen zu können. Bei gleichzeitiger Gabe eines Induktors können erheblich niedrigere Plasmaspiegel eines Wirkstoffes gemessen werden, bei Gabe eines Inhibitors deutlich höhere als gewöhnlich. Eine Übersicht gibt Tabelle 23, modifiziert nach Benkert und Hippus.

Tabelle 23. Inhibition und Induktion an CYP-Enzymen (nach Benkert und Hippus, 2005)

Substrat	Inhibitor	Induktor
<b>CYP1A2</b>		
Chlorpromazin, Clozapin, Coffein, Fluphenazin, Olanzapin, Perphenazin	Fluvoxamin	Carbamazepin, Modafenil, Rauchen
<b>CYP2D6</b>		
Aripiprazol, Chlorpromazin, Fluphenazin, Haloperidol, Levomepromazin, Perphenazin, Risperidon, Thioridazin, Ziprasidon, Zuclopenthixol	Bupropion, Duloxetin, Levomepromazin, Melperon, Methadon, Metoclopramid, Metoprolol, Moclobemid, Norfluoxetin, Paroxetin, Propranolol, Thioridazin	Bisher nicht bekannt
<b>CYP3A3/4</b>		
Aripiprazol, Chlorpromazin, Clozapin, Haloperidol, Perazin, Pimozid, Ziprasidon, Zotepin	Fluoxetin, Norfluoxetin	Carbamazepin, Dexamethason, Johanniskraut/Hyperforin, Modafenil, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Prednison

Während nach aktuellen Leitlinien die Monotherapie mit einem atypischen Antipsychotikum anzustreben ist, sind Kombinationsbehandlungen im stationären Alltag die Regel. Die Patienten dieser Studie erhielten im Durchschnitt drei unterschiedliche Wirkstoffe, das heißt in nur 15 von 88 Fällen wurde monotherapeutisch behandelt. In 29 Fällen wurden zum Zeitpunkt der UAW mehrere Antipsychotika gegeben. Unter anderem weil die Kombination mehrerer Antipsychotika häufig über den Umsetzzeitraum hinaus fortgesetzt wird. Dabei ist von der Gabe mehrerer konventioneller Wirkstoffe aufgrund der unsicheren Wirkungsunterschiede und des steigenden EPS Risikos abzuraten. Unter den Fällen mit einem Antipsychotikum (n=46) wurden zu 43,5% EPS berichtet, unter jenen mit zwei Antipsychotika (n=26) zu 53,8%. Die Kombination eines hochpotenten und eines niedrigpotenten Präparates erscheint hingegen aufgrund des unterschiedlichen antipsychotischen, Spannung reduzierenden und sedierenden Effektes als Alternative zur zusätzlichen Gabe von Benzodiazepinen sinnvoll. Es stellte sich statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der zusätzlichen Gabe von niedrigpotenten Antipsychotika und der EPS Häufigkeit dar.

In der Akutbehandlung kann die Kombination eines konventionellen hochpotenten und eines atypischen Antipsychotikums aufgrund des sich ergänzenden Rezeptorbindungsprofils indiziert und hilfreich sein. Allerdings bleibt dieser Ansatz bisher ohne experimentelle Absicherung. Langfristig ist sie aufgrund des erhöhten Potentials unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit Vorsicht zu betrachten. Die beiden untersuchten Fälle wiesen EPS auf. Jüngere Empfehlungen zur Behandlung der therapieresistenten Schizophrenie weisen auf die Möglichkeit hin, Clozapin mit einem atypischen Antipsychotikum zu augmentieren. Aufgrund des geringeren D<sub>2</sub>-Antagonismus des Clozapins bietet sich bevorzugt Amisulprid und Risperidon zur Kombination an. In Fallberichten werden beide Strategien als sinnvoll diskutiert. Die Studienlage ist hingegen nicht eindeutig.

In den vier folgenden Studien wurden auf Clozapin nicht oder nur teilweise ansprechende Patienten zusätzlich mit Amisulprid oder Risperidon augmentiert. Ziegenbein et al. untersuchten in einer offenen Studie [German J Psychiatry 2006; 9: 17-21] die Wirksamkeit der Kombination von Clozapin und Amisulprid über zwölf Monate an 15 Patienten mit einer therapierefraktären Schizophrenie. Elf Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung in der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) und im Mittel konnten 12,8% der Clozapindosis eingespart werden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nicht vermehrt beobachtet.

In einer randomisierten doppelblinden Untersuchung [Am J Psychiatry 2005; 162: 130-136] (n=40) über zwölf Wochen kombinierten Josiassen et al. Clozapin mit einem Placebo oder Risperidon bis zu 6mg/Tag. Nach sechs und zwölf Wochen konnte in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Studienbeginn in der BPRS beobachtet werden, wobei die Risperidongruppe wiederum der Placebogruppe signifikant überlegen war. Innerhalb des Nebenwirkungsspektrums ergaben sich keine Differenzen. In den beiden genannten Arbeiten kommen die Autoren zu dem Schluss, die Kombinationen seien sicher, gut verträglich und eine mögliche weiterführende Behandlung der bisher therapierefraktären Schizophrenie.

In zwei weiteren randomisierten doppelblinden Untersuchungen zeigten sich hingegen andere Ergebnisse. Yağcıoğlu et al. [J Clin Psychiatry 2005; 66: 63-72] beobachteten über den Zeitraum von sechs Wochen Patienten (n=30) in der Behandlung mit Clozapin und Placebo oder Clozapin und Risperidon bis zu 6mg/Tag. Eine signifikante Verbesserung konnte in der angewandten Testdiagnostik insgesamt nicht festgestellt werden, und die Placebogruppe blieb in der PANSS (Positive and Negative Syndrom Scale) positive syndrom subscale signifikant überlegen. Mit Ausnahme einer deutlicheren Sedation und einem Anstieg der Prolaktinspiegel zeigten sich keine Unterschiede in den unerwünschten

Arzneimittelwirkungen. Honer et al. [N Engl J Med 2006; 354: 472-82] sahen in der Behandlung von 68 Patienten über acht Wochen mit Clozapin und Placebo oder Clozapin und Risperidon bis zu 3mg/Tag keinen signifikanten Unterschied in der Symptomatik (PANSS) und Auftreten und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Auch die kognitiven Funktionen konnten durch die zusätzliche Gabe des Risperidons nicht verbessert werden.

Die Kombinationsbehandlung von Antipsychotika und Lithium birgt nach Gründer (Psychiatrie und Psychotherapie up2date 1 2007) ein erhöhtes Risiko für Neurotoxizität, Enzephalopathien und Delirien und ist ebenso wie die Kombination mit Antikonvulsiva nicht durch randomisierte, placebo kontrollierte Studien abgesichert. Die Induktion am CYP3A4 durch Carbamazepin bleibt insbesondere bei gleichzeitiger Clozapingabe zu berücksichtigen. Der Einsatz von Antidepressiva sollte erfolgen, wenn eine zusätzliche depressive Symptomatik besteht. Es bleibt zu beachten, dass die Inhibition des CYP1A2 durch Fluvoxamin binnen Stunden zu einer massiven Erhöhung des Clozapinspiegels führt, daher darf die gemeinsame Verordnung nur unter Monitoring des Plasmaspiegels erfolgen. In der Literatur wurden unter Verabreichung von Clozapin und Benzodiazepinen einzelne Todesfälle aufgrund synergistischer sedierender Effekte beschrieben. Diese sollte daher sehr genau überwacht werden.

Insgesamt erscheint die Behandlung der therapieresistenten Schizophrenie weiterhin unbefriedigend, wiewohl einige Studien Erfolge in der polypharmakologischen Therapie feststellen konnten. Die zitierten Arbeiten unterscheiden sich jedoch hinsichtlich Anzahl eingeschlossener Fälle und des Beobachtungszeitraumes ebenso wie bezüglich der Untersuchungsinstrumente und der Intervalle ihrer Anwendung. Für eine abschließende Beurteilung sind sicher weitere Studien vonnöten.

Zuletzt noch eine abschließende Anmerkung zur Hochdosistherapie. Nach neueren Untersuchungen wie dem Review von Davis und Chen [J Clin Psychopharmacology 2004; 24: 192-208] ergibt sich weder eine zusätzliche Wirkung, noch eine Wirkungsabschwächung aus einer Dosierung oberhalb der near-maximal effective dose (ED; Dosis welche alle oder nahezu alle klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen hervorrufen kann). In den erfassten randomisierten kontrollierten Studien ergaben sich eine ED für Haloperidol von 3,5-10mg/d, für Clozapin von >400mg/d, für Risperidon von 4mg/d, für Olanzapin von >16mg/d, für Amisulprid von 200mg/d und für Quetiapin von 150-600mg/d. Die ED ist nach Davis und Chen auch während der Rezidivprophylaxe beizubehalten, da eine Dosisreduktion entgegen der Ansicht bisheriger Leitlinien keinen nachweisbaren Vorteil erbracht habe und ein erhöhtes Rückfallrisiko berge.

Es konnten innerhalb der Metaanalyse keine Subgruppen identifiziert werden, die von einer Hochdosistherapie profitiert hätten. Die individuellen Schwankungsbreiten schienen hingegen wesentlich größer. Davis und Chen kommen so zu der Empfehlung die Ergebnisse aktueller und zukünftiger Untersuchungen mit der klinischen Erfahrung im Umgang mit dem einzelnen und einzigartigen Patienten zu verbinden, um die individuell geeignete Dosierung des favorisierten Wirkstoffes zu finden.

## **6. Zusammenfassung**

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen unter welchen Bedingungen unerwünschte Arzneimittelwirkungen [UAW] auftreten und ein System zur kontinuierlichen Erfassung [Incidence Reporting] zu etablieren. Über den Zeitraum eines Jahres wurden alle während einer stationären Behandlung in der Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover [MHH] aufgetretenen UAW erhoben und statistisch ausgewertet. Das Hauptaugenmerk war dabei auf die atypischen Antipsychotika [AP] gerichtet, die per Definition über eine erhöhte Wirksamkeit insbesondere auf negative und kognitive Symptome, sowie weniger extrapyramidal motorische Störungen [EPS] verfügen sollen.

Die Patienten bildeten keine homogene Gruppe, sondern unterschieden sich in biologischer, psychischer und sozialer Hinsicht. Das Geschlecht stellte eine bedeutsame Variable der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer antipsychotischen Medikation dar. Weiterhin beeinflussten somatische und psychische Vorerkrankungen, Familienanamnese und Vormedikation das Risikoprofil der Patienten. Alle untersuchten Atypika verfügten über ein eigenes Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. In der Vergangenheit wurden vielfach zu hohe konventionelle Vergleichsdosen gewählt und die Effekte einer verbesserten Wirkung auf die Negativsymptome und weniger EPS unzureichend getrennt. Metaanalysen schlossen verschiedene Vergleichsuntersuchungen ein, in denen konventionelle AP mit und ohne anticholinerge Medikation gegeben wurden. In jüngeren Untersuchungen verschwanden die Vorzüge der Atypika gegenüber adäquat dosierten konventionellen Wirkstoffen hinsichtlich Wirksamkeits- und Nebenwirkungsbedingten Behandlungsabbrüchen. Neben den Tagesdosierungen ergaben sich weitere Bias aus den Aufdosierungsschemata, Ein- und Ausschlusskriterien und der Art der Auswertung. Industriell mitfinanzierte Studien favorisierten zudem im überwiegenden Anteil der Fälle den Wirkstoff des Sponsors. Im Gegensatz zu den meisten Untersuchungen stellt im klinischen Alltag die Polypharmakotherapie die Regel dar. Für eine abschließende Beurteilung ihres Nutzens zur Behandlung bisher therapierefraktärer Verläufe sind aber weitere Studien vonnöten.

Erwünschte und unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln sind unter besonderer Betrachtung der biopsychosozialen Situation der Patienten als solche zu bewerten und in Kosten-Nutzen-Relation zu setzen. Das Ziel muss eine individuell angepasste patientenadaptierte Medikation sein, um mit dem gegebenen Wirkspektrum die erwünschten Wirkungen zu erzielen. Dazu ist es notwendig alle auftretenden Nebenwirkungen der verfügbaren Präparate systematisch klinisch zu erfassen. Die hier gesammelte Erfahrung zeigt, dass ein regelhaft in die Stationsabläufe implementiertes Incidence Reporting am besten geeignet ist, sämtliche UAW zuzuordnen. Eine überregionale Datenerfassung und Bewertung, wie hier erfolgt, ist eine notwendige Erweiterung für umfassendere Studien.

## **Literaturverzeichnis**

DB Allison, JL Mentore, M Heo, LP Chandler, JC Cappelleri, MC Infante, and PJ Weiden

### **Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis**

Am J Psychiatry, Nov 1999; 156: 1686

J Auwerx and B Staels

### **Leptin**

Lancet, Mar 1998; 351(9104): 737-42

Baldwin and A Mayers

### **Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs**

Advan. Psychiatr. Treat., May 2003; 9: 202

T Baptista, NM Kin, S Beaulieu, and EA de Baptista

### **Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives**

Pharmacopsychiatry, Nov 2002; 35(6): 205-19

T Baptista, A Lacruz, S de Mendoza, JM Mendoza Guillen, R Silvera, F Angeles, MT Mendoza, and L Hernandez

### **Body weight gain after administration of antipsychotic drugs: correlation with leptin, insulin and reproductive hormones**

Pharmacopsychiatry, May 2000; 33(3): 81-8

C Barbui, M Nose, J Bindman, A Schene, T Becker, MA Mazzi, M Kikkert, J Camera, A Born, and M Tansella

### **Sex Differences in the Subjective Tolerability of Antipsychotic Drugs**

J Clin Psychopharmacol, Dec 2005; 25(6): 521-6

SP Baymiller, P Ball, RP McMahon, and RW Buchanan

### **Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment**

Schizophr Res, Jan 2003; 59(1): 49-57

BM Biller, HB Baum, DI Rosenthal, VC Saxe, PM Charpie, and A Klibanski

**Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea**

J. Clin. Endocrinol. Metab., Sep 1992; 75: 692 - 697

DE Casey

**Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes**

Int Clin Psychopharmacol, Sep 1995; 10 Suppl 3: 105-14

M Chakos, J Lieberman, E Hoffman, D Bradford, and B Sheitman

**Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia : an review and meta-analysis of randomized trials**

Am J Psychiatry 2001; 158 :518-26

MT Compton and AH Miller

**Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction**

Psychopharmacol Bull, Dec 2002; 36(1): 143-64

RR Conley and DL Kelly

**Management of treatment resistance in schizophrenia**

Biol Psychiatry 2001; 50: 898-911

CU Correll, S Leucht, and JM Kane

**Lower Risk for Tardive Dyskinesia Associated With Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of 1-Year Studies**

Am J Psychiatry, Mar 2004; 161: 414

Davis JM

**The Choice of Drugs for Schizophrenia**

N Engl J Med, Feb 2006; 354: 518-520

Davis JM and N Chen

**Dose response and dose equivalences of antipsychotics**

J Clin Psychopharmacology 2004; 24: 192-208

Davis JM, N Chen, and ID Glick

**A meta-analysys of the efficacy of second-generation antipsychotics**

Arch Gen Psychiatry 2003; 60; 553-64

ML De Bruin, AW Hoes, and HG Leufkens

**QTc-prolonging drugs and hospitalizations for cardiac arrhythmias**

Am J Cardiol, Jan 2003; 91(1): 59-62

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.)

**S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie**

Steinkopff-Verlag, Darmstadt, November 2005

M Dossenbach, A Hodge, M Anders, B Molnar, D Peciukaitiene, I Krupka-Matuszczyk, M Tatu, V Bondar, J Pecenak, T Gorjanc, and M McBride

**Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation**

Int J Neuropsychopharmacol, Jun 2005; 8(2): 195-201

J Geddes, N Freemantle, P Harrison, and Paul Bebbington

**Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis**

BMJ, Dec 2000; 321: 1371

F Gianfrancesco, R White, RH Wang, and HA Nasrallah

**Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database**

J Clin Psychopharmacol, Aug 2003; 23(4): 328-35

G Gründer

**Pharmakotherapie therapieresistenter schizophrener Störungen**

Psychiatrie und Psychotherapie up2date 1 2007

PM Haddad and A Wieck

**Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management**

Drugs, Jan 2004; 64(20): 2291-314

S Haffner, H Lapp, PA Thürmann

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen QT-Verlängerungen und Torsade-de-Pointes-Arrhythmien**

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127 1022–1024

S Heres, JM Davis, K Maino, E Jetzinger, W Kissling, and S Leucht

**Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine and quetiapine beats olanzapine again: an analysis of head-to-head studies on second-generation antipsychotics**

Am J Psychiatry (2006; in Press)

WG Honer, LC Kopala, and J Rabinowitz

**Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness**

J Psychopharmacol, May 2005; 19: 277 - 285

WG Honer, AE Thornton, EYH Chen, et al.

**Clozapin Alone versus Clozapine and Risperidone with Refractory Schizophrenia**

N Engl J Med 2006; 354: 472-82

GW Hugenholtz, ER Heerdink, WE Meijer, JJ Stolker, AC Egberts, and WA Nolen

**Reasons for switching between antipsychotics in daily clinical practice**

Pharmacopsychiatry, May 2005; 38(3): 122-4

RC Josiassen, A Joseph, E Kohegyi, S Stokes, M Dadvand, WW Paing, and RA Shaughnessy

**Clozapine Augmented With Risperidone in the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial**

Am J Psychiatry 2005; 162: 130-136

BJ Kinon and JA Lieberman

**Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis**

Psychopharmacology (Berl), Mar 1996; 124(1-2): 2-34

R Knegtering, P Baselmans, S Castelein, F Bosker, R Bruggeman, and RJ van den Bosch

**Predominant Role of the 9-Hydroxy Metabolite of Risperidone in Elevating Blood Prolactin Levels**

Am J Psychiatry, May 2005; 162: 1010 - 1012

M Kopecek, M Bares, J Svarc, C Dockery, and J Horacek

**Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride**

Neuro Endocrinol Lett, Dec 2004; 25(6): 419-22

T Kraus , U Zimmermann , A Schuld , M Haack , D Hitze-Selch, T Pollmächer

**Zur Pathophysiologie der Gewichtsregulation und Psychopharmaka**

Fortschr Neurol Psychiat 2001; 69

S Kropp, M Ziegenbein, R Grohmann, RR Engel, and D Degner

**Galactorrhea due to psychotropic drugs**

Pharmacopsychiatry, Mar 2004; 37 Suppl 1: S84-8

W Langhans and B Hrupka

**Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake**

Neuropeptides, Oct 1999; 33(5): 415-24

S Leucht, TRE Barnes, W Kissling, RR Engel, C Correll, and JM Kane

**Relapse Prevention in Schizophrenia With New-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials**

American Journal of Psychiatry 2003 160: 1209-1222

S Leucht, K Wahlbeck, J Hamann, and W Kissling

**New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis**

Lancet, May 2003; 361(9369): 1581-9

JA Lieberman

**Managing anticholinergic side effects**

Prim Care Companion J Clin Psychiatry, Jan 2004; 6(Suppl 2): 20-3

JA Lieberman, TS Stroup, JP McEvoy, MS Swartz, RA Rosenheck, DO Perkins, RSE Keefe, SM Davis, CE Davis, BD Lebowitz, J Severe, and JK Hsiao

**Effectiveness of antipsychotic drugs in Patients with chronic schizophrenia**

N Engl J Med, Sep 2005; 353; 1209-1223

J Lindenmayer, P Czobor, J Volavka, L Citrome, B Sheitman, JP McEvoy, TB Cooper, M Chakos, and JA Lieberman

**Changes in Glucose and Cholesterol Levels in Patients With Schizophrenia Treated With Typical or Atypical Antipsychotics**

Am J Psychiatry, Feb 2003; 160: 290

M Malik and AJ Camm

**Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling**

Drug Saf, Jan 2001; 24(5): 323-51

RR Makkar, BS Fromm, RT Steinman, MD Meissner, and MH Lehmann

**Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs**

JAMA, Dec 1993; 270: 2590

CM Martina, P Collins, and TH Thakore

**Impaired Fasting Glucose Tolerance in First-Episode, Drug-Naive Patients With Schizophrenia**

Am J Psychiatry 2003; 160: 284–289

RG McCreadie, TN Srinivasan, R Padmavati, and R Thara

**Extrapyramidal symptoms in unmedicated schizophrenia**

J Psychiatr Res, May 2005; 39(3): 261-6.

AM Meaney, S Smith, OD Howes, M O'brien, RM Murray, and V O'keane

**Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia**

Br. J. Psychiatry, Jun 2004; 184: 503 - 508

ME Molitch

**Medication-induced hyperprolactinemia**

Mayo Clin Proc, Aug 2005; 80(8): 1050-7

K Ossowska

**Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects**

Pol J Pharmacol, Jul 2002; 54(4): 299-312

S Park, D Ross-Degnan, AS Adams, J Sabin, P Kanavos, SB Soumerai

**Effect of switching antipsychotics on antiparkinsonian medication use in schizophrenia: Population-based study**

Br. J. Psychiatry, Aug 2005; 187: 137 - 142

E Richelson

**Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects.**

J Clin Psychiatry, January 1, 1999; 60 Suppl 10: 5-14

DM Roden

**Drug-Induced Prolongation of the QT Interval**

N Engl J Med, Mar 2004; 350; 1013-1022

CM Roe, KW Odell, and RR Henderson

**Concomitant use of antipsychotics and drugs that may prolong the QT interval**

J Clin Psychopharmacol, Apr 2003; 23(2): 197-200

RA Rosenheck

**Open Forum: effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator**

Psychiatr Serv 2005; 56: 85-92

R Rosenheck, D Perlick, S Bingham, et al.

**Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial**

JAMA 2003; 290: 2693-702

MCM Ryan, P Collins, and JH Thakore

**Impaired Fasting Glucose Tolerance in First-Episode, Drug-Naive Patients With Schizophrenia**

Am J Psychiatry, Feb 2003; 160: 284

P Seeman

**Atypical Antipsychotics: Mechanism of Action**

Focus, Jan 2004; 2: 48 - 58

MJ Sernyak, DL Leslie, RD Alarcon, MF Losonczy, and R Rosenheck

**Association of Diabetes Mellitus With Use of Atypical Neuroleptics in the Treatment of Schizophrenia**

Am J Psychiatry, Apr 2002; 159: 561

GM Simpson and E Varga

**Clozapine: a new and unusual antipsychotic agent**

Psychopharmacol Bull, Jan 1975; 11(1): 14-5

S Smith, V O'keane, and RM Murray

**Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication**

Br. J. Psychiatry, Jul 2002; 181: 49

S Smith, MJ Wheeler, R Murray, and V O'Keane

**The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis**

J Clin Psychopharmacol, Apr 2002; 22(2): 109-14

R Tandon and MD Jibson

**Extrapyramidal side effects of antipsychotic treatment: scope of problem and impact on outcome**

Ann Clin Psychiatry, Jun 2002; 14(2): 123-9

GD Tollefson, CM Beasley, PV Tran, J S Street, JA Krueger, RN Tamura, KA Graffeo, and ME Thieme

**Olanzapine Versus Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia and Schizoaffective and Schizophreniform Disorders: Results of an International Collaborative Trial**

Am J Psychiatry 1997; 154: 457–465

T Wetterling

**Gewichtszunahme unter atypischen Neuroleptika – eine unterschätzte Nebenwirkung?**

Fortschr Neurol Psychiat 2000; 68: 546-556

T Wetterling

**Diabetes mellitus Typ II – induziert durch „atypische“ Neuroleptika?**

Fortschr Neurol Psychiat 2003; 71: 311-321

K Windgassen, U Wesselmann, and H Schulze Monkong

**Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology**

Neuropsychobiology, Jan 1996; 33(3): 142-6

DA Wirshing, JM Pierre, SR Marder, CS Saunders, and WC Wirshing

**Sexual side effects of novel antipsychotic medications**

Schizophr Res, Jul 2002; 56(1-2): 25-30

DA Wirshing, WC Wirshing, L Kysar, MA Berisford, D Goldstein, J Pashdag, J Mintz, and SR Marder

**Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities**

J Clin Psychiatry, Jun 1999; 60(6): 358-63

M Wudarsky, R Nicolson, SD Hamburger, L Spechler, P Gochman, J Bedwell, MC Lenane, and JL Rapoport

**Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics**

J Child Adolesc Psychopharmacol, Jan 1999; 9(4): 239-45

AEA Yağcıoğlu, BB Kivircik Akdede, TI Turgut, et al.

**A Double-Blind Controlled Study of Adjunctive Treatment With Risperidone in Schizophrenic Patients Partially Responsive to Clozapine: Efficacy and Safety**

J Clin Psychiatry 2005; 66: 63-72

M Ziegenbein, M Sieberer, HE Kuenzel, S Kropp

**Augmentation of Clozapine With Amisulpride in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia**

German J Psychiatry 2006; 9: 17-21



## **Danksagung**

Ich möchte mich sehr herzlich bei den folgenden Personen bedanken.

**PD Dr. med. M. Ziegenbein**, meinem Doktorvater, für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und beständige Ansprechbarkeit, sowie seine große Unterstützung in allen Fragen der Untersuchung und unseres Fachbereiches.

**Professor Dr. med. W. Machleidt** für die Möglichkeit in seiner Abteilung wissenschaftlich zu arbeiten und im Rahmen des Praktischen Jahres Erfahrungen in der Psychiatrie zu sammeln.

**Professor Dr. med. S. Kropp** für die hilfreichen Anregungen und den freundlichen Austausch im Vorfeld der Untersuchung und während des Kurses der Psychopharmakologie.

**Dr. med M. Sieberer** für sein waches Auge und großes Engagement während der Datenerfassung und die vielen erhellenden Gespräche während meines Praktischen Jahres.

**Den Patienten und Mitarbeitern der Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie** der Medizinischen Hochschule Hannover, ohne deren Aufmerksamkeit und aufgeschlossene Mitarbeit diese Untersuchung nicht möglich gewesen wäre.

**Den Mitarbeitern der Biometrie** der Medizinischen Hochschule Hannover für die freundliche Beratung hinsichtlich der Art und Auswahl meiner statistischen Testverfahren.

**Kerstin Margrit Zehle**, meiner Freundin, ohne die ich weder meinen Beruf noch meine Berufung gefunden hätte und Familie Zehle, bei der ich mich zu jeder Zeit zuhause fühlte.

**Meinen Eltern und meiner Familie**, die stets an mich geglaubt und mich während des Studiums und der Zeit meiner Dissertation in jeder Hinsicht unterstützt haben.

**Hermann Korsmeyer**, meinem lieben Großvater, der sich wie kein anderer über diese Arbeit gefreut hätte.

**Meinen Freunden**, insbesondere Michael Manfred Huse und Anja Sabine Schneidewind, bei denen ich stets ein offenes Ohr und Ausgleich nach getaner Arbeit gefunden habe.

## Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

Name Sören Eric Semmelhaack  
Geburtsdatum/ -ort 02.08.1978 in Hannover  
Familienstand ledig

### **Berufliche Tätigkeiten**

04/ 08 – heute Assistenzarzt, Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie des AMEOS Klinikum Hildesheim  
04/ 06 – 03/ 08 Assistenzarzt, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, LKH Wunstorf  
01/ 06 – 03/ 07 Assistenzarzt, Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen

### **Praktisches Jahr und Famulaturen**

05/ 05 – 09/ 05 Praktisches Jahr, 3. Tertial, Klinikum Braunschweig  
Abteilungen für Herz-Thorax-Gefäßchirurgie und Neurochirurgie  
02/ 05 – 05/ 05 Praktisches Jahr, 2. Tertial, Klinikum Braunschweig  
Abteilungen für Neurologie, Gastroenterologie und Kardiologie  
10/ 04 – 01/ 05 Praktisches Jahr, 1. Tertial, Medizinische Hochschule Hannover  
Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie  
09/ 03 Famulatur in der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, MHH  
07/ 03 – 08/ 03 Famulatur in der Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH  
03/ 03 – 04/ 03 Famulatur in der Kinder- und Jugendpsychiatrie, Praxis Berek, Hannover  
02/ 02 – 03/ 02 Famulatur in der Abteilung für klinische Psychiatrie und Psychotherapie, MHH  
09/ 01 – 10/ 01 Famulatur in der Abteilung für Neuropathologie, MHH

### **Studium**

01.12.2005 Erteilung der Ärztlichen Approbation  
29.11.2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
13.09.2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
29.08.2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
03.09.2001 Ärztliche Vorprüfung  
10/ 99 – 12/ 06 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover

### **Zivildienst**

09/ 98 – 09/ 99 Paracelsusklinik Langenhagen, Medizinischer Einkauf und Hauswirtschaft

### **Schule**

07/ 98 Abitur am Kaiser-Wilhelm- und Ratsgymnasium, Hannover

Hannover, den

(Semmelhaack)

**Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 5 und 6 PromO**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel Unerwünschte Arzneimittelwirkungen atypischer Antipsychotika im klinischen Alltag in der Abteilung für Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover unter Betreuung von PD Dr. med. Marc Ziegenbein ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Hannover, den .....

.....