

AUS DER KLINIK FÜR PSYCHIATRIE,
PSYCHOTHERAPIE
UND PSYCHOSOMATIK
KLINIKUM AM MICHELSBERG
DER SOZIALSTIFTUNG BAMBERG

**Umfrage zu Verordnungsgewohnheiten von Psychopharmaka an
deutschen psychiatrischen Versorgungskrankenhäusern -
Ergebnisse zu Antipsychotika**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades
der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Dr. Thomas Nögel
aus
Forchheim

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. Dr. Wilfried Günther
1. Mitberichterstatter : Prof. Dr. Norbert Nedopil
2. Mitberichterstatter : Priv. Doz. Dr. Elisabeth Frieß
Dekan : Prof. Dr. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung : 20.10.2009

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....
1. Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1 Geschichte der Antipsychotika.....	1
1.2 Pharmakologie der atypischen Antipsychotika.....	3
1.2.1 Dopamin-Serotonin-Modell.....	3
1.2.2 Fast-Dissociation-Modell.....	4
1.2.3 Andere Modelle.....	4
1.3 Therapieleitlinien und Indikationen für Antipsychotika	5
2. Material und Methoden.....	8
3. Ergebnisse.....	11
3.1 Therapie der schizophrenen Störung mit Antipsychotika.....	12
3.1.1 Typische vs. atypische Antipsychotika.....	12
3.1.2 Bevorzugte Präparate bei Positiv- /Negativsymptomatik und Therapieresistenz	14
3.1.3 Einfluss von Patientenmerkmalen auf die Verordnung von Antipsychotika.....	16
3.1.4 Anwendungsaspekte.....	18
4. Diskussion.....	22
5. Zusammenfassung.....	31
Literaturverzeichnis.....	32
Danksagung.....	40
Originalfragebogen.....	41
Lebenslauf.....	47

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
AMI	Amisulprid
Ang. Herst.	Angaben des Herstellers
ARI	Aripiprazol
BEN	Benperidol
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CLO	Clozapin
dermatol.	Dermatologische
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
EEG	Elektroenzephalogramm
EEGs	Elektroenzephalogramme
EKG	Elektrokardiogramm
EKGs	Elektrokardiogramme
Erstman.	Erstmanifestation
endokrin.	Endokrinologische
evtl.	eventuell
FLS	Fluspirilen
FLU	Flupenthixol
gastroint.	Gastrointestinale
Gewichtsz.	Gewichtszunahme
HAL	Haloperidol
hämatol.	Hämatologische
jährl.	jährlich
kardiovask.	kardiovaskuläre
klin.	klinische
Mehrfachman.	Mehrfachmanifestation
monatl.	monatlich

Nebenwirk.	Nebenwirkungen
Nebenw.profil	Nebenwirkungsprofil
Negativsympt.	Negativsymptomatik
Neg.sympt.	Negativsymptomatik
OLA	Olanzapin
P.	Patienten
Pat.wunsch	Patientenwunsch
PER	Perazin
PIM	Pimozid
Positivsympt.	Positivsymptomatik
Pos.sympt.	Positivsymptomatik
QUE	Quetiapin
RIS	Risperidon
SER	Sertindol
s.o.	siehe oben
Therapieres.	Therapieresistenz
Ther.res.	Therapieresistenz
u.A.	unter Anderem
vgl.	vergleiche
viertelj.	Vierteljährlich
vs.	versus
wöchentl.	wöchentlich
z.B.	zum Beispiel
zentralnerv.	Zentralnervöse
ZIP	Ziprasidon
ZUC	Zuclopenthixol

1. Einleitung und Fragestellung

In den letzten 15 Jahren ist in Deutschland ein stetiger Anstieg der Arzneimittelausgaben bei gleichzeitig sinkender Anzahl an Verordnungen zu verzeichnen. Besonders die modernen, atypischen Antipsychotika werden immer bedeutsamer. Mit Ausnahme des Clozapin erreichten alle atypischen Antipsychotika ein deutliches Umsatzplus [36]. Diese Analyse beschreibt Ergebnisse zu Verordnungsgewohnheiten von Antipsychotika in deutschen psychiatrischen Versorgungskliniken und vergleicht sie mit aktuellen Behandlungsempfehlungen und Therapieleitlinien. Insbesondere die differentialen Indikationen und Nebenwirkungsprofile der Antipsychotika stehen im Zentrum des Interesses. Durch die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Antipsychotika wird es immer schwieriger, das „richtige“ Medikament für den einzelnen Patienten zu finden. Es existiert zu einem jeden modernen Antipsychotikum mindestens eine Studie, die es als das „beste“ Medikament seiner Klasse auszeichnet. Dies macht es dem Praktiker schwer, das richtige Antipsychotikum für den Patienten auszuwählen. Industrie-unabhängige Studien zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Antipsychotika sind rar [18]. Die Entscheidung des Praktikers ist oft nicht dieselbe, die in Leitlinien empfohlen wird. Insbesondere dieser Punkt wird in unserer Studie deutlich und ausführlich diskutiert. Dies ist die erste Studie, die Verordnungsgewohnheiten atypischer vs. typischer Medikamente vergleicht. Atypika werden in der Behandlung akuter und chronischer Psychosen bevorzugt [6][11][39]. Unsere Studie bestätigt diese Einschätzungen.

1.1 Geschichte der Antipsychotika

Die Entdeckung der Phenothiazine, der ersten Familie von Antipsychotika, hat ihren Ursprung in der Entwicklung der deutschen Färbemittelindustrie am Ende des 19. Jahrhunderts. Bis in die vierziger Jahre des 20. Jahrhunderts wurden diese Medikamente als Antiseptika, Antihelminthika und Antimalariamittel eingesetzt. Auf der Suche nach neuen antihistaminergen Substanzen in Frankreich synthetisierte das Labor Rhone-Poulenc in Frankreich im Dezember 1950 die Substanz Chlorpromazin. Primär wurde es zur Erzeugung eines künstlichen Ruhezustandes eingesetzt. Der erste Einsatz des Medikaments als Antipsychotikum erfolgte 1952 in Paris. Aufgrund erster wissenschaftlicher Studien setzte

sich im Jahr 1955 Chlorpromazin als neuroleptisches Medikament durch und es begann die „Revolution der Psychopharmaka“ [37].

Haloperidol wurde am 11. Februar 1958 in Belgien in den Janssen Laboratorien synthetisiert. Nachdem Paul Janssen und seine Kollegen aufgrund von Tierexperimenten vermuteten, dass Haloperidol eine wesentlich stärkere Wirkung als Chlorpromazin hatte, wendeten sie die Substanz im Krankenhaus Liège zum ersten mal an Menschen an. Die darauf folgenden Studien bestätigten die Wirksamkeit gegen Wahn und Halluzinationen. Bis zur Einführung der neuen Generation wurde für viele Jahre Haloperidol als Standard in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt [13].

Bis zur Mitte der sechziger Jahre galt die Theorie (von Haase) der neuroleptischen Schwelle, wonach eine antipsychotische Wirkung erst mit dem Auftreten der unerwünschten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen einsetzen konnte [32][43]. Clozapin wurde im Jahr 1960 im Rahmen eines Screenings von der Wander AG in Bern synthetisiert. Die antipsychotische Wirkung wurde primär nicht erkannt. Der potentielle Arzneistoff blieb nur wegen seiner sedierenden Effekte im Tierversuch ein Anwärter für weitere Tests. Erste Versuche mit menschlichen Probanden erbrachten 1962 eher unbefriedigende Resultate. Weitere Experimente am Menschen ergaben eine antipsychotische Wirkung des Clozapin bei Patienten mit Schizophrenie.

Nach einigen Todesfällen durch Agranulozytose zu Beginn der siebziger Jahre wurde das Präparat erst einige Jahre später wieder im klinischen Alltag angewandt [2][20].

Clozapin widerlegte die Theorie der neuroleptischen Schwelle so eindrucksvoll, dass der Hersteller 1971 das in Deutschland zugelassene Produkt „Leponex“ nannte, was übersetzt soviel wie „Hase tot“ bedeutet. Haase hatte behauptet (s.o.), ohne extrapyramidale Nebenwirkung würde es keine antipsychotische Wirkung geben [32][43].

Clozapin zeigte deutlich geringere extrapyramidale Nebenwirkungen, eine klinische Überlegenheit bei therapieresistenter Schizophrenie sowie ein breiteres Wirkungsspektrum durch die Effektivität bei Positiv- und Negativsymptomatik [21], bei einer höheren Affinität am D₁- als am D₂-Rezeptor [5]. Gerade diese höhere Affinität zum D₁-Rezeptor ist von Bedeutung, da im präfrontalen Kortex der D₁-Rezeptor vorherrscht, einer wichtigen Region die kognitive Funktionen steuert [54].

D₁- und D₂-Rezeptoren interagieren auf zellulärer Ebene, dies könnte bedeuten, dass D₁-Antagonismus letztendlich eine Modulation der D₂-Aktivität bewirken könnte [56][64][66], klinische Studien mit selektiven D₁-Antagonisten blieben jedoch erfolglos [7][8][31].

Die größere Bindungsfähigkeit am 5-HT₂-Rezeptor im Vergleich zum D₂-Rezeptor machte Clozapin besonders interessant [28][41][42]. Meltzer und Mitarbeiter schlugen vor, die Atypizität diesem speziellen Merkmal zuzuschreiben, so dass die größere 5-HT₂-Rezeptorbindungsfähigkeit zur begehrten Eigenschaft in der Entwicklung neuer atypischer Antipsychotika wurde [41][61]. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon haben diese Eigenschaft gemeinsam [65].

1.2 Pharmakologie der atypischen Antipsychotika

Bei den atypischen Antipsychotika handelt es sich um Substanzen, bei denen die extrapyramidal-motorischen Beeinträchtigungen im Gegensatz zu den typischen Antipsychotika nur gering ausgeprägt sind oder fehlen. Dabei zeigen sie eine gute Wirksamkeit auf Negativ- und Positivsymptomatik [23].

Nach Gründer und Mitarbeiter (2001), sowie Möller (2000) determiniert die Substanzklasse die jeweilige Wirkung über eine reversible Blockade von D₂-Rezeptoren mit/ohne kombiniertem 5-HT₂/D₂-Antagonismus, eine reversiblen Blockade von D₂-Rezeptoren oder eine selektive D₂- und D₃-Blockade [16][43].

1.2.1 Dopamin-Serotonin-Modell

Alle atypischen Antipsychotika, mit Ausnahme von Amisulprid und Aripiprazol, zeigen schon in subklinischen Dosen eine hohe 5-HT₂-Rezeptorbesetzung [29]. Hinweise, dass selektive 5-HT₂-Antagonisten antipsychotische Wirksamkeit entfalten, bleiben jedoch bis heute aus [10]. Die niedrigere Rate von extrapyramidalen Nebenwirkungen im Vergleich zu konventionellen Antipsychotika und die bessere Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik könnte aber hierdurch erklärt werden [51]. Wird die Dosis erhöht, steigt die D₂-Rezeptorbesetzung an und übertrifft letztendlich die 5-HT₂-Rezeptorbesetzung deutlich [25][26][28]. Dies führt zu einem erhöhten Risiko für extrapyramidale Nebenwirkungen [40][46].

Alle aktuellen Antipsychotika, typische wie atypische, zeigen einen D_2 -Antagonismus.

Im Gegensatz zu selektiven 5-HT_2 -Antagonisten haben D_2 -Antagonisten antipsychotische Wirkung. Zusammenfassend würde somit die D_2 -Blockade die absolute Voraussetzung für die antipsychotische Wirksamkeit darstellen [51]. Gleichzeitig kann diese Erklärung nicht ausreichend sein, da trotz deutlichem D_2 -Antagonismus refraktäre Psychosen beobachtet werden [22][24].

1.2.2 Fast-Dissociation-Modell

Die Entdeckung einer differentiellen Blockade des D_2 -Rezeptors [27][55][57][58] auf systemischer und molekularer Ebene bildet die Grundlage für das „Fast off D_2 -Modell“. In-vitro Studien zeigen dass Antipsychotika am D_2 -Rezeptor mit sehr unterschiedlichen Geschwindigkeiten dissoziieren, dargestellt wird dies durch den sogenannten k_{off} -Wert.

Insgesamt haben Atypika höhere k_{off} -Werte als typische Antipsychotika, unterscheiden sich jedoch untereinander ebenfalls stark, so hat Quetiapin einen höheren k_{off} -Wert als Clozapin, das seinerseits einen höheren k_{off} -Wert als Olanzapin besitzt [55][58]. Andere Faktoren wie die Halbwertszeit müssen ebenfalls Berücksichtigung finden, jedoch spiegelt die Plasmakinetik nicht die Verteilung der Medikamente im zentralen Nervensystem wieder. Im Gehirn kann die Halbwertszeit im Gegensatz zum Plasma erheblich verlängert sein [63].

Weiterhin ist bekannt, dass Dopamin im Gehirn für eine Vielfalt an Funktionen notwendig ist, unter anderem für den Bewegungsablauf, den Affekt und die Kognition [33].

Deshalb besteht die Möglichkeit, dass der für diese Funktionsabläufe notwendige, reguläre Dopaminstoffwechsel durch Medikamente, die keine dauerhafte D_2 -Blockade verursachen, weniger gestört wird.

Daraus könnte man die geringeren extrapyramidal-motorischen, kognitiven und affektiven Beeinträchtigungen im Vergleich zu konventionellen Antipsychotika ableiten [51].

1.2.3 Andere Modelle

Die Rezeptortheorien der letzten zehn Jahre bezogen sich hauptsächlich auf Dopamin und Serotonin, bei Serotonin insbesondere auf den 5-HT_{2A} -Rezeptor. Neuere Studien betrachteten jedoch auch andere Serotoninrezeptoren bezüglich klinischer Wirksamkeit und Nebenwirkungen. So werden der 5-HT_{1A} -Rezeptor mit Negativsymptomatik wie Angst und Depression, und der 5-HT_{2C} -Rezeptor mit Gewichtszunahme und extrapyramidal-

motorischen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht [34][38][40][53][62].

Bezüglich Dopamin rückte zuletzt der D₃-Rezeptor in den Mittelpunkt des Interesses, auch wegen seines Vorkommens im limbischen System. Die genaue Bedeutung des D₃-Rezeptors für die Atypizität der Antipsychotika bleibt jedoch noch im Dunkeln [19][30][44][59].

1.3 Therapieleitlinien und Indikationen für Antipsychotika

Die Schizophrenie manifestiert sich klinisch durch sehr unterschiedliche Symptome. Die neuen Antipsychotika zeigen ebenfalls eine deutliche Variabilität in ihren Wirkungsmechanismen. Klinisch zeigen sich sehr unterschiedliche Wirkungen, Nebenwirkungen und Interaktionen. Die Auswahl des geeigneten Medikaments sollte sich daher individuell am einzelnen Patienten ausrichten [17].

Die Behandlung der psychiatrischen Indikationen und Krankheitsbilder mit Antipsychotika richten sich heutzutage in der Regel nach evidenzbasierten Leitlinien. Diese werden meist von nationalen Gesellschaften der jeweiligen Disziplinen erstellt und herausgegeben.

Für diese Studie kommen die aktuellen Leitlinien zur Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [12] zur Anwendung.

Die S3 Behandlungsleitlinien Schizophrenie der DGPPN aus dem Jahr 2006 geben erste Richtlinien zur pharmakologischen Behandlung der Schizophrenie und beinhaltet allgemeine Grundlagen, Diagnostik und Klassifikation der Schizophrenie, ihre allgemeine Therapie, pharmakologische und andere somatische Behandlungsverfahren, psychotherapeutische Interventionen, Hilfesysteme und soziotherapeutische Interventionen, Behandlung unter besonderen Bedingungen und die Kosteneffektivität der Behandlung.

Eine Behandlungsmethode erhält in den Leitlinien der DGPPN eine Bewertung im Sinne einer Empfehlungsstärke (A, B und C). Dabei liegen der Empfehlung Evidenzkriterien zugrunde, die sich an internationalen Evidenzebenen orientieren:

Ia: Metaanalyse mit mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien

Ib: Mindestens eine oder weniger als drei randomisierte kontrollierte Studien.

IIa: Mindestens eine nicht randomisierte kontrollierte Studie mit methodisch

hochwertigem Design.

IIb: Mindestens eine quasi experimentelle Studie mit methodisch hochwertigem Design.

III: Mindestens eine nicht experimentelle deskriptive Studie.

IV: Bericht oder Empfehlungen von Expertenkomitees oder klinische Erfahrungen anerkannter Einrichtungen.

Die Stärke des Empfehlungsgrades richtet sich nach folgenden Regeln:

Grad A: Es liegen Studien der Kategorie Ia oder Ib zu der Methode vor.

Grad B: Zu der Methode liegen Studien der Kategorie IIa, IIb oder III vor.

Grad C: Eine Behandlungsmethode erhält die Empfehlungsstärke C, wenn zu der Methode Studien der Kategorie IV vorliegen.

Falls für eine Behandlungsmethode keine experimentellen wissenschaftlichen Studien existieren, das Verfahren jedoch allgemein üblich ist und eine Übereinkunft über das Verfahren erzielt werden konnte, erhält diese Methode die Empfehlungsstärke *Good Clinical Practice* [12].

Insbesondere der Abschnitt über die pharmakologische Behandlung der Schizophrenie ist für diese Studie maßgeblich. Die wichtigsten Empfehlungen werden im Folgenden dargestellt:

Bei der Auswahl des Antipsychotikums, konventionell oder atypisch, bei Ersterkrankungen der Schizophrenie wird mit Empfehlungsgrad B die Wahl eines Atypikums unter der Berücksichtigung der substanzspezifischen Nebenwirkungen empfohlen. Besonders die überlegene Wirksamkeit hinsichtlich der Negativsymptomatik und die geringeren dosisabhängigen extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen werden betont.

Mit Empfehlungsgrad A werden bei der Behandlung der akuten schizophrenen Episode aufgrund der geringeren Rate an extrapyramidal-motorischen Störungen bei vergleichbarer Wirksamkeit mit Typika atypische Antipsychotika als Mittel der ersten Wahl empfohlen.

Ebenfalls mit Empfehlungsgrad A sollte, falls die Auswahl auf ein typisches Antipsychotikum gefallen ist, in der Akuttherapie in erster Linie Haloperidol, Flupentixol, Fluphenazin oder Perazin verwendet werden [12].

Die Monotherapie mit einem Antipsychotikum ist bei akuten schizophrenen Episoden zu bevorzugen (Empfehlungsgrad C).

Mit Empfehlungsgrad B sollten bei vorherrschender Negativsymptomatik als Medikamente der ersten Wahl atypische Antipsychotika mit erwiesener Wirkung auf Negativsymptomatik eingesetzt werden.

Zur Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen sollten atypische Antipsychotika bevorzugt eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A).

Eine Kombinationsbehandlung im Sinne einer gleichzeitigen Gabe mehrerer Antipsychotika ist mit Ausnahme der Therapieresistenz nicht zu empfehlen (Empfehlungsgrad C).

Weiterhin ist die überlegene rezidivprophylaktische Wirksamkeit der atypischen Antipsychotika in der Langzeittherapie zu berücksichtigen (Empfehlungsgrad A).

Bei Behandlungsresistenz sollte zunächst von einem konventionellen auf ein atypisches Antipsychotikum umgestellt werden. Bei Resistenz unter atypischer Therapie sollte auf ein anderes Atypikum, bei weiterhin nicht oder gering veränderten Zielsymptomen auf Clozapin umgestellt werden (Empfehlungsgrad B) [12].

2. Material und Methoden

Die vorliegende Untersuchung wurde angeregt durch eine Vorläuferstudie in psychiatrischen Versorgungskliniken bezüglich Verordnungskonzepten hinsichtlich typischer versus atypischer Antipsychotika [17].

Die nunmehr vorgelegten Daten entstammen einer erneuten Befragung von 283 Ärzten in deutschen psychiatrischen Kliniken aus dem Jahr 2004, die wieder auf Veranlassung der Arbeitsgruppe biologische Psychiatrie der Bundesdirektorenkonferenz durchgeführt wurde und die nunmehr Verordnungskonzepte hinsichtlich aller wesentlicher Psychopharmakagruppen einschloss.

Der Fragebogen wurde elektronisch an alle an der Bundesdirektorenkonferenz teilnehmenden Chefarzte versandt, mit der Bitte, diesen an die ärztlichen Kollegen der jeweiligen Einrichtung weiterzuleiten. Es bestanden die beiden Möglichkeiten entweder eine elektronische Version auszufüllen, oder den Bogen auszudrucken und handschriftlich zu bearbeiten.

Im Verlauf des Jahres 2004 wurden 286 Bögen zurückgesandt, darunter waren 45 elektronisch ausgefüllte Bögen; drei Bögen konnten wegen fehlender Daten nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Da der Prozentsatz der teilnehmenden Kliniken, auch wegen des Umfangs des Fragebogens mit einer minimalen Bearbeitungszeit von 1 Stunde- gering war, sind Rückschlüsse auf Verordnungskonzepte der Ärzte in allen deutschen Versorgungskliniken unsicher.

Im Fragebogen sollten die Krankenhausärzte Stellung nehmen zur eigenen Verordnungspraxis hinsichtlich Antipsychotika, Antidepressiva, Antidementiva / Nootropika, Tranquilizern, Hypnotika und Antimanika / Moodstabilizern.

Es wurde zunächst die persönliche klinische Erfahrung der psychiatrischen Tätigkeit der Befragten dokumentiert sowie das Bundesland des Arbeitsplatzes und die Anzahl der Betten des jeweiligen Hauses.

Die Auswertung erfolgte in getrennten Zentren nach gemeinsamen statistischen Vorgaben/Absprachen. Die Ergebnisse werden in 5 Publikationen getrennt vorgestellt, wobei der Bereich Material und Methoden/ Allgemeines und der gleichzeitig ins Internet

gestellte Gesamtfragebogen nur in der initialen Publikation zu Antipsychotika dargestellt wird.

Für die Beantwortung des Fragebogenteils Antipsychotika standen sieben typische Antipsychotika und acht atypische Antipsychotika zur Auswahl. Zusätzlich war es möglich, handschriftlich weitere Antipsychotika einzufügen (vgl. Abb. 1).

Typische Neuroleptika/Antipsychotika		Atypische Antipsychotika	
Kürzel	Bezeichnung	Kürzel	Bezeichnung
HAL	Haloperidol (z.B. Haldol Janssen)	AMI	Amisulprid (z.B. Solian)
BEN	Benperidol (z.B. Glianimon)	CLO	Clozapin (z.B. Leponex)
PER	Perazin (z.B. Taxilan)	OLA	Olanzapin (Zyprexa)
FLU	Flupenthixol (z.B. Fluanxol)	QUE	Quetiapin (Seroquel)
FLS	Fluspirilen (z.B. Imap)	RIS	Risperidon (z.B. Risperdal)
PIM	Pimozid (z.B. Orap)	SER	Sertindol (z.B. Serdolect)
ZUC	Zuclopenthixol (z.B. Ciatyl)	ZIP	Ziprasidon (Zeldox)
		ARI	Aripiprazol (Abilify)
Andere		Andere	

Abb. 1: Zur Auswahl stehende typische und atypische Antipsychotika

Im ersten Frageblock wurde nach der Therapiepräferenz bei schizophrener Störung mit Produktivsymptomatik, sowie der bevorzugten Reihenfolge bei dieser Therapie mit Typika respektive Atypika gefragt. Der zweite Frageblock befasste sich analog zum ersten mit der Negativsymptomatik bei schizophrener Störung. Im dritten Abschnitt wurde die Therapiepräferenz bei Therapieresistenz abgefragt. Es konnte ebenfalls eine bevorzugte Reihenfolge festgelegt werden. Im vierten Abschnitt wurde nach der bevorzugten Therapie (mit Antipsychotika) der akuten Manie gefragt. Im fünften Frageblock wurden die bevorzugten typischen/ atypischen Antipsychotika in der Behandlung von älteren Patienten, jüngeren Patienten, Frauen, Männern, Erstmanifestationen und Mehrfachmanifestationen erfragt. Im sechsten Frageblock wurde die minimale, maximale und durchschnittliche Dosierung der oben genannten Antipsychotika abgefragt. Des Weiteren wurde nach den Auswahlkriterien des Antipsychotikums und dessen Dosierung, nach der Therapiepräferenz bei mangelnder klinischer Wirksamkeit, nach der Wartezeit bis zum Eintreffen der klinischen Effekte, der Wichtigkeit der Nebenwirkungen, nach den zeitlichen Abständen

von Routineuntersuchungen bei Akut- und Langzeitanwendung sowie nach Häufigkeit der Kombination von mehreren Antipsychotika gefragt.

Bei den Fragen mit quantitativer Aussage werden Häufigkeitsverteilung, Mittelwerte und Median angegeben. Bei qualitativen Angaben (z.B. Nennen des präferierten Präparates) werden zur Gesamtzahl der Befragten relativierte Häufigkeiten genannt.

Die Zahlenangaben im folgenden Ergebnisteil bezeichnen, sofern nicht anders vermerkt, relative Häufigkeiten bezogen auf die Gesamtstichprobe der 283 auswertbaren Fragebögen. Um zu eruieren, ob sich das Verordnungsverhalten erfahrener Kollegen von denjenigen mit weniger Berufserfahrung unterscheidet, wurden ferner zwei Gruppen gebildet: Den Gesamtfragebogen eröffneten einige Fragen zu persönlichen Angaben. Dort wurde u.A. nach der Berufserfahrung (unter 1 Jahr, 1-3 Jahre, 4-6 Jahre, 7-9 Jahre und 10 oder mehr Jahre) gefragt. Ausgehend von diesen Angaben wurden für die vorliegende Stichprobe zwei Gruppen gebildet: Alle Befragten mit einer Berufserfahrung von unter vier Jahren in der Psychiatrie wurden in einer Gruppe mit „geringerer Berufserfahrung“ zusammengefasst, die restlichen Befragten (Berufserfahrung von mindestens vier Jahren) in einer Gruppe mit „höherer Berufserfahrung“ gebündelt. Insgesamt erfüllten 74 Befragte das neu gebildete Kriterium „geringere Berufserfahrung“ und 164 Befragte wiesen „höhere Berufserfahrung“ auf, 5 Befragte machten keine Angaben zur Berufserfahrung.

Um Unterschiede in der Häufigkeit der Bevorzugung einzelner Präparate statistisch abzusichern wurden χ^2 -Tests berechnet, U-Tests bzw. t-tests dienten zur Überprüfung von Unterschieden in der Berücksichtigung von Einflussfaktoren und Nebenwirkungen bei der Anwendung von Neuroleptika und in generellen Bevorzugung atypischer bzw. klassischer Neuroleptika.

Alle im Folgenden berichteten Signifikanzniveaus legen eine zweiseitige Fragestellung zugrunde.

3. Ergebnisse

Da der Prozentsatz der teilnehmenden Kliniken, die zudem überwiegend aus dem süddeutschen Raum stammen (knapp 70% entweder aus Baden-Württemberg oder Bayern), auch wegen des Umfangs des Fragebogens mit einer minimalen Bearbeitungszeit von 1 Stunde- gering war, sind Rückschlüsse auf Verordnungskonzepte der Ärzte in allen deutschen Versorgungskliniken unsicher; es handelt sich somit um ein Pilotprojekt. Da solche Versorgungsdaten aber national und international gar nicht vorliegen, erscheint eine Berichterstattung trotz methodischer Einschränkungen gerechtfertigt und geboten.

Von den befragten Ärzten waren 47,2 Prozent höchstens 6 Jahre und 52,8 Prozent länger berufstätig. 46,1 Prozent waren weiblichen, 53,9 Prozent männlichen Geschlechts. Der jüngste Arzt war 25, der älteste 63 Jahre alt. 54,8 Prozent waren Assistenzärzte, 45,2 Prozent Fachärzte/ Oberärzte oder leitende Ärzte. 14,9 Prozent arbeiteten zum Befragungszeitpunkt in Baden-Württemberg, 59,1 Prozent in Bayern, 10,6 Prozent in NRW und 15,3 Prozent in den übrigen Bundesländern.

3.1 Therapie der schizophrenen Störung mit Antipsychotika

3.1.1 Typische vs. atypische Antipsychotika

Abb. 2 zeigt die Verteilung der Präferenz hinsichtlich des Einsatzes von klassischen oder neueren Antipsychotika. Die Befragten konnten dabei einen Wert auf einer Skala von 1 bis 100 angeben, wobei ein niedriger Wert für eine Monotherapie mit klassischen Neuroleptika, ein hoher Wert für eine Monotherapie mit Atypika, sowie ein mittelhoher Wert für den gleichwertigen Einsatz beider Substanzklassen steht.

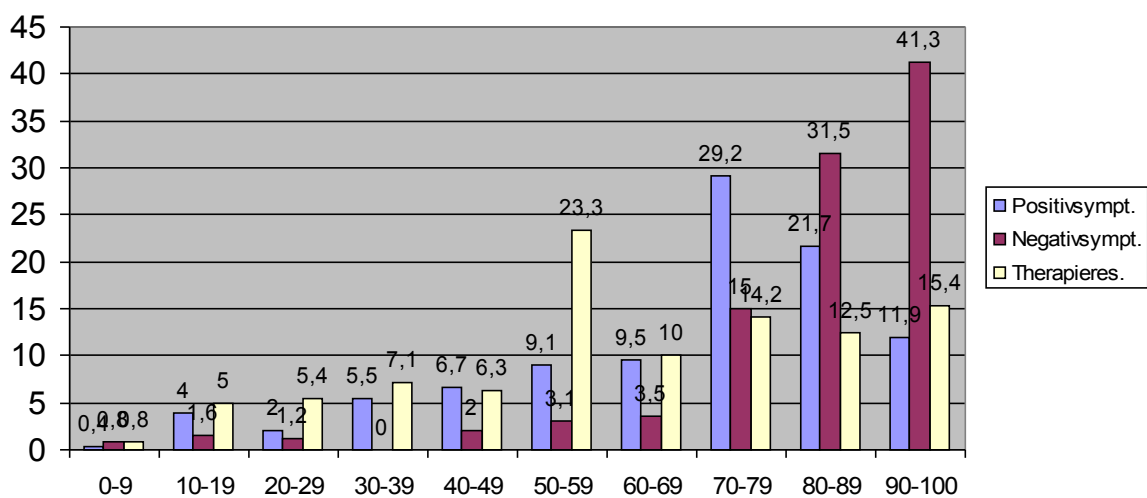


Abb. 2: Therapie mit Typika und Atypika bei Positiv-, Negativsymptomatik und Therapieresistenz

Insgesamt lässt sich eine tendentielle Bevorzugung neuerer Präparate erkennen, dies spiegelt sich auch in den Mittelwerten wider (66,92 für Positiv-, 81,50 für Negativsymptomatik und 60,67 für Therapieresistenz; in Abb. 2 nicht dargestellt): Der Einfluss der Berufserfahrung wurde mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (Symptomatik als Messwiederholungsfaktor, Berufserfahrung als Gruppenfaktor) näher analysiert. Dabei zeigten sich signifikante Effekte für den Messwiederholungsfaktor ($F=21.32$, $p<0.001$, häufigster Einsatz von Atypika bei Negativsymptomatik) und den Gruppenfaktor ($F=4.39$, $p=0.037$; Erfahrene verwenden häufiger Atypika), sowie ein tendenziell signifikanter

Interaktionseffekt ($F=3.11$, $p=0.079$; Einfluss der Berufserfahrung auf die Wahl bei Negativsymptomatik und Therapieresistenz, kein Einfluss auf Positivsymptomatik), vergleiche hierzu auch Abb. 3.

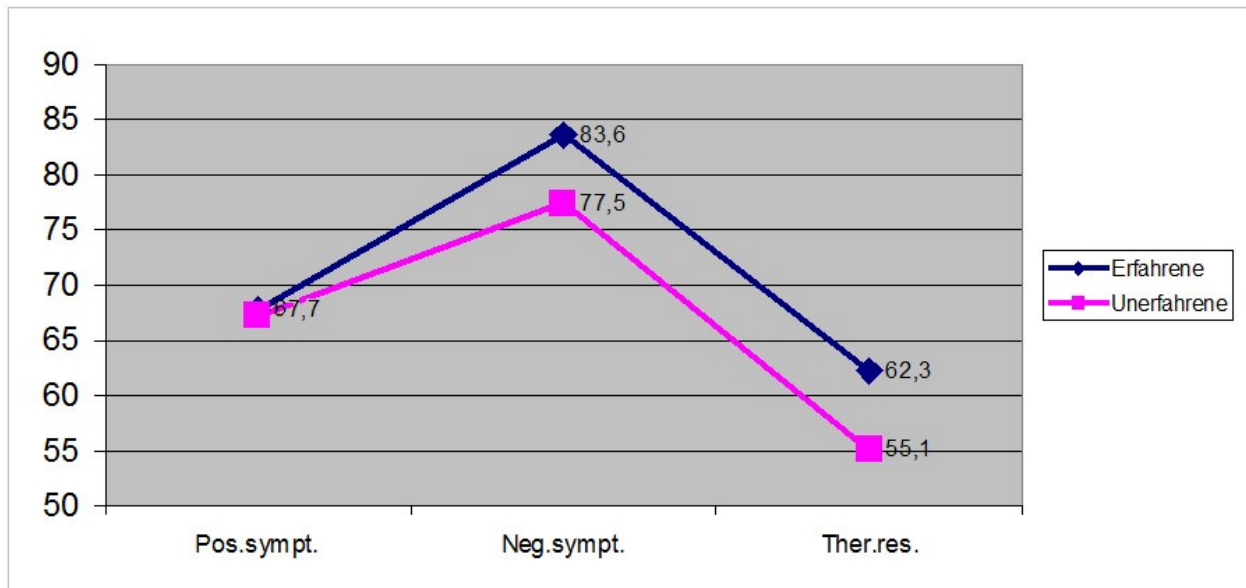


Abb. 3: Bevorzugung von Typika vs. Atypika bei Positiv-, Negativsymptomatik und Therapieresistenz in Abhängigkeit von der Berufserfahrung

Ein substantieller Anteil der Befragten gibt an, mehrere Antipsychotika zu kombinieren: 23,6% kombinieren Atypikum und Typikum, 19,0% mehrere Atypika und 29,5% mehrere Typika. Hierbei scheint es keinen Einfluss der Berufserfahrung zu geben.

3.1.2 Bevorzugte Präparate bei Positiv- / Negativsymptomatik und Therapieresistenz

Abb. 4 und Abb. 5 zeigen die Häufigkeit mit der die einzelnen klassischen und atypischen Neuroleptika als Präparate erster Wahl bei Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und Therapieresistenz verordnet werden.

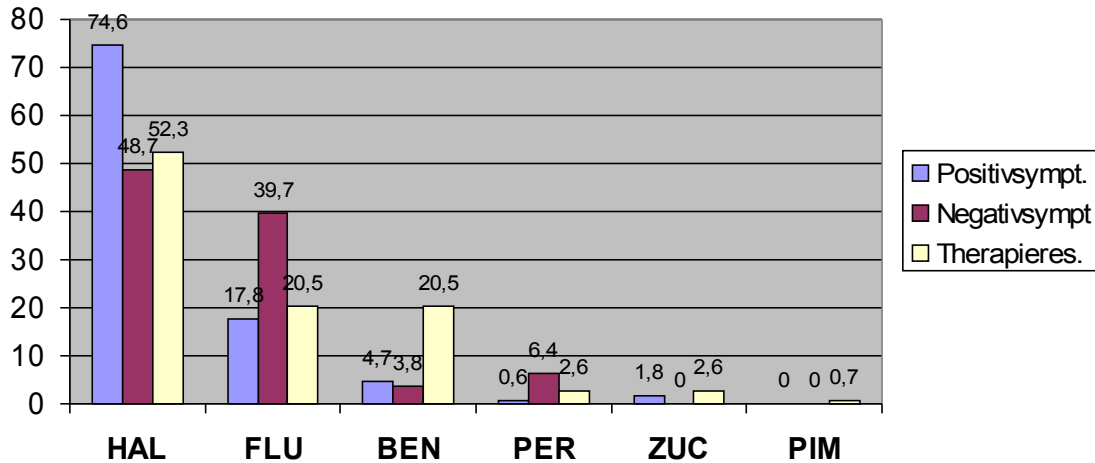


Abb. 4: Bevorzugte Typika bei Positiv-, Negativsymptomatik und Therapieresistenz

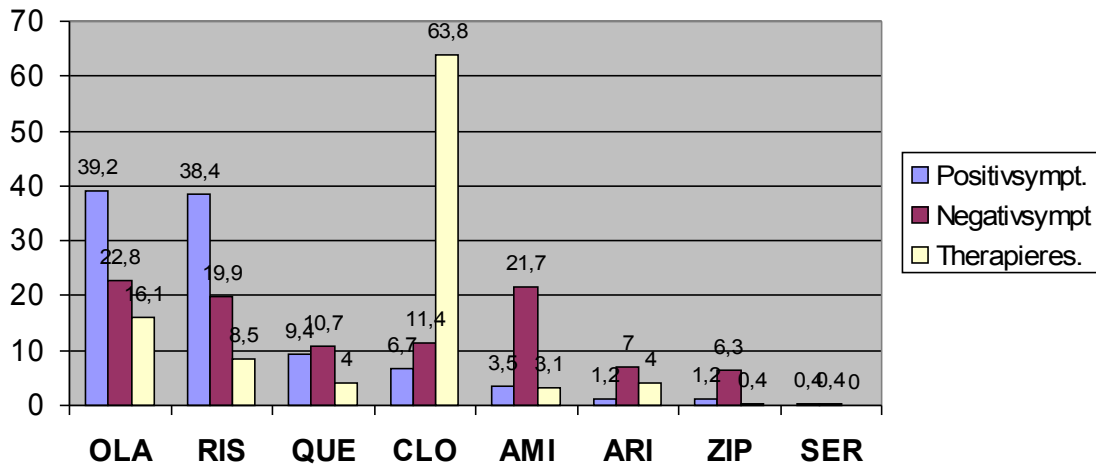


Abb. 5: Bevorzugte Atypika bei Positiv-, Negativsymptomatik und Therapieresistenz

Es ist deutlich zu erkennen, dass bei den typischen Antipsychotika fast 90% der Befragten entweder Haloperidol oder Flupenthixol bevorzugen: Beide Präparate machen fast 90% der Gesamtnennungen aus, alle anderen Substanzen spielen eine eher untergeordnete Rolle.

Dabei wird bei Negativsymptomatik deutlich häufiger auf Flupenthixol, auf Haloperidol jedoch weniger häufig zurückgegriffen ($\chi^2=15.99, df=1, p<0.001$), Benperidol, das bei Positiv- und Negativsymptomatik eine eher untergeordnete Rolle spielt, wird hingegen häufiger bei Therapieresistenz verwendet ($\chi^2=25.70, df=2, p<0.001$).

Betrachtet man die eben geschilderten Unterschiede getrennt für die beiden Gruppen „erfahrene“ vs. „nichterfahrene“ Kollegen, so findet sich die häufigere Wahl von Flupenthixol bei Negativsymptomatik nur bei den erfahreneren Kollegen: 49,0% bevorzugen Flupenthixol gegenüber Haloperidol (35,3%) während sich bei den unerfahreneren Kollegen das Präferenzmuster für Positivsymptomatik in etwa wiederholt (73,1% Haloperidol, 23,1% Flupenthixol). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($\chi^2=7.43, df=1, p=0.006$). Hinsichtlich des häufigeren Einsatzes von Benperidol bei Therapieresistenz findet sich kein Unterschied bezogen auf das Ausmaß an Berufserfahrung.

Bei den atypischen Antipsychotika werden am häufigsten Olanzapin und Risperidon eingesetzt; während Clozapin bei Therapieresistenz eine überragende Rolle spielt ($\chi^2=249.84, df=2, p<0.001$). Amisulprid spielt nur bei Negativsymptomatik eine Rolle, wird hier aber in etwa eben so oft eingesetzt, wie Olanzapin und Risperidon ($\chi^2=65.01, df=2, p<0.001$). Unterschiede zwischen erfahrenen und weniger erfahrenen Kollegen ergeben sich hier nicht.

3.1.3 Einfluss von Patientenmerkmalen auf die Verordnung von Antipsychotika

Abb. 6 und Abb. 7 zeigen den Einfluss von Geschlecht, Alter und Chronizität der schizophrenen Erkrankung auf die Wahl des Antipsychotikums, jeweils getrennt nach Typika und Atypika:

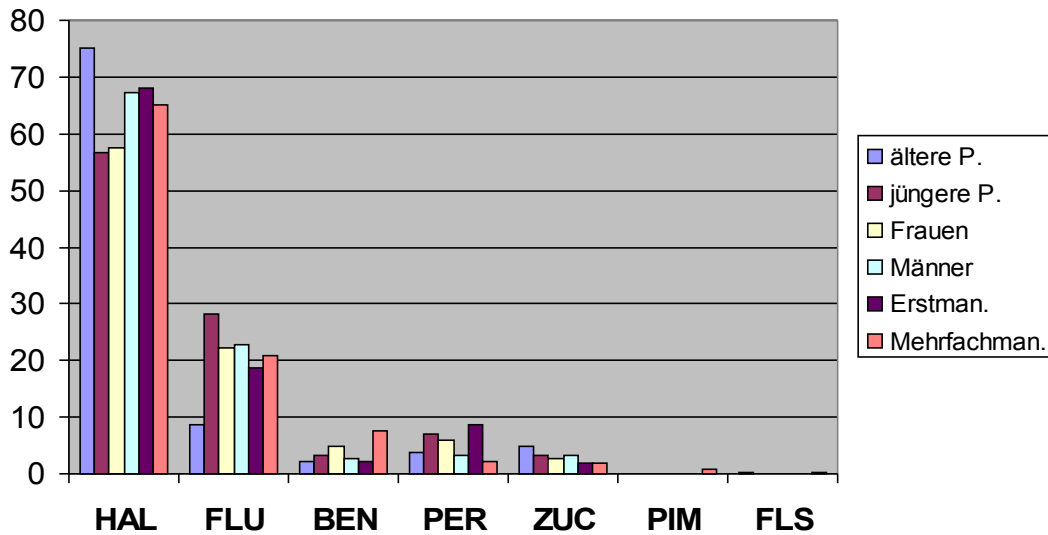


Abb. 6: Bevorzugte typische Antipsychotika in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Erst- bzw. Mehrfachmanifestation

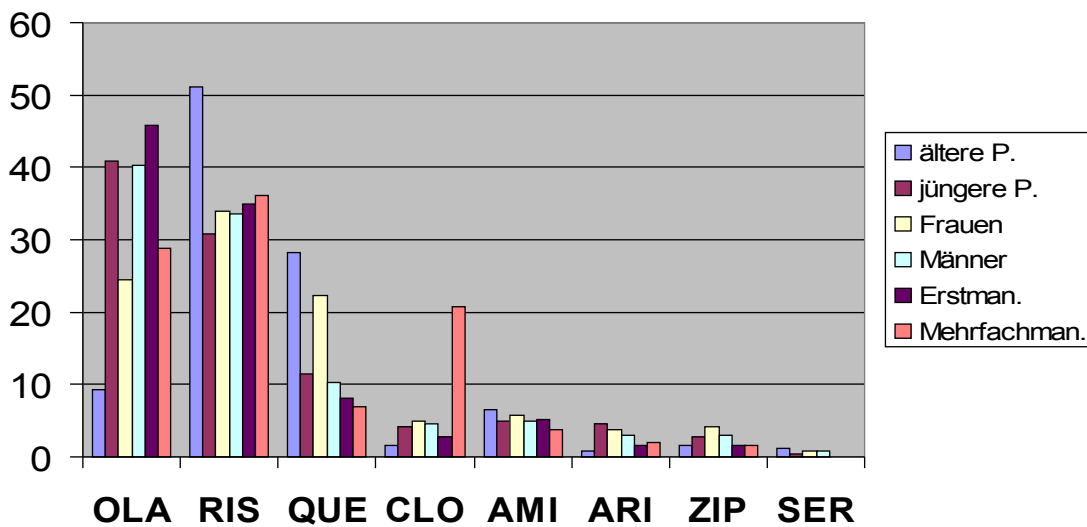


Abb. 7: Bevorzugte atypische Antipsychotika in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Erst- bzw. Mehrfachmanifestation

Bei den Typika fällt zunächst auf, dass Haloperidol bei älteren Patienten (75,1%) häufiger als bei jüngeren Patienten (56,8%) eingesetzt wird, während Flupenthixol bevorzugt bei jüngeren (28,2%) als bei älteren Patienten (8,7%) zum Einsatz kommt ($\chi^2=30.89$, $df=1$, $p<0.001$).

Bei den Atypika wird Olanzapin häufiger bei jüngeren (40,8%) als bei älteren (9,2%), sowie bevorzugt bei Männern (40,2% vs. 24,5% bei Frauen) und bei Erstmanifestation (45,8% vs. 28,9% bei Mehrfachmanifestation) eingesetzt ($\chi^2(1)=69.72$, 13.73 und 15.14, jeweils $p<0.001$)

Risperidon (51,1% vs. 30,8% bei jüngeren) und Quetiapin (28,2% vs. 11,5% bei jüngeren) werden dagegen häufiger bei älteren Patienten eingesetzt. ($\chi^2(1)=22.40$, 22.83, jeweils $p<0.001$)

Quetiapin wird überdies häufiger bei Frauen verordnet (22,4% vs. 10,2% bei Männern) und Clozapin häufiger bei Mehrfachmanifestation (20,7% vs. 2,8% bei Erstmanifestation) ($\chi^2(1)=8.59$, $p<0.01$, 38.42, $p<0.001$).

Weder bei den Typika noch bei den Atypika spielt die Berufserfahrung eine zusätzliche Rolle.

3.1.4 Anwendungsaspekte

Abb. 8 und Abb. 9 zeigen zunächst die für Auswahl und Dosisfindung als wichtig erachteten Größen:

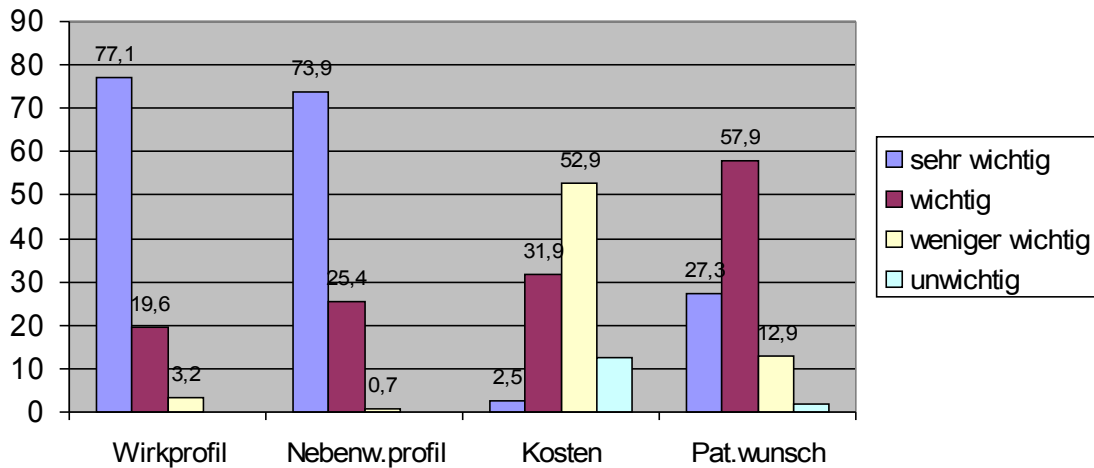


Abb. 8: Bei der Auswahl des Antipsychotikums berücksichtigte Größen

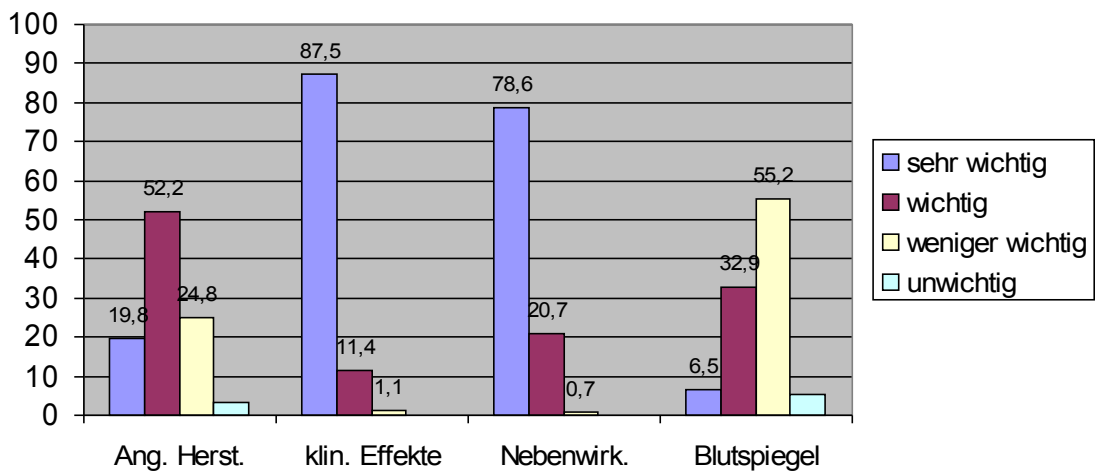


Abb. 9: Die Dosisentscheidung beeinflussende Größen

Wie aus Abb. 8 ersichtlich orientieren sich die Befragten stärker an Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil, vergleichsweise schwächer an Patientenwünschen und Kosten. Erfahrenere Kollegen schätzen die beiden letztgenannten Größen allerdings im Vergleich zu ihren unerfahrenen Kollegen als wichtiger ein (Mann-Whitney-U-Test, $z=2.05$ bzw. 2.72 , p jeweils < 0.05).

Bei den Einflussgrößen für die Dosisentscheidung fällt auf, dass der Blutspiegel vergleichsweise weniger stark beachtet wird. Nebenwirkungen werden von erfahrenen Kollegen noch stärker beachtet als von unerfahrenen Kollegen (Mann-Whitney-U-Test: $z=2.09$, $p<0.05$)

Die meisten Befragten (81,2%) warten zwei bis vier Wochen auf klinische Effekte der antipsychotischen Medikation, 14,7% warten acht Wochen und 4,1% zwölf Wochen oder länger, hier findet sich kein Unterschied zwischen erfahrenen und weniger erfahrenen Kollegen.

Abb. 10 ist zu entnehmen, dass unerwünschte Effekte beim Einsatz von Antipsychotika von nahezu allen Befragten ernst genommen werden:

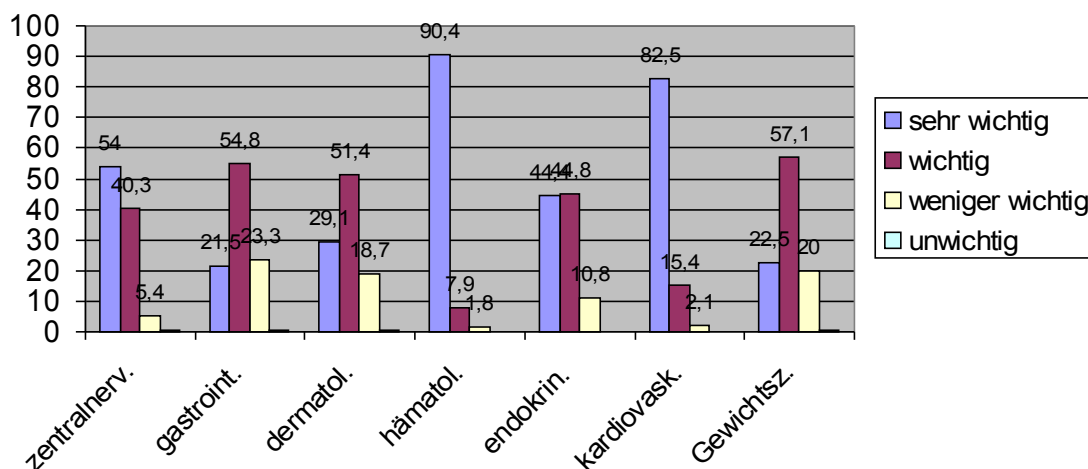


Abb. 10: Unerwünschte Nebenwirkungen

Am stärksten werden demnach hämatologische und kardiovaskuläre Nebenwirkungen beachtet. Zentralnervöse und gastrointestinale Nebenwirkungen werden von erfahrenen Psychiatern wichtiger eingeschätzt. (Mann-Whitney-U-Test, $z= 3.04$ bzw. 2.57 , p jeweils <0.01).

Abb. 11 und Abb. 12 geben schließlich einen Überblick über die Häufigkeit, mit der in der Akut-, wie auch in der Langzeitbehandlung Routineuntersuchungen durchgeführt werden.

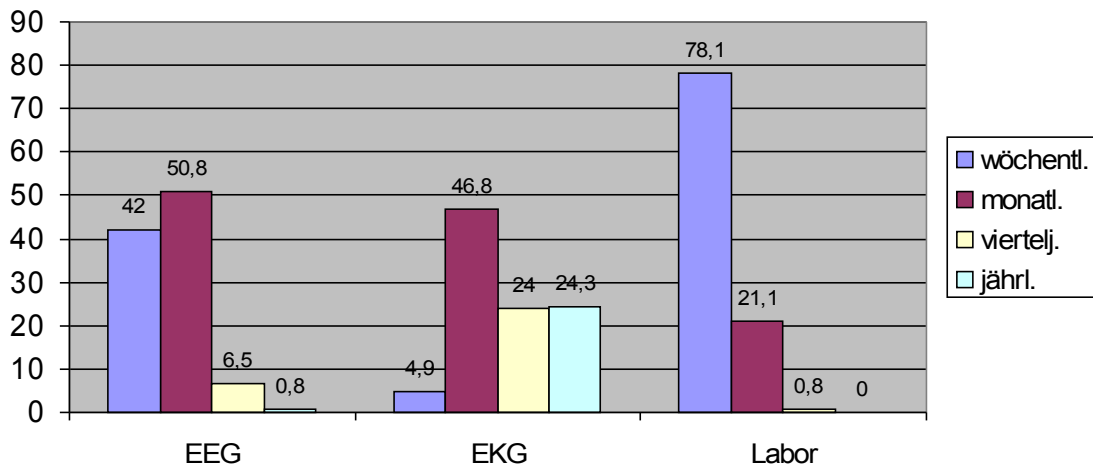


Abb. 11: Häufigkeit der Durchführung von Routineuntersuchungen bei der Akutbehandlung

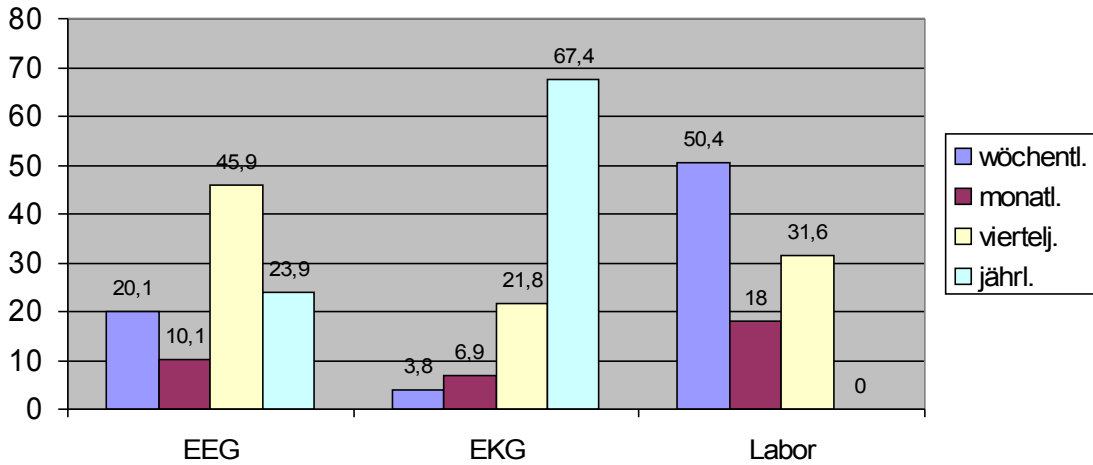


Abb 12: Häufigkeit der Durchführung von Routineuntersuchungen bei der Langzeitbehandlung

Am Häufigsten finden demnach in der Akutphase Laborkontrollen statt (knapp 80% der Befragten führen diese wöchentlich durch), aber auch EEGs werden in über 90% der Fälle mindestens monatlich veranlasst. EKGs werden routinemäßig seltener eingesetzt, nur ca. 50% führen diese mindestens monatlich durch, knapp ein Viertel der Befragten sogar nur jährlich.

In der Dauerbehandlung ergibt sich ein ähnliches Bild, nur, dass die Zeitabstände zwischen den Routineuntersuchungen insgesamt größer sind. Am Häufigsten finden immer noch Laborkontrollen statt, die von der Hälfte der Befragten wöchentlich durchgeführt werden, gefolgt von EEG und EKG, die allerdings mehrheitlich in minimal vierteljährlichem Abstand zum Einsatz kommen.

Während sich bezogen auf die Häufigkeit des Einsatz von Routineuntersuchungen kein Unterschied zwischen erfahrenen und weniger erfahrenen Psychiatern in der Akutbehandlung findet, setzen Kollegen mit höherer Erfahrung Rotineverfahren in der Dauerbehandlung insgesamt seltener ein (Mann-Whitney-U-Test, $z = 2.72$, $p < 0.01$ für EEG, $z = 2.04$ und 2.42 , jeweils $p < 0.05$).

4. Diskussion

Dies ist nach unserer Kenntnis die größte Studie, die Daten zu Verordnungsgewohnheiten atypischer und typischer Antipsychotika in deutschen Versorgungskliniken erhoben hat.

Vergleichbare Daten zu Verordnungsgewohnheiten im klinischen Bereich fehlen in der Literatur bisher oder beschränken sich auf spezielle Indikationen bzw. Patientengruppen [47].

Für die Behandlung der psychiatrischen Indikationen und Krankheitsbilder mit Antipsychotika existieren in der Regel evidenzbasierte Leitlinien. Diese werden meist von nationalen Gesellschaften der jeweiligen Disziplinen erstellt und herausgegeben.

Für diese Studie ist die Leitlinie zur Behandlung der Schizophrenie von Bedeutung. Insbesondere soll die aktuelle S3 Behandlungsleitlinie Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [12] mit den Ergebnissen dieser Analyse verglichen werden. S3 bedeutet in diesem Zusammenhang die höchste Entwicklungsstufe der Leitlinien und setzt formales Konsensusverfahren, Logikanalyse, Evidence-based-medicine, Entscheidungsanalyse und Outcome-Analyse voraus [12].

Allerdings richten sich auch die Befragten in unserer Studie nicht immer nach den Empfehlungen, sei es, weil ihre Erfahrungen in der Praxis andere sind, oder weil ihnen diese Leitlinien vielleicht nicht im Detail bekannt sind.

So wird bei der Auswahl des Antipsychotikums, konventionell oder atypisch, sowohl bei Erstmanifestationen als auch bei der generellen Behandlung einer akuten schizophrenen Episode in diesen Leitlinien ein Atypikum empfohlen. Besonders die überlegene Wirksamkeit hinsichtlich der Negativsymptomatik und die geringeren dosisabhängigen extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen werden betont. Metaanalysen und andere Behandlungsempfehlungen präferieren ebenfalls Atypika in der Behandlung akuter und chronischer Psychosen [6][11][43].

So beschreibt eine Studie aus dem Jahr 2006 von Olfson und Mitarbeitern einen wesentlich höheren Anteil von verschriebenen Atypika bei Heranwachsenden und Kindern (92,3%), jedoch sind diese Daten auf mehrere Diagnosen bezogen und nur aus dem ambulanten Bereich [47].

Darüber hinaus beschreiben Pérez und Mitarbeiter in einer spanischen Studie aus dem Jahr

2005 einen Abfall der Behandlung der Schizophrenie mit Typika von 100% im Jahr 1990 auf 46% im Jahr 2001. Im Gegenzug steigerte sich der Anteil der Atypika auf 54% im Jahr 2001. Die am häufigsten verschriebenen Antipsychotika im Jahr 1990 waren Flupenthixol vor Haloperidol, und im Jahr 2001 Olanzapin vor Risperidon. Der Gebrauch von Olanzapin steigerte sich von 1994 bis 2001 um ein Fünffaches und der von Risperidon von 1994 auf 2001 um ein Zwanzigfaches. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Vermarktung der neuen atypischen Antipsychotika einen außerordentlichen Einfluss auf den Verbrauch und die Kosten der Antipsychotika hatte [49]. Insbesondere die Zahlen aus dem Jahr 2001 bestätigen die Tendenz zur atypischen Antipsychotikatherapie unserer Studie.

Hingegen fanden Berger und Fritz [3] in einer kleiner angelegten Befragung aus dem Jahr 2000 noch eine eindeutige Tendenz zu klassischen Antipsychotika. Auf die Frage nach dem Mittel der ersten Wahl bei der Standardbehandlung der Schizophrenie spielten Atypika keine Rolle.

Im krassen Gegensatz dazu würden deutsche Psychiater nach einer Studie von Steinert [60] aus dem Jahr 2003 jedoch bei einer eigenen Erstmanifestation einer Schizophrenie oder der eines Angehörigen sogar in 95% der Fälle ein atypisches Antipsychotikum verschreiben. Diese Zahl ist deutlich höher als in oben genannten Studien und steht im eklatanten Kontrast zu den 70% verschriebenen typischen Antipsychotika in Deutschland im Jahr 2000. Die von den Verordnenden erlebten Nebenwirkungen bei mit typischen Antipsychotika Behandelten könnte die Zurückhaltung erklären, sich selbst oder Angehörige mit Typika zu behandeln.

In unserer Studie werden Atypika gegenüber klassischen Antipsychotika leicht bevorzugt. Besonders deutlich wird diese Präferenz bei Vorliegen von Negativsymptomatik (Median 85% Atypika). Mit zunehmender Berufserfahrung ist das Ergebnis noch deutlicher in Richtung Atypika verschoben, und bestätigt die aktuellen Leitlinien der DGPPN: „Bei vorherrschender Negativsymptomatik sollen als Medikamente der ersten Wahl atypische Antipsychotika mit erwiesener Wirkung auf Negativsymptome eingesetzt werden [12].“

Insbesondere die Auswahl des spezifischen Atypikums ist interessant: Olanzapin ist in dieser Studie das am Häufigsten eingesetzte Atypikum bei Negativsymptomatik und liegt bei 23%, allerdings wird Amisulprid nahezu gleich häufig eingesetzt (22%), gefolgt von Risperidon mit 20%. Nebenbei war Amisulprid zum Erhebungszeitpunkt dieser Studie das einzige in Deutschland zugelassene Atypikum zur Behandlung der Schizophrenie bei

Negativsymptomatik, und wird in den Leitlinien explizit erwähnt [12]. Die Marktdominanz von Olanzapin zum Erhebungszeitpunkt unserer Studie könnte die führende Rolle dieses Atypikums auch in der Negativsymptomatik erklären. Eine Studie von Riedel und Mitarbeitern der Ludwig-Maximilians-Universität aus dem Jahr 2007 kommt weiterhin zum Schluss, dass die Atypika Quetiapin und Risperidon eine wertvolle Option in der Behandlung der Schizophrenie bei Negativsymptomatik sind. Zusätzlich kommt es bei den behandelten Patienten zu Verbesserung der Kognitionen, die das Langzeitergebnis für diese Patienten verbessern könnten [52].

Bei Auswahl der Medikamente bei Positivsymptomatik bevorzugt die Mehrheit der Befragten ebenfalls eine Monotherapie mit Atypika. Dies geht einher mit den aktuellen Therapieleitlinien der DGPPN, die nur im Falle der Therapieresistenz eine Mehrfachtherapie empfiehlt: „Bei schizophrenen Ersterkrankungen sollten aufgrund der gegenüber den typischen Antipsychotika zumindest vergleichbaren Wirkung auf die Positivsymptomatik, Hinweisen auf eine überlegene Wirksamkeit bezüglich der Negativsymptomatik und geringerer dosisabhängiger extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen in erster Linie Atypika eingesetzt werden. Allerdings müssen hierbei die substanzspezifischen Nebenwirkungen berücksichtigt werden [12].“ Weiter heißt es: „Bei der Behandlung der akuten schizophrenen Episode stellen atypische Antipsychotika aufgrund der geringeren Rate an extrapyramidal-motorischen Störungen bei vergleichbarer Wirksamkeit gegenüber konventionellen Antipsychotika Medikamente der ersten Wahl dar, falls nicht der Patient selbst konventionelle Antipsychotika präferiert oder er darauf bereits ohne relevante Nebenwirkungen remittierte [12].“ Diesen Empfehlungen folgte auch die Mehrheit der Befragten (Median 75% Atypika).

Falls dennoch die Auswahl auf ein typisches Antipsychotikum gefallen ist, sollten nach der DGPPN-Leitlinie in der Akuttherapie in erster Linie Haloperidol, Flupentixol, Fluphenazin oder Perazin verwendet werden [12].

Zumindest die beiden erstgenannten Substanzen werden auch von unserer Stichprobe am Häufigsten als (klassisches) Antipsychotikum erster Wahl genannt.

Für atypische Neuroleptika wird keine Empfehlung hinsichtlich eines bestimmten Präparates gegeben.

Die Monotherapie mit einem Antipsychotikum ist in der Therapie der akuten schizophrenen Episode zu bevorzugen (Empfehlungsgrad C). In unserer Studie geben viele Kollegen eine Kombinationstherapie an. Dieser reale Praxisaspekt könnte u.a. darauf zurückzuführen sein, dass versucht wird, in Zeiten des Kostendrucks schneller zum Erfolg zu gelangen.

Eine Kombinationsbehandlung im Sinne einer gleichzeitigen Gabe mehrerer Antipsychotika ist aber mit Ausnahme der Therapieresistenz nicht zu empfehlen (allerdings nur Empfehlungsgrad C) [12].

Bei Behandlungsresistenz sollte zunächst von einem konventionellen auf ein atypisches Antipsychotikum umgestellt werden, bei Resistenz unter atypischer Therapie auf ein anderes Atypikum, schließlich auf Clozapin umgestellt werden (Empfehlungsgrad B)[12].

Da getrennt nach Typika und Atypika bei Therapieresistenz gefragt wurde, ist die Umsetzung dieser Leitlinie in unserer Stichprobe nicht überprüfbar, allerdings wird Clozapin bei Therapieresistenz signifikant häufiger eingesetzt und ist dort mit 63,8 Prozent sogar die Substanz erster Wahl - leitliniengerecht.

Unsere Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass eine Tendenz hin zu Risperidon als erste Wahl bei älteren Personen existiert. Auch Quetiapin wird häufiger eingesetzt, Olanzapin spielt hier nur eine sehr untergeordnete Rolle. Da von allen atypischen Antipsychotika nur Risperidon eine Zulassung für Aggressivität bei Demenz besitzt, sind diese Befunde erwartungsgemäß.

Hierzu bestätigt die Metaanalyse von Ozbolt und Mitarbeitern der Universität Miami (USA) aus dem Jahr 2008, dass Risperidon das am häufigsten untersuchte Atypikum ist und eine Effektivität von 80% bis 85% in der Behandlung von deliranten Zuständen bei älteren Personen aufweist. Olanzapin scheint bei dieser Indikation eine Effektivität von ca. 70% bis 76% zu erreichen. Studien zu Quetiapin sind selten, es bestehen jedoch Hinweise das dieses Atypikum eine sichere und effektive Alternative zu hochpotenten Antipsychotika ist. Im Gegensatz zur Behandlung mit Haloperidol ist die Behandlung mit atypischen Antipsychotika mit deutlich geringeren Nebenwirkungen behaftet. Jedoch bestehen eingeschränkte Hinweise auf eine echte Wirksamkeit, da keine Doppelblindstudien mit Placebogabe existieren [48].

Bei jüngeren Patienten dominiert in der ersten Wahl Olanzapin (41%) vor Risperidon (31%). Das geringere Risiko von EPMS dürfte hierbei eine Rolle spielen. Weiterhin untersuchten Doey und Mitarbeiter in einer kanadische Studie aus dem Jahr 2007 die Verschreibungspraktiken kanadischer Kinder- und Jugendpsychiater und Pädiater hinsichtlich atypischer Antipsychotika bei Kindern unter 18 Jahren. 94% der Kinder- und Jugendpsychiater und 89% der Pädiater verschrieben atypische Antipsychotika, davon zu 69% Risperidon, 12% der Patienten, die atypische Antipsychotika erhielten waren unter 9 Jahre alt [9]. Eine spanische Studie aus dem Jahr 2007 bestätigt den Vorteil bei der Gewichtszunahme zugunsten von Risperidon gegenüber Olanzapin [50].

Das Geschlecht der Patienten spielte im Gegensatz zur Studie von Günther und Mitarbeitern aus dem Jahr 2005 [17] eine deutliche Rolle. Während bei den Typika der ersten Wahl Haloperidol bei Frauen und Männern annähernd gleichermaßen dominiert, zeigen die Ergebnisse bei den atypischen Antipsychotika deutliche Geschlechtsunterschiede. Bei der Behandlung von Frauen scheinen die Nebenwirkungen der atypischen Antipsychotika eine besondere Rolle zu spielen. So ist die erste Wahl der Medikamente annähernd gleich auf Risperidon, Olanzapin und Quetiapin verteilt. Die Metaanalyse von Aichhorn und Mitarbeitern aus dem Jahr 2007 kommt hierbei zum Ergebnis, dass Olanzapin bei Frauen eine größere Gewichtszunahme als bei Männern verursacht [1]. Bei der Behandlung von Männern steht jedoch Olanzapin vor Risperidon im Vordergrund, Quetiapin spielt hier nur eine untergeordnete Rolle. Dies könnte möglicherweise an einer schwächer eingeschätzten antipsychotischen Wirksamkeit des Quetiapin liegen.

Bei Männern spielt evtl. auch die Gewichtszunahme unter Olanzapin bei der Entscheidungsfindung eine eher untergeordnete Rolle.

Beim praktischen Einsatz von Antipsychotika wird sich, was die Wahl des Medikamentes betrifft, vor allem an Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil orientiert; die Behandlungskosten und auch die Wünsche des Patienten spielen hingegen eine geringere Rolle. Allerdings werden genau diese beiden Größen von Psychiatern mit mehr Berufserfahrung stärker berücksichtigt.

Bei den Nebenwirkungen selbst sind es vor allem kardiovaskuläre und hämatologische unerwünschte Wirkungen, die besonders beachtet werden.

Dies ist wiederum um so erstaunlicher, da EKGs als Routineuntersuchungen vergleichsweise eher seltener zum Einsatz kommen. Etwa die Hälfte aller Befragten gibt an, in der Akutbehandlung höchsten vierteljährlich ein EKG durchzuführen, in der Langzeitbehandlung wird sogar von zwei Drittel der Befragten nur einmal pro Jahr ein EKG angeordnet.

Jenseits der Leitlinien der führenden nationalen psychiatrischen Gesellschaften, die den Einsatz von atypischen Antipsychotika in der Behandlung der Schizophrenie präferieren, gibt es kritische Stimmen. Die bessere Effektivität und Nebenwirkungsprofile der teuren neuen Atypika im Vergleich zu den günstigen alten Typika werden angezweifelt [35]. Ebenso wird die aggressive Marketingstrategie der Pharmaindustrie kritisiert, die Verordner beeinflussen soll, neue, teure Medikamente zu verwenden [45].

Bhandari und Mitarbeiter untersuchten im Jahr 2004 den Zusammenhang von medizinischen Studien hinsichtlich der Industrie-Finanzierung und der Signifikanz der Ergebnisse und kamen zu dem Schluss, dass Industrie-finanzierte Studien mit einem größeren statistisch signifikanten proindustriellem Ergebnis behaftet sind als unabhängige Studien [4].

Es ist also dringend erforderlich, mehr industrieunabhängige Studien zur Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofilen und Kosten-/Nutzenrelation zu typischen und atypischen Antipsychotika durchzuführen.

Im Hinblick auf die Methoden dieser Studie sind Rückschlüsse auf Verordnungskonzepte der Ärzte in allen deutschen Versorgungskliniken unsicher, da der Prozentsatz der teilnehmenden Kliniken sehr gering war. Auch der Umfang des Fragebogens mit einer minimalen Bearbeitungszeit von 1 Stunde macht eine genaue Einschätzung der Verordnungsgewohnheiten in deutschen psychiatrischen Kliniken ungenau. Die Unterteilung der Frageblöcke nach typischen und atypischen Antipsychotika macht einen direkten Vergleich der spezifischen Medikamente untereinander nicht möglich.

Die Gruppe der typischen Antipsychotika haben in den letzten 50 Jahren die Behandlung der Schizophrenie maßgeblich beeinflusst. Die neuen, atypischen Antipsychotika haben die anfänglichen Erwartungen jedoch nicht vollends erfüllt, und es bleiben noch große Herausforderungen in der Langzeitbehandlung dieser Erkrankung, insbesondere der Negativ-

symptomatik und kognitiven Funktionen.

Die Medikamente zur Behandlung der Schizophrenie, die sich aktuell in der Phase III der klinischen Testung befinden, scheinen bis auf einen Retinoid-X-Rezeptoragonisten, ein Add-on Medikament, weiterhin die selben Mechanismen der bisherigen verfügbaren Präparate zu nutzen [14]. Im Gegensatz zur bisherigen Entwicklung, ein umfassendes Antipsychotikum für alle Symptome der Schizophrenie zu finden, schlug Remington 2003 vor ein „neues“, reines Antipsychotikum zu suchen und die Entwicklung von besseren Antidepressiva, Anxiolytika und Antidementiva anderen zu überlassen. Der Kliniker sollte die verschiedenen Wirkstoffe dann flexibel dem jeweiligen Krankheitsbild kombinieren können [51].

Des weiteren postuliert ein großer Kritikpunkt der aktuellen Forschungsansätze zur Medikamentenentwicklung, dass neue Methoden in der Behandlung der Schizophrenie nicht gefunden werden könnten, da die zugrunde liegenden Mechanismen der Psychopathologie der Erkrankung nicht verstanden würden. Gray und Roth beschreiben 2007 die sich zum Großteil überlappende, drei erfolgversprechendste Hypothesen der Psychopathologie der Schizophrenie, die die Entwicklung neuer Medikamente beflügeln könnten. Hierbei spielen neueste Erkenntnisse in der Genetik eine große Rolle.

Erstens postuliert die Signalübertragungshypothese (engl.: signal-transduction-hypothesis) dass einfache Änderungen in der rezeptorvermittelnden Signalübertragung schizophrene Psychopathologie hervorrufen kann. Deswegen sollte eine Normalisierung der veränderten Signale durch Medikamente, die auf den Rezeptor und Postrezeptormoleküle einwirken, effektiv sein. Diese Hypothese stellt auch die Grundlage der bisherigen Forschungsbemühungen in der Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung der Schizophrenie dar. Diese Strategie hat zu weitreichenden Verbesserungen des Verständnis der Psychopathologie der Schizophrenie und der gesamten Gehirnfunktion geführt.

Jedoch sollten zukünftige Forschungsansätze weitergehen, als die bisherige Konzentration auf die synaptische Neurotransmission auf Rezeptorebene und Medikamente hervorbringen, die auf die vielfältigen Zellfunktionen einschließlich der intrazellulären Signalübertragung, sowie auf die synaptische Plastizität im ganzen Einfluss nehmen.

Zweitens besagt die molekulargenetische Hypothese (engl.: molecular-genetic hypothesis) dass starke Effekte durch disponierte Gene der Pathophysiologie der Schizophrenie

zugrunde liegen, so dass Medikamente, die auf diese Gene einwirken, neue und funktionierende Möglichkeiten in der Behandlung der Schizophrenie darstellen könnten. In der Tat wurden in den letzten Jahren Gene entdeckt, die mit Schizophrenie assoziiert werden, unter anderen Dysbindin, Neuregulin 1, DISC1 und COMT. Das erfolgversprechendste scheint hierbei die Catechol-O-methyltransferase (COMT) zu sein. Diese methyliert und deaktiviert dabei synaptisch freigesetzte Katecholamine, insbesondere Dopamin. Ein häufiger Polymorphismus im COMT-transkribierenden Gen resultiert in einer COMT-Variante (val108/158met) die ca. 40% weniger Aktivität aufweist. Durch diese geringere Aktivität durch die met-Variante kommt es wahrscheinlich zu einer Zunahme von Dopamin im präfrontalen Kortex, was mit einigen Aspekten der menschlichen Kognition in Verbindung gebracht werden könnte. Des Weiteren scheint sich zu bestätigen, dass Schizophreniepatienten mit dem met-Allel einen Vorteil bei der Besserung der kognitiven Symptomatik durch Behandlung mit Clozapin aufweisen. Das therapeutische Potential durch die pharmakologische Inhibition von COMT in der Langzeitbehandlung der kognitiven Defizite muss sich jedoch noch erweisen.

Drittens postuliert die neuronale Netzwerkhypothese (engl.: neural network hypothesis) dass Schizophrenie das Resultat der starken Effekte einer veränderten neuronalen Integration darstellt. Durch die grundlegende Veränderung der Neuvernetzung des gesamten neuronalen Netzwerks durch Medikamente würde somit eine effektive Therapie der Schizophrenie ermöglichen. Es existieren deutliche Hinweise dass Schizophrenie eine Störung der neuronalen Entwicklung mit abnormalen Verbindungen durch pathologische Neuverbindungen und Fehlmigration von Neuronen darstellt. Dies könnte durch die angeborenen Veränderungen in Genen wie DISC1 oder dysbindin liegen. Eine darauf abzielende Therapie sollte erfolgversprechend sein [14].

Die neuen pharmakologischen Behandlungsmethoden werden wohl zuerst aus einer Kombinationsbehandlung durch verschiedene Medikamente bestehen, die jeweils auf die einzelnen Symptomkomplexe der Schizophrenie abzielen [14][51].

In der Zukunft könnten einzelne Präparate folgen, die gleichzeitig mehrere Symptomkomplexe auf einmal angreifen, und dabei die Nebenwirkungen und pharmakologischen Interaktionen reduzieren sowie die Medikamentencompliance verbessern.

Das endgültige Ziel, eine Art „Heilmittel“ der Schizophrenie zu finden wird eine radikale Änderung der gegenwärtigen Art und Weise der Entwicklung von Medikamenten, sowie deutliche Fortschritte im Verständnis der Psychopathologie der Schizophrenie erfordern. Aus diesen Gründen ist es wichtig, die bisher gefundenen neuen Angriffspunkte für Medikamente in der Behandlung der Schizophrenie intensiviert weiter zu verfolgen und nach weiteren, neueren Angriffspunkten zu suchen. Die neuesten Erkenntnisse der genetischen Grundlagen der Schizophrenie geben Anlass zur Hoffnung dass diese Ansätze eine grundlegendere Behandlung der Schizophrenie ermöglichen [14].

Zusammenfassend kann aus dieser Studie abgeleitet werden, dass an deutschen Versorgungskliniken relativ deutliche Vorstellungen hinsichtlich der Differentialindikation von Antipsychotika bestehen. In vielen Punkten decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit den Therapieempfehlungen der DGPPN, in einigen weichen sie deutlich ab. Die Auswahlkriterien der Antipsychotika scheinen sich immer mehr an den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu orientieren. Hinsichtlich der Patientencompliance ist dies sehr sinnvoll, kommt es gerade wegen der Nebenwirkungen der Antipsychotika zum Absetzen der Medikamente durch den Patienten.

Eine weitere Annäherung an die Leitlinien der DGPPN [12] wäre im Sinne der Behandlungsqualität und weiterer Complianceverbesserung wünschenswert.

5. Zusammenfassung

Es existiert zu einem jeden modernen Antipsychotikum mindestens eine Studie, die es als das „beste“ Medikament seiner Klasse bezeichnet; industrie-unabhängige Studien zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Antipsychotika sind rar. Dies macht es dem Praktiker schwer, das richtige Antipsychotikum für den Patienten auszuwählen. Durch die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Antipsychotika wird es immer schwieriger, das „richtige“ Medikament für den einzelnen Patienten zu finden. Diese Studie beschreibt Ergebnisse zu Verordnungsgewohnheiten von Antipsychotika in deutschen psychiatrischen Versorgungskliniken und vergleicht sie mit aktuellen Studien und Therapieleitlinien. Die Entscheidung des Praktikers ist oft nicht die gleiche, die in Leitlinien empfohlen wird.

Die Daten entstammen einer Befragung von Ärzten in deutschen psychiatrischen Kliniken aus dem Jahr 2004, die auf Veranlassung der Arbeitsgruppe Biologische Psychiatrie der Bundesdirektorenkonferenz durchgeführt wurde und die Verordnungskonzepte hinsichtlich aller wesentlicher Psychopharmakagruppen einschloss.

Die Studie bestätigt, dass an deutschen Versorgungskliniken relativ deutliche Vorstellungen hinsichtlich der Differentialindikation von Antipsychotika bestehen. In vielen Punkten decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit aktuellen Behandlungsleitlinien, in einigen weichen sie allerdings deutlich ab. Die Auswahlkriterien der Antipsychotika scheinen sich immer mehr an den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu orientieren. Hinsichtlich der Patientencompliance scheint dies sehr sinnvoll, kommt es doch gerade wegen der Nebenwirkungen der Antipsychotika häufig zum Absetzen der Medikamente durch den Patienten.

Eine weitere Annäherung an vorhandene Leitlinien wäre im Sinne der Behandlungsqualität und weiterer Complianceverbesserung wünschenswert.

Neue, industrieunabhängige Studien hinsichtlich Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Verordnungsgewohnheiten von Antipsychotika sind erforderlich. Insbesondere die Langzeitnebenwirkungen der atypischen Antipsychotika wie z.B. das metabolische Syndrom sollten kritisch untersucht werden, um die aktuelle Diskussion Atypika vs. Typika hinsichtlich des Kosten-/ Nutzenverhältnisses für den Patienten zu vertiefen.

Literaturverzeichnis

- [1] Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Hinterhuber H, Marksteiner J (2007) Neuere Antipsychotika: Unterschiede im Nebenwirkungsprofil bei Frauen und Männern. *Nervenarzt* 78:45-52
- [2] Baldessarini RJ, Frankenburg FR. (1991) Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 324:746-754
- [3] Berger H, Fritz U (2004) Die Akutbehandlung mit Psychopharmaka in den Jahren 1990-2000. Ergebnisse einer Umfrage zu den Verordnungsgewohnheiten psychiatrischer Kliniken. *Psychiat Prax* 31:68-73
- [4] Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schönemann H, Sprague S, Mears D, Schemitsch EH, Heels-Ansdell D, Devereaux PJ (2004) Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ* 170:477-480
- [5] Coward DM, Imperato A, Urwyler S, White TG (1989) Biochemical and behavioural properties of clozapine. *Psychopharmacology* 99:6-12
- [6] Davis JM, Chen N, Glick ID (2003) A metaanalysis of the efficiency of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 60:533-564
- [7] De Beaurepaire R, Labelle A, Naber D, Jones BD, Barnes TR (1995) An open trial of the D₁ antagonist SCH 39166 in six cases of acute psychotic states. *Psychopharmacology* 121:323-327
- [8] Den Boer JA, van Megen HJ, Fleischhacker WW, Louwerens JW (1995) Differential effects of the D₁-DA receptor antagonist SCH39166 on positive and negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology* 121:317-322

- [9] Doey T, Handelman K, Seabrook JA, Steele M (2007) Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and developmental pediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry* 52:363-368
- [10] Duinkerke SJ, Botter PA, Jansen AA, van Dongen PA, vanHaaften AJ, Boom AJ (1993) Risperidone, a selective 5-HT₂/1C antagonist, and negative symptoms in schizophrenia. A placebocontrolled double-blind trial. *Br J Psychiatry* 163:451-455
- [11] Fritze J, Schmauß M, Holsboer F (2003) Änderung der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen bezüglich atypischer Neuroleptika. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). *Nervenarzt* 74:97-99
- [12] Gaebel W, Falkai P, Weinmann S, Wobrock T (2006) Behandlungsleitlinie Schizophrenie. *Steinkopf* :66-90
- [13] Granger B, Albu S (2005) The haloperidol story.. *Ann Clin Psychiatry* 17:137-140
- [14] Gray JA, Roth BL (2007) The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 12:904-922
- [15] Griffon N, Sokoloff P, Diaz J, Levesque D, Sautel F, Schwartz JC (1995) The dopamine D₃ receptor and schizophrenia: pharmacological, anatomical and genetic approaches. *Eur Neuropsychopharmacol* 5:3-9
- [16] Gründer G, Vernaleken I, Benkert O (2001) Welche Eigenschaften machen ein Atypikum "atypisch"? *Nervenarzt* 72:833-843
- [17] Günther W, Laux G, Trapp W, Müller N, Mitznegg N, Schulze-Mönking H, Steinberg R, Wolfersdorf M (2005) Differenzialindikation atypischer Neuroleptika: Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon. Ergebnisse einer

Pilotstudie zu Verordnungsgewohnheiten in psychiatrischen Versorgungskliniken der BRD. *Nervenarzt* 76:278-284

- [18] Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S (2006) Why Olanzapine beats Risperidone, Risperidone beats Quetiapine, and Quetiapine beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics *Am J Psychiatry* 163:185-194

- [19] Healy D (1991) D1 and D2 and D3. *Br J Psychiatry* 159:319-324

- [20] Hippus H. (1999) A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry* 60:22-23

- [21] Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45:789-796

- [22] Kapur S (2000) Receptor occupancy by antipsychotics — concepts and findings. In: Lidow MS, editor. *Neurotransmitter receptors in actions of antipsychotics*. London: CRC Press 163-176

- [23] Kapur S, Remington G (2001) Atypical antipsychotics: new directions and challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* 52:503-517

- [24] Kapur S, Remington G (2001) Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry* 50:873-883

- [25] Kapur S, Remington G (1996) Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:466-476

- [26] Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S (1995) The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci* 57:103-107
- [27] Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 158:360-369
- [28] Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA und Mitarbeiter (1998) 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 155:921-928
- [29] Kapur S, Zipursky RB, Remington G (1999) Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine,risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:286-293
- [30] Klimke A, Klieser E (1992) Clozapin - Geschichtliche Entwicklung und aktuelle Fragen. *Schattauer*:3-10
- [31] Labelle A, de Beaupaire R, Boulay LJ, Naber D, Jones BD, Barnes TR (1998) A pilot study of the safety and tolerance of SCH 39166 in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 23:93-94
- [32] Lange E, Konig L, Kuhne GE, Liefke T (1975) Clinical Experience with Leponex. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 27:360-365
- [33] Le Moal M (1995) Mesocortoclimbic dopaminergic neurons: functional and regulatory roles. In: Bloom FE, Kupfer D, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, Ltd. 283-294

- [34] Leonard BE(1994) Serotonin receptors - where are they going? *Int Clin Psychopharmacol* 9:7-17
- [35] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK (2005) Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353:1209-1223
- [36] Lohse MJ (2004) *Arzneimittelreport 2003*. Springer :704-749
- [37] Lopez-Munoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G (2005) History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry* 17:113-135
- [38] Lucki I (1996) Serotonin receptor specificity in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 57:5-10
- [39] McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A (1999) The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60:3-80
- [40] Megens AA, Awouters FH, Schotte A, Meert TF, Dugovic C, Niemegeers CJ und Mitarbeiter (1994) Survey on the pharmacodynamics of the new antipsychotic risperidone. *Psychopharmacology* 114:9-23
- [41] Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC (1989) Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin-2 pK_i values. *J Pharmacol Exp Ther* 251:238-246

- [42] Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC (1989) The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull* 25:390-392
- [43] Möller HJ (2000) Aktuelle Bewertung neuer/atypischer Neuroleptika. *Nervenarzt* 71:329-344
- [44] Möller HJ (2003) Amisulpride: limbic specificity and the mechanism of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:1101-1111
- [45] Moynihan R (2003) Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies. 1: entanglement.. *BMJ* 326:1189-1192
- [46] Naber D, Lambert M, Krausz M, Haasen C (2000) *Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten*. 2. Auflage UNI-MED, Bremen.
- [47] Olfson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G (2006) National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs.. *Arch Gen Psychiatry* 63:679-685
- [48] Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM (2008) Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc* 9:18-28
- [49] Pérez J, Marín N, Vallano A, Castells X, Capellà D (2005) Consumption and cost of antipsychotic drugs. *Actas Esp Psiquiatr* 33:110-116
- [50] Pérez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Ramirez-Bonilla ML, Gonzalez-Blanch C, Martinez-Garcia O, Vazquez-Barquero JL (2007) A 12-week randomized clinical trial to evaluate metabolic changes in drug-naive, first-episode psychosis patients treated with haloperidol, olanzapine, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 68:1733-1740

- [51] Remington G (2003) Understanding antipsychotic “atypicality”: a clinical and pharmacological moving target. *Rev Psychiatr Neurosci* 28:275-284
- [52] Riedel M, Spellmann I, Strassnig M, Douhet A, Dehning S, Opgen-Rhein M, Valdevit R, Engel RR, Kleindienst N, Müller N, Möller HJ (2007) Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms.. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257:360-370
- [53] Roth BL (1994) Multiple serotonin receptors: clinical and experimental aspects. *Ann Clin Psychiatry* 6:67-78
- [54] Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS (1991) D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 251:947-950
- [55] Seeman P (2002) Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 47:27-38
- [56] Seeman P, Niznik HB, Guan HC, Booth G, Ulpian C (1989) Link between D₁ and D₂ dopamine receptors is reduced in schizophrenia and Huntington diseased brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:10156-10160
- [57] Seeman P, Tallerico T (1998) Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D₂ receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 3:123-134
- [58] Seeman P, Tallerico T (1999) Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D₂ receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry* 156:876-884

- [59] Sokoloff P, Martres MP, Giros B, Bouthenet ML, Schwartz JC (1992) The third dopamine receptor (D3) as a novel target for antipsychotics. *Biochem Pharmacol* 43:659-666
- [60] Steinert T (2003) Which neuroleptic would psychiatrists take for themselves or their relatives? *Eur Psychiatry* 18:40-41
- [61] Stockmeier CA, DiCarlo JJ, Zhang Y, Thompson P, Meltzer HY (1993) Characterization of typical and atypical antipsychotic drugs based on in vivo occupancy of serotonin₂ and dopamine₂ receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 266:1374-1384
- [62] Sussman N (1994) The potential benefits of serotonin receptorspecific agents. *J Clin Psychiatry* 55:45-51
- [63] Tauscher J, Jones C, Remington G, Zipursky RB, Kapur S (2002) Significant dissociation of brain and plasma kinetics with antipsychotics. *Mol Psychiatry* 7:317-321
- [64] Waddington JL (1988) Therapeutic potential of selective D₁ dopamine receptor agonists and antagonists in psychiatry and neurology. *Gen Pharmacol* 19:55-60
- [65] Waddington JL, Scully PJ, O'Callaghan E (1997) The new antipsychotics and their potential for early intervention in schizophrenia. *Schizophr Res* 28:207-22
- [66] Walters JR, Bergstrom DA, Carlson JH, Chase TN, Braun AR (1987) D₁ dopamine receptor activation required for postsynaptic expression of D₂ agonist effects. *Science* 236:719-722

Danksagung

Herzlich danken möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. Günther, Herrn Professor Dr. Müller und Dipl. Psych. Dr. W. Trapp für die wertvolle fachliche Betreuung bei der Anfertigung dieser Dissertation, für die organisatorische und persönliche Einbindung bei dieser Arbeit und für die unermüdliche Unterstützung, sowie allen weiteren Personen, die mich im Zusammenhang mit dieser Arbeit fachlich unterstützt, inspiriert und weitergebracht haben.

Für ihre Geduld, ihr Verständnis und viele kleine und große Hilfeleistungen danke ich meinen Freunden, meinem Bruder, meinen Eltern und meinem Großvater.

Originalfragebogen

ANTIPSYCHOTIKA / NEUROLEPTIKA

Typische Neuroleptika/Antipsychotika

HAL Haloperidol (z.B. Haldol Janssen)
 BEN Benperidol (z.B. Glianimon)
 PER Perazin (z.B. Taxilan)
 FLU Flupenthixol (z.B. Fluanxol)
 FLS Fluspirilen (z.B. Imap)
 PIM Pimozid (z.B. Orap)
 ZUC Zuclopenthixol (z.B. Ciatyl)

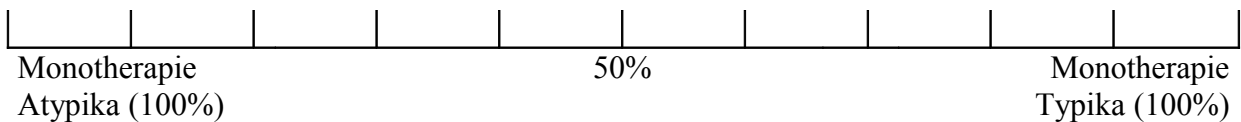
Atypische Antipsychotika

AMI Amisulprid (Solian)
 CLO Clozapin (z.B. Leponex)
 OLA Olanzapin (Zyprexa)
 QUE Quetiapin (Seroquel)
 RIS Risperidon (Risperdal)
 SER Sertindol (z.B. Serdolect)
 ZIP Ziprasidon (Zeldox)
 ARI Aripiprazol (Abilify)

Andere

Andere

1. In der Therapie der schizophrenen Störung mit vorherrschender Positiv-Symptomatik bevorzuge ich generell (Bitte Stellung ankreuzen)



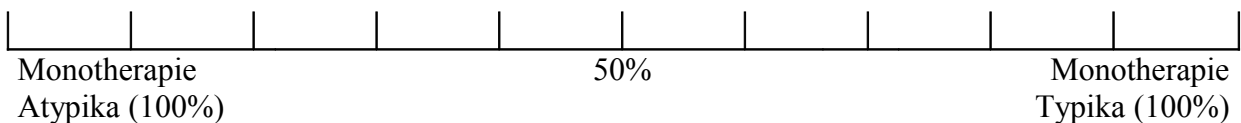
1.a Falls Sie typische Antipsychotika bevorzugen, nennen Sie die von Ihnen bevorzugte Reihenfolge o. g. typischer Antipsychotika

<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>
1.	2.	3.	4.	5.

1.b Falls Sie atypische Antipsychotika bevorzugen, nennen Sie die von Ihnen bevorzugte Reihenfolge o.g. atypischer Antipsychotika

<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>
1.	2.	3.	4.	5.

2. In der Therapie der schizophrenen Störung mit vorherrschender Negativ-Symptomatik bevorzuge ich generell (Bitte Stellung ankreuzen)



2.a Falls Sie typische Antipsychotika bevorzugen, nennen Sie die von Ihnen bevorzugte Reihenfolge o. g. typischer Antipsychotika

--	--	--	--	--

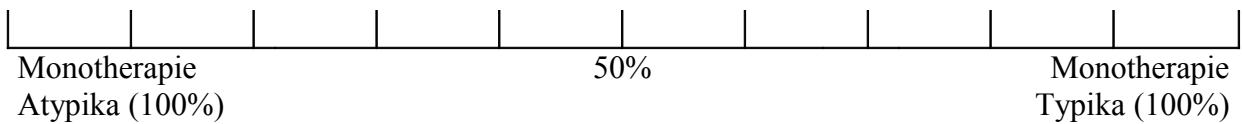
1. 2. 3. 4. 5.

2.b Falls Sie atypische Antipsychotika bevorzugen, nennen Sie die von Ihnen bevorzugte Reihenfolge o.g. atypischer Antipsychotika

--	--	--	--	--

1. 2. 3. 4. 5.

3. Im Fall von Therapieresistenz bevorzuge ich generell (Bitte Stellung ankreuzen)



3.a Falls Sie typische Antipsychotika bevorzugen, nennen Sie die von Ihnen bevorzugte Reihenfolge o. g. typischer Antipsychotika

--	--	--	--	--

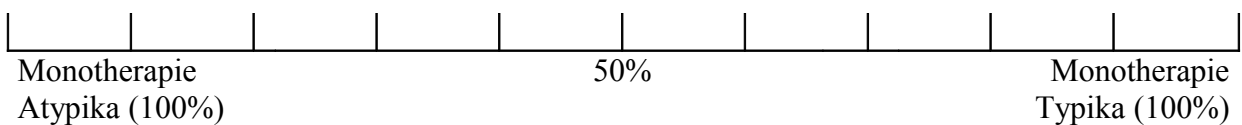
1. 2. 3. 4. 5.

3.b Falls Sie atypische Antipsychotika bevorzugen, nennen Sie die von Ihnen bevorzugte Reihenfolge o.g. atypischer Antipsychotika

--	--	--	--	--

1. 2. 3. 4. 5.

4. In der Therapie der akuten Manie bevorzuge ich generell (Bitte Stellung ankreuzen)



4.a Falls Sie typische Antipsychotika bevorzugen, nennen Sie die von Ihnen bevorzugte Reihenfolge o. g. typischer Antipsychotika

--	--	--	--	--

1. 2. 3. 4. 5.

4.b Falls Sie atypische Antipsychotika bevorzugen, nennen Sie die von Ihnen bevorzugte Reihenfolge o.g. atypischer Antipsychotika

--	--	--	--	--

1. 2. 3. 4. 5.

5.a Welche der o. g. typischen Antipsychotika bevorzugen Sie in der Behandlung von

	1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl
a) älteren Patienten			
b) jüngeren Patienten			
c) Frauen			
d) Männern			
e) Erstmanifestationen			
f) Mehrfachmanifestationen			

5.b Welche der o. g. atypischen Antipsychotika bevorzugen Sie in der Behandlung von

	1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl
a) älteren Patienten			
b) jüngeren Patienten			
c) Frauen			
d) Männern			
e) Erstmanifestationen			
f) Mehrfachmanifestationen			

6.a Die von mir verordnete Dosis für typische Antipsychotika

	liegt meist von minimal mg	bis maximal mg	liegt durchschnittlich meist bei mg
HAL			
BEN			
PER			
FLU			
FLS			
PIM			
ZUC			

6.b Die von mir verordnete Dosis für atypische Antipsychotika

	liegt meist von minimal mg	bis maximal mg	liegt durchschnittlich meist bei mg
AMI			
CLO			
OLA			
QUE			
RIS			
SER			
ZIP			
ARI			

**7. In der Auswahl des Antipsychotikums orientiere ich mich am
(sehr wichtig (+++), wichtig (++) , weniger wichtig (+), gar nicht wichtig (-))**

Wirkprofil

Nebenwirkungsprofil

Kosten

Patientenwunsch

**8. Für die Dosisentscheidung sind für mich
(sehr wichtig (+++), wichtig (++) , weniger wichtig (+), gar nicht wichtig (-))**

Angaben des Herstellers

Klinische Effekte

Nebenwirkungen

Blutspiegel

9. Bei mangelnder klinischer Wirksamkeit stelle ich am ehesten um von

HAL	auf	_____	AMI	auf	_____
BEN	auf	_____	CLO	auf	_____
PER	auf	_____	OLA	auf	_____
FLU	auf	_____	QUE	auf	_____
FLS	auf	_____	RIS	auf	_____
PIM	auf	_____	SER	auf	_____
ZUC	auf	_____	ZIP	auf	_____
Andere...auf		_____	ARI	auf	_____

10. Auf das Eintreffen der klinischen Effekte warte ich bis zu

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 2 Wochen | <input type="checkbox"/> 8 Wochen |
| <input type="checkbox"/> 4 Wochen | <input type="checkbox"/> 12 Wochen |
| <input type="checkbox"/> 6 Wochen | <input type="checkbox"/> länger |

**11. Folgende (unerwünschte) Effekte sind mir bei der Anwendung von Antipsychotika
(sehr wichtig (+++), wichtig (++) , weniger wichtig (+), gar nicht wichtig (-))**

Zentralnervöse UAW (z.B. Schwindel, kognitive Störungen, Sedierung, Ataxie)	
Gastrointestinale UAW (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)	
Dermatologische UAW (z.B. Haarausfall, Exanthem)	
Hämatologische UAW (z. B. Leukopenie, Thrombopenie)	
Endokrinologische UAW (z.B. Hyperthyreose)	
Kardiovaskuläre UAW (z.B. Herzrhythmusstörungen, QTc-Verlängerung)	
Gewichtszunahme	

12. In welchen zeitlichen Abständen führen Sie in der Akutanwendung von atypischen Antipsychotika folgende Routineuntersuchungen durch?

	EKG	EEG	Labor
wöchentlich			
monatlich			
vierteljährlich			
halbjährlich oder länger			

13. In welchen zeitlichen Abständen führen Sie in der Dauer/Langzeitbehandlung von atypischen Antipsychotika folgende Routineuntersuchungen durch?

	EKG	EEG	Labor
monatlich			
zweimonatlich			
vierteljährlich			
halbjährlich oder länger			

14. Wie häufig kombinieren Sie in der Behandlung einer schizophrenen Störung

Atypikum und Typikum	_____ %
mehrere Atypika	_____ %
niedrig- und hochpotente Typika	_____ %
Andere:	_____

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dr. Thomas Nögel

Wohnort: Schulstraße 14, 91099 Poxdorf

Geboren: 13.10.1973 in Forchheim / Oberfranken

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung

1980 – 1984: Grundschule in Poxdorf / Landkreis Forchheim

1984 – 1993: Ehrenbürg-Gymnasium in Forchheim / Oberfranken

1993: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1993 – 1994: Zivildienst in Universitätsklinik Erlangen

Studium

1995 – 2000: Studium der Medizin an der Universität Erlangen

2000 – 2001: Studium der Medizin an der Universität Regensburg

2001: Abschluss des Studiums der Medizin an der Universität Regensburg

2001 – 2005: Studium der Zahnheilkunde an der Universität Regensburg

2005: Abschluss des Studiums der Zahnheilkunde an der Universität Regensburg

2008: Promotion zum Doktor der Medizin an der Universität Regensburg

Berufliche Tätigkeit:

2005 – 2009: Assistenzarzt in der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
in Bamberg