

# MODERNE THERAPIE DER SCHIZOPHRENIE

- die Anpassungen der Behandlungsschwerpunkte im Verlauf

PD Dr. med. Michael Colla

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik  
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

# disclosure (2010 – 2022)

## Vortragsveranstaltungen

Lilly, Shire, Novartis, Sunovion,  
Recordati, Janssen, Schwabe,  
Sandoz, **Lundbeck**

## Aktienbesitz Pharmaindustrie

nicht vorhanden

## Drittmittel Öffentliche Hand

Europäische Union  
BMBF /DFG (D)  
Bundwirtschaftsministerium (D)

## Drittmittel Industrie

Lilly, Novartis, Janssen,  
Mercedes-Benz, Ketabon (HMNC)

# AUSGANGSLAGE

Vor weniger als 100 Jahren  
bestand die typische Therapie  
der Schizophrenie aus  
**Heimunterbringung** und  
**unterstützende Pflege** mit  
**minimaler Kontrolle** der  
**psychotischen Symptome**



# AUSGANGSLAGE

## 50-er Jahre:

(z.B. Chlorpromazin & Haloperidol)  
Reduktion psychotischer Symptome  
umfassende De-Institutionalisierung

## Im weiteren Verlauf:

Eingeschränkte Behandlungsadhärenz  
“revolving door“ Phänomen



# AUSGANGSLAGE

## Psychopharmakologie (klassische Antipsychotika)

Antagonismus dopaminerger (D2) Rezeptoren

mesolimbische Strukturen

mesokortikale Strukturen

tuberoinfundibuläre Strukturen

nigrostriatale Strukturen

klinischer Verlauf:

Bradyphrenie - Kognition

NIDS (neuroleptic-induced deficit syndrome) – Antrieb

Extrapyramidale Symptome - Motorik

Hyperprolactinämie - Endokrinologie



# Patient - Persönliche Ziele

. Patienten mit Schizophrenie haben persönliche Ziele



# Arzt - Behandlungsziele

## Response

Viele Symptome bleiben

**Reduktion der Symptome**  
(PANSS score  $\geq 50\%$ ;  $\geq 25\%$ )

## Remission

Einige Symptome können fortbestehen

**Definition gemäss PANSS**  
(8 spezifische Elemente leicht  
vorhanden oder besser)

## Volle Funktionswiederherstellung

Die Symptome sind im Wesentlichen nicht  
vorhanden;  
Der Patient kehrt in den prä-morbiden  
Funktionsstatus zurück

Direkte Befragung kombiniert mit einem  
klinischen Eindruck zur Beurteilung der  
**patientenspezifischen  
Funktionsfähigkeit und  
Lebensqualität**

# Behandlung und Behandlungssetting

- Welche Aspekte der (Langzeit-)Behandlung dürfen bei der Akuttherapie nicht vergessen werden?
- Worauf ist bei der Entlassung zu achten?
- Inwiefern kann und muss im ambulanten Bereich die in der Klinik aufgesetzte Therapie optimiert werden?
- Was sind Setting-übergreifend die wichtigsten Ziele, die es zu verfolgen gilt?
- Welche Rolle spielt darin eine wirksame, wenig nebenwirkungsbelastende Therapie ?

# AUSGANGSLAGE

## Psychopharmakologie (atypische Antipsychotika)

D2-/5-HT<sub>2</sub> – Blockade

Präferentiell mesolimbische D2-Blockade

D1 / D4 – Blockade

DA-Autorezeptor-Antagonismus

### klinischer Verlauf:

Positive affektive Modulation

Verbesserung Negativsymptomatik

Moderate extrapyramidale Symptome

Deutliche metabolische Effekte



# AUSGANGSLAGE

## CATIE – Studie (NIMH, USA)

Vier oral verabreichte SGA-Wirkstoffe  
(Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und  
Ziprasidon) wurden mit einem oral verabreichten  
FGA-Wirkstoff (Perphenazin (vgl. Haloperidol))  
verglichen. Es zeigte sich, dass es **keinen  
Unterschied zwischen den beiden  
Generationen hinsichtlich der klinischen  
Wirksamkeit** gab.



# AUSGANGSLAGE

## CATIE – Studie (NIMH, USA)

Vier oral verabreichte SGA-Wirkstoffe (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon) wurden mit einem oral verabreichten FGA-Wirkstoff (Perphenazin (vgl. Haloperidol)) verglichen. Es zeigte sich, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Generationen hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit gab.



**Wirksamkeit = definiert als  
Abbruch der Behandlung**

# AUSGANGSLAGE

## CATIE – Studie (NIMH, USA)

- Therapieziel ist nicht die Haltequote
- Therapieziel ist vielmehr Besserung der LQ neben adäquater Symptomreduktion
- Mangelnde Praxisrelevanz des Hauptkriteriums
- Evidenzen sprechen für eine erhöhte Effektivität von Atypika im Hinblick auf alltagsrelevante Funktionen
- Keinen Anlass, die Priorisierung der Atypika zu modifizieren



# Antipsychotika 2.0

## CATIE – Studie (NIMH, USA)

- Therapieziel ist nicht die Haltequote
- Therapieziel ist vielmehr Besserung der LQ neben adäquater Symptomreduktion
- Mangelnde Praxisrelevanz des Hauptkriteriums
- Evidenzen sprechen für eine erhöhte Effektivität von Atypika im Hinblick auf alltagsrelevante Funktionen
- Keinen Anlass, die Priorisierung der Atypika zu modifizieren
- **Suche nach neuen und besseren Antipsychotika ist notwendig**



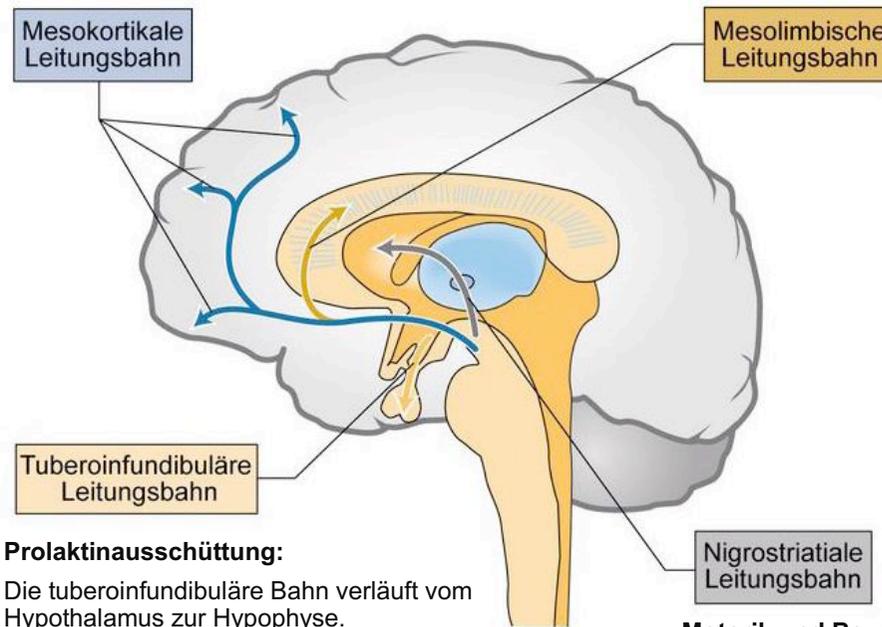
# Neurofunktionelle Hypothese der Schizophrenie

## Kognition und Motivation:

Die mesokortikale Bahn verläuft vom Mittelhirn zum frontalen Kortex.

## Gedächtnis und Emotionen:

Die mesolimbische Bahn verläuft vom Mittelhirn zum limbischen System.



## Prolaktinausschüttung:

Die tuberoinfundibuläre Bahn verläuft vom Hypothalamus zur Hypophyse.

## Motorik und Bewegungen:

Die nigrostriatale Bahn verläuft von der Substantia nigra zu den Basalganglien.

... aber welche  
Anforderungen muss ein  
besseres Antipsychotika  
denn erfüllen ... ?

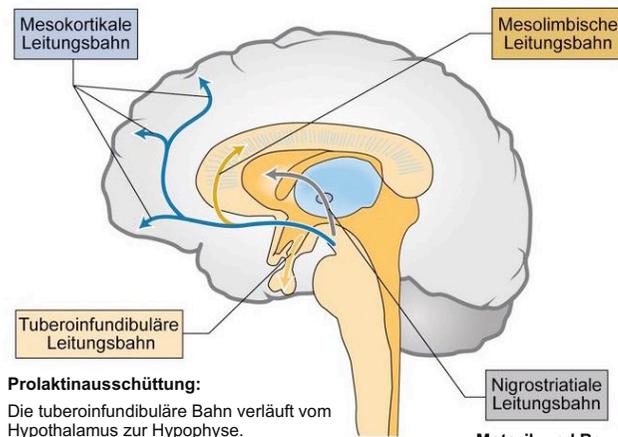
# Neurofunktionelle Hypothese der Schizophrenie

## Kognition und Motivation:

Die mesokortikale Bahn verläuft vom Mittelhirn zum frontalen Kortex.

## Gedächtnis und Emotionen:

Die mesolimbische Bahn verläuft vom Mittelhirn zum limbischen System.



## Prolaktinausschüttung:

Die tuberoinfundibuläre Bahn verläuft vom Hypothalamus zur Hypophyse.

## Nigrostriatale Leitungsbahn

## Motorik und Bewegungen:

Die nigrostriatale Bahn verläuft von der Substantia nigra zu den Basalganglien.

Dopaminerge Bahnen	Dopamintransmission in der Schizophrenie	Effekt von D2 Antagonisten
Mesolimbische Leitungsbahn	↗	Positivsymptome ✓
Mesokortikale Leitungsbahn	↘	Negativsymptome, Kognition
Nigrostriatale Projektion	✓	EPS
Tuberoinfundibuläre Projektion	✓	Prolaktinerhöhung

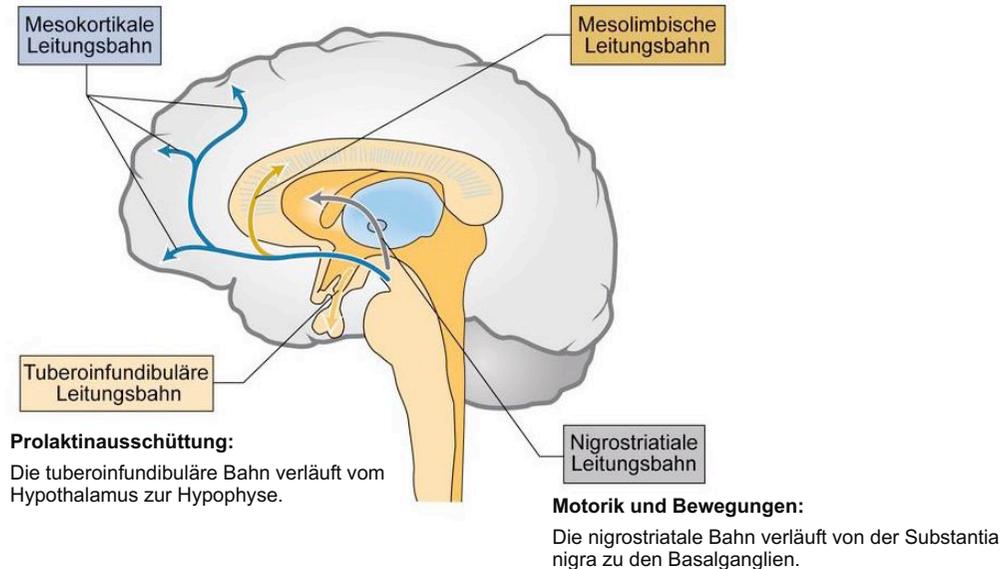
# Neurofunktionelle Hypothese der Schizophrenie

## Kognition und Motivation:

Die mesokortikale Bahn verläuft vom Mittelhirn zum frontalen Kortex.

## Gedächtnis und Emotionen:

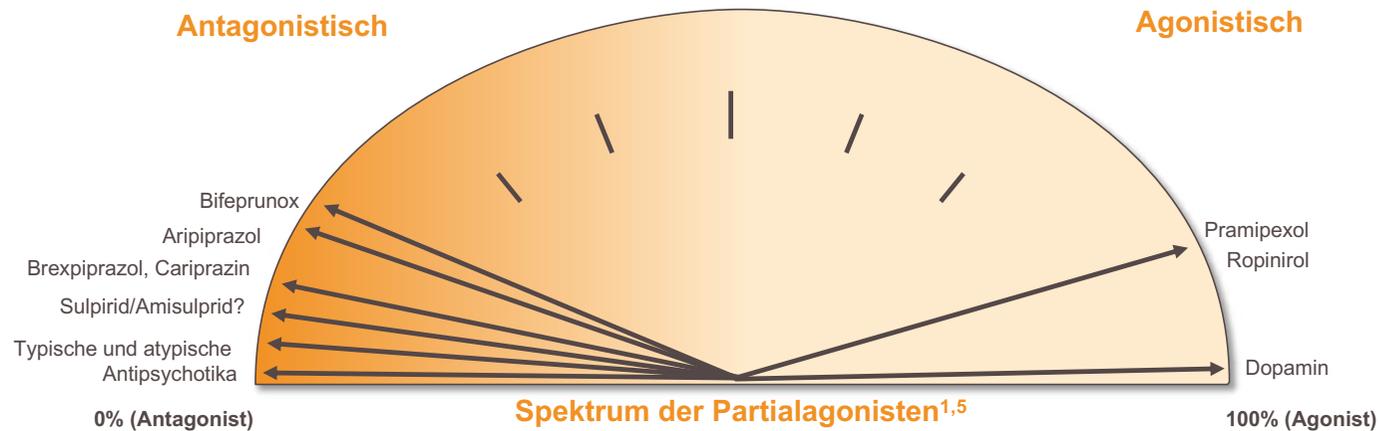
Die mesolimbische Bahn verläuft vom Mittelhirn zum limbischen System.



ABC (Partialagonisten) = balancierte Beeinflussung  
der dopaminergen Transmission

# Neurofunktionelle Hypothese der Schizophrenie

## Intrinsische Aktivität als Schlüsselfaktor für Partialagonismus



**Vollständiger Antagonist:**

- 😊 Wirksamkeit auf positive Symptome<sup>1</sup>
- 😞 Geringes subjektives Wohlbefinden<sup>2</sup>
- 😞 Risiko kognitiver Einschränkungen<sup>3</sup>
- 😞 Risiko für EPS und Prolaktinanstieg<sup>1</sup>

**Partialagonist:**

- 😊 Wirksamkeit auf positive Symptome<sup>1</sup>
- 😊 Positiver Effekt auf Lebensqualität<sup>4</sup>
- 😊 Geringeres Risiko für EPS und Prolaktinanstieg<sup>1</sup>

**Vollständiger Agonist:**

- 😞 Keine Wirksamkeit auf positive Symptome<sup>1</sup>
- 😞 Übelkeit<sup>1</sup>
- 😊 Kein EPS<sup>1</sup>

EPS: Extrapyramidales Syndrom.

Schema zur Veranschaulichung; in der Literatur können andere relative Positionen der Substanzen auf dem Spektrum angegeben sein

1. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. 4th edition, 2013, Cambridge University Press; 2. Mizrahi R et al. Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. The Am J Psychiatry 2007 April;164(4):630-637; 3. Sakurai H et al. Dopamine D2 Receptor Occupancy and Cognition in Schizophrenia: Analysis of the CATIE Data. Schizophr Bull. 2013 May; 39(3): 564-574; 4. Naber D et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. 2015 Oct;168(1-2):498-504; 5. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. CNS Spectr. 2016 Feb;21(1):1-6

# Psychopharmaka – warum partielle Agonisten

Typische Antipsychotika helfen bei psychotischer Symptomatik und sind wirksam bei der Vorbeugung ihres Wiederauftretens.

Sie sind bei bis zu 40 % der Patienten mit Schizophrenie unwirksam, wirken nicht gegen die Negativsymptome und kognitiven Defizite der Schizophrenie und sind mit einer erheblichen Belastung durch extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS) verbunden.



“McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH: Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. Can J Psychiatry 46(3):273–281, 2001 11320682”

# Psychopharmaka – warum partielle Agonisten

Die atypischen Antipsychotika sind teilweise sowohl gegen Negativ- als auch gegen Positivsymptome wirksam und sind im Vergleich zu den konventionellen Antipsychotika mit weniger EPS verbunden.

Dennoch sind einzelne atypische Wirkstoffe mit Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und anderen Stoffwechselanomalien, Hyperprolaktinämie, QTc-Verlängerung und Veränderungen der Glukose- und Lipidspiegel

**verbunden**



“McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH: Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. Can J Psychiatry 46(3):273–281, 2001 11320682”

# Psychopharmaka – warum partielle Agonisten

Die Entwicklung war hypothesengeleitet,  
Schizophrenie = biphasische Störung der  
dopaminergen Strukturen

- Unteraktivität des mesokortikalen Systems
- Überaktivität der mesolimbischen Strukturen
- Modulation der Aktivität der dopaminergen Bahnen durch serotonerge Neuronen. Im Striatum hemmt die Freisetzung von Serotonin die Dopaminausschüttung, während es im frontalen Kortex eine modulierende Wirkung auf Pyramidalneuronen hat



## Klinische Anmerkung

effektiv in der Wirkung  
anspruchsvoll in der Anwendung

“gemeinsam statt einsam”



# Psychopharmaka – «Ari und Brex»

Brexpiprazol ist wie Aripiprazol ein multifunktionseller  
Dopaminwirkstoff.

Beide haben einen partiellen Agonismus von  
Dopamin- und Serotoninrezeptoren als  
Wirkmechanismus

Beide sind auch als "atypische Antipsychotika" und  
als "ergänzende Antidepressiva" bekannt.

Cave: weder Aripiprazol noch Brexpiprazol sind in  
der Schweiz als Antidepressiva zugelassen



# Psychopharmaka – «Ari und Brex»

Brexpiprazol hat eine geringere intrinsische Aktivität (d. h., es ist weniger ein Agonist und mehr ein Antagonist) an D2-Rezeptoren als Aripiprazol.

Daneben wirkt Brexpiprazol stärker an 5HT<sub>2A</sub>-, 5HT<sub>1A</sub>- und Alpha-1B-Rezeptoren als Aripiprazol.

Die klinische Differenzierung scheint hauptsächlich in einer besseren Verträglichkeit von Brexpiprazol bei vergleichbarer Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe zu liegen



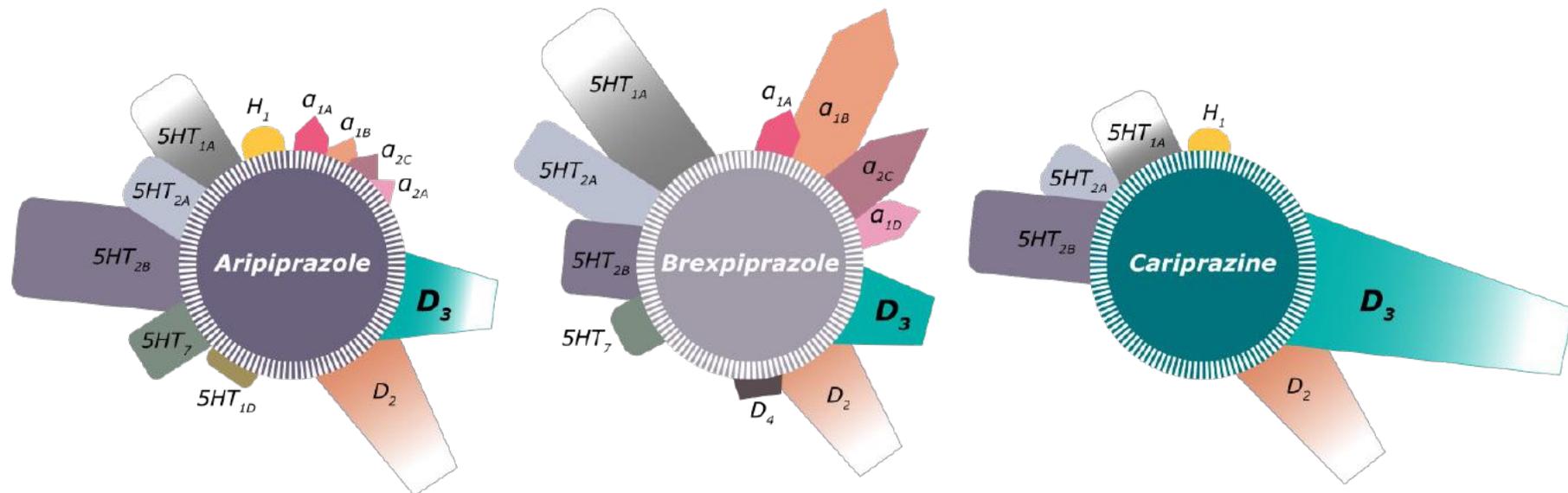
# Schizophrenie – affektives Cluster

Depressivität  
Ängstlichkeit  
Parathymie  
Ambivalenz  
Affektarmut  
Affektstarre  
Innere Unruhe  
Hypochondrie



Cave: weder Aripiprazol noch Brexpiprazol sind in der  
Schweiz als Antidepressiva zugelassen

# Schizophrenie – Cariprazin



# Schizophrenie – Cariprazin

## Aripiprazole

### **In vitro Human Receptor Binding**

D2 0.9 nM

D3 1.6 nM

### **In vivo Binding in Rat**

(ED<sub>50</sub> dose in mg/kg):

striatum (D<sub>2</sub>): 5.9

CB L9,10 (D<sub>3</sub>): >30

### **Human (schiz) PET**

(10 & 30 mg for 14 days)

D2 occupancy : 85-93%

(2 & 4 mg/d for 14 days)

D2 occupancy: 62-67%

**D3 occupancy: 2-7%**

## Brexpiprazole

### **In vitro Human Receptor Binding**

D2 0.3 nM

D3 1.1 nM

### **In vivo Binding in Rat**

(ED<sub>50</sub> dose in mg/kg):

striatum (D<sub>2</sub>): 2.5

CB L9,10 (D<sub>3</sub>): no data

### **Human (schiz) PET**

(4 mg/d for 10 days)

D2 occupancy: 59-67%

**D3 occupancy: 13-31%**

## Cariprazine

### **In vitro Human Receptor Binding**

D2 0.5 nM

**D3 0.1 nM**

### **In vivo Binding in Rat**

(ED<sub>50</sub> dose in mg/kg):

striatum (D<sub>2</sub>): 0.23

CB L9,10 (D<sub>3</sub>): 0.43

### **Human (schiz) PET**

(1 & 3 mg/d for 14 days)

D2 occupancy: 45 & 79%

**D3 occupancy: 76 & 92%**

# Schizophrenie – Zwischenfazit

**Aripiprazol** ist innerhalb der  
Partialagonisten die  
**aktivierendste** Substanz

Stichwort: Dopamin & Pacing



# Schizophrenie – Zwischenfazit

**Cariprazin** ist innerhalb der  
Partialagonisten die(wahrscheinlich)  
**pro-kognitivste** Substanz

Stichwort: D3-Rezeptor-Profil



# Schizophrenie – Zwischenfazit

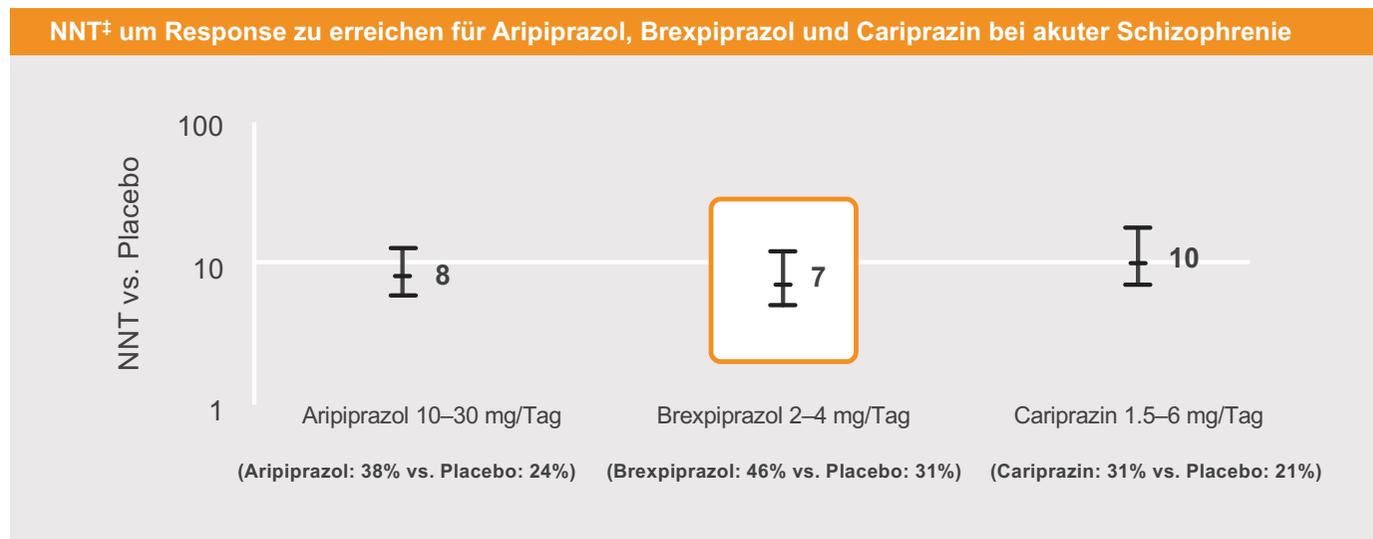
**Brexpiprazol** ist innerhalb  
der Partialagonisten die  
**balancierteste** Substanz

Stichwort:  
Dopamin / Serotonin-Profil



# Schizophrenie – Wirksamkeit der Substanzen

## Number-Needed-to-Treat (NNT) für Aripiprazol, Brexpiprazol und Cariprazin



Für Aripiprazol und Brexpiprazol war Response bei Patienten mit akuter Schizophrenie definiert als  $\geq 30\%$  Reduktion des PANSS-Gesamtscores gegenüber Baseline oder ein CGI-I-Score von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert), für Cariprazin als  $\geq 30\%$  Reduktion des PANSS-Gesamtscores gegenüber Baseline.

## Analyse der Agitation/Hostilität: Ergebnisse und Analysen

### Post-hoc-Bewertung der Agitation

- Die Agitation wurde anhand der Erregungskomponente (EC) vom PANSS bewertet und beinhaltet folgenden Items: Agitation, Hostilität, Anspannung, Unkooperativität und schlechte Impulskontrolle
- Die PANSS-EC wird mit 5 (keine Erregung) bis 35 (extreme Erregung) bewertet.

### Post-hoc-Bewertung der Hostilität

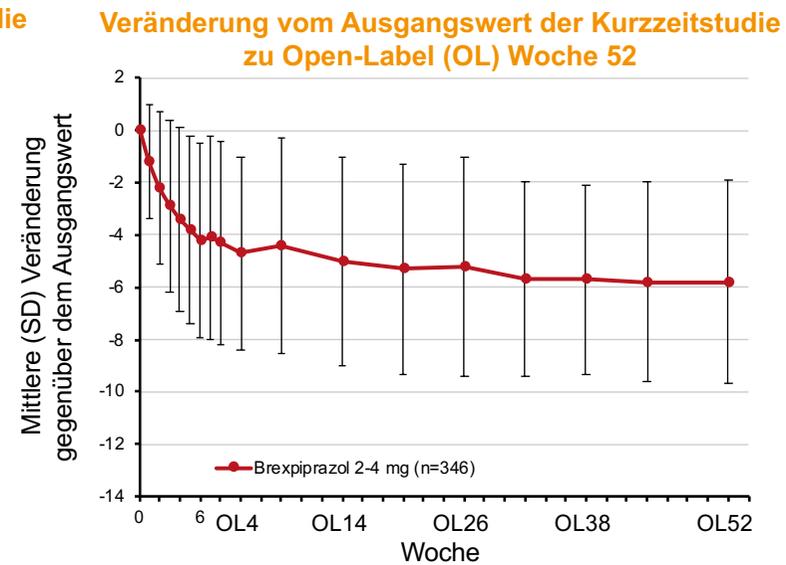
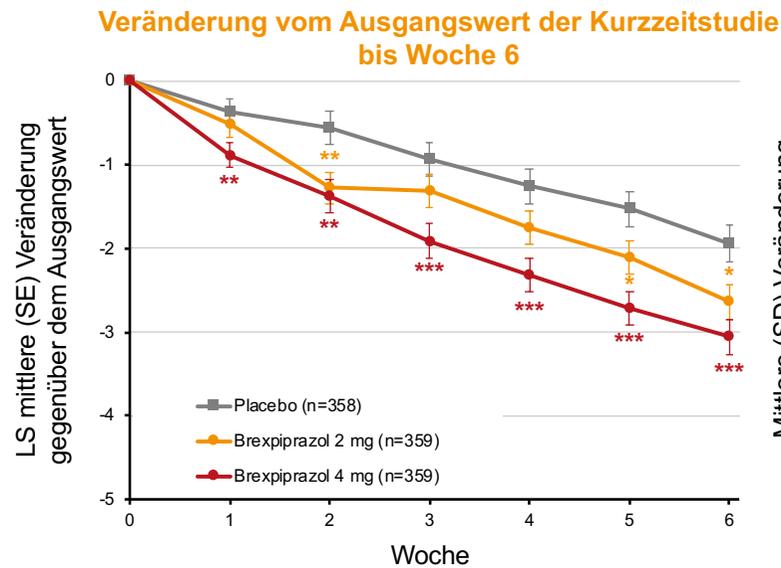
- Hostilität wurde mit dem PANSS-Item Hostilität (P7) bewertet, das definiert ist als "verbale und nonverbale Äusserungen von Wut und Ärger, einschliesslich Sarkasmus, passiv-aggressives Verhalten, Beschimpfungen und Aggressivität".
- Wie bei allen PANSS-Items wird auch P7 auf einer Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem) bewertet.

### Datenanalysen

- Kurzfristige Veränderungen der PANSS-EC- und P7-Scores wurden mit Hilfe der MMRM ermittelt, und langfristige Veränderungen wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst

# Psychopharmaka – Sozialität & Brexpiprazol

## Analyse der Agitiertheit/Hostilität: Veränderung des PANSS-EC-Scores - Gesamtpopulation



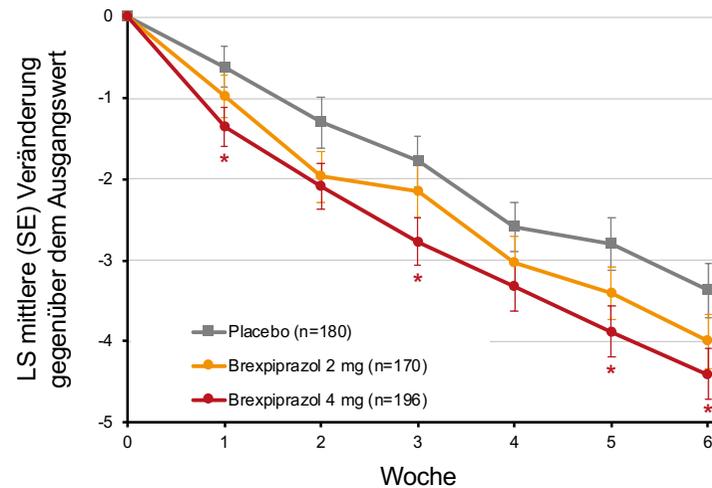
\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 gegenüber Placebo; Kurzzeitdaten, MMRM; Langzeitdaten, beobachtete Fälle

Mittlerer Ausgangswert der PANSS-EC: Kurzzeit-Placebo, 12,6; Kurzzeit-2 mg, 12,8; Kurzzeit-4 mg, 12,9; Langzeit-Brexpiprazol, 12,7

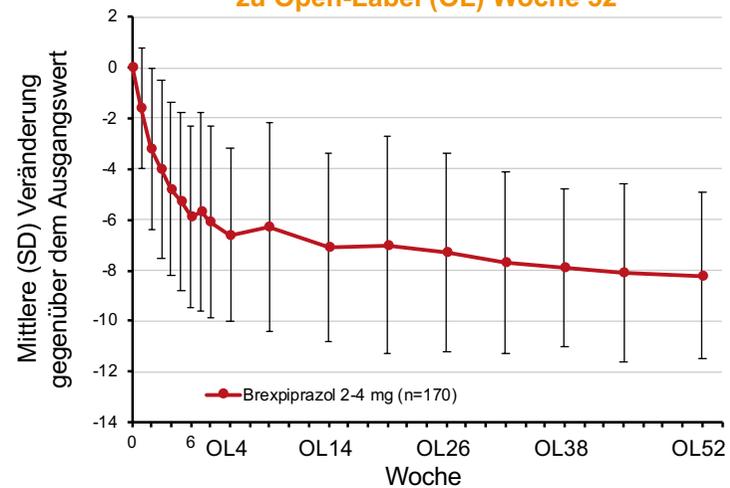
# Psychopharmaka – Sozialität & Brexpiprazol

## Analyse der Agitiertheit/Hostilität: Veränderung des PANSS-EC-Scores – Patienten mit Hostilität bei Studienbeginn

Veränderung vom Ausgangswert der Kurzzeitstudie bis Woche 6



Veränderung vom Ausgangswert der Kurzzeitstudie zu Open-Label (OL) Woche 52



Grundlegende Feindseligkeit definiert als ein P7-Wert  $\geq 3$

\* $p < 0,05$  gegenüber Placebo; Kurzzeitdaten, MMRM; Langzeitdaten, beobachtete Fälle

Mittlerer Ausgangswert der PANSS-EC: Kurzzeit-Placebo, 15,3; Kurzzeit-2 mg, 15,4; Kurzzeit-4 mg, 15,0; Langzeit-Brexpiprazol, 15,1

# Psychopharmaka – Nebenwirkungen

Adverse effect	Aripiprazole	Brexpiprazole	Cariprazine
Akathisia	Low, lower than cariprazine, higher than brexpiprazole	Very low, lower than aripiprazole and cariprazine	Low, higher than aripiprazole and brexpiprazole (moderate with > 6 mg)
EPS	Low	Low	Low, higher than aripiprazole and brexpiprazole, (moderate with > 6 mg)
Anxiety	Low	Very low	Very low
Sedation	Low	Low	Low
Weight gain	Low	Moderate	Low
Metabolic effects	Low	Low	Low
Hyperprolactinaemia	Very low, may lower prolactin	Low	Very low, may lower prolactin
Nausea/vomiting	Low	Very low	Low
Insomnia	Low	Very low	Very low
Compulsive behaviours	Some risk of unknown degree	No reports	No reports
QTc prolongation	Low	Low	Low
Postural hypotension	Low	Low	Low

# Psychopharmaka – Nebenwirkungen

Adverse effect	Aripiprazole	Brexiprazole	Cariprazine
Akathisia	Low, lower than cariprazine, higher than brexpiprazole	Very low, lower than aripiprazole and cariprazine	Low, higher than aripiprazole and brexpiprazole (moderate with > 6 mg)
EPS	Low	Low	Low, higher than aripiprazole and brexpiprazole, (moderate with > 6 mg)
Anxiety	Low	Very low	Very low
Sedation	Low	Low	Low
Weight gain	Low	Moderate	Low
Metabolic effects	Low	Low	Low
Hyperprolactinaemia	Very low, may lower prolactin	Low	Very low, may lower prolactin
Nausea/vomiting	Low	Very low	Low
Insomnia	Low	Very low	Very low
Compulsive behaviours	Some risk of unknown degree	No reports	No reports
QTc prolongation	Low	Low	Low
Postural hypotension	Low	Low	Low

# Psychopharmaka – Nebenwirkungen

Adverse effect	Aripiprazole	Brexpiprazole	Cariprazine
Akathisia	Low, lower than cariprazine, higher than brexpiprazole	Very low, lower than aripiprazole and cariprazine	Low, higher than aripiprazole and brexpiprazole (moderate with > 6 mg)
EPS	Low	Low	Low, higher than aripiprazole and brexpiprazole, (moder-
<p>... im Vergleich zu allen anderen Substanzengruppen minim</p>			
Anxiety	Low	Very low	Very low
Sedation	Low	Low	Low
Weight gain	Low	Moderate	Low
Metabolic effects	Low	Low	Low
Hyperprolactinaemia	Very low, may lower prolactin	Low	Very low, may lower prolactin
Nausea/vomiting	Low	Very low	Low
Insomnia	Low	Very low	Very low
Compulsive behaviours	Some risk of unknown degree	No reports	No reports
QTc prolongation	Low	Low	Low
Postural hypotension	Low	Low	Low

# Psychopharmaka und Behandlungssetting

- Welche Aspekte der (Langzeit-)Behandlung dürfen bei der Akuttherapie nicht vergessen werden?
- Worauf ist bei der Entlassung zu achten?
- Inwiefern kann und muss im ambulanten Bereich die in der Klinik aufgesetzte Therapie optimiert werden?
- Was sind Setting-übergreifend die wichtigsten Ziele, die es zu verfolgen gilt?
- Welche Rolle spielt darin eine wirksame, wenig Nebenwirkungsbelastende Therapie ?

# Psychopharmaka und Behandlungssetting

- Welche Aspekte der (Langzeit-)Behandlung dürfen bei der Akuttherapie nicht vergessen werden? > das überhaupt zwischen Akut und Langzeit-Therapie unterschieden wird:  
**Stichwort: bedarfsgeleitete Therapie**
- Worauf ist bei der Entlassung zu achten?
- Inwiefern kann und muss im ambulanten Bereich die in der Klinik aufgesetzte Therapie optimiert werden?
- Was sind Setting-übergreifend die wichtigsten Ziele, die es zu verfolgen gilt?
- Welche Rolle spielt darin eine wirksame, wenig nebenwirkungsbelastende Therapie ?

# Psychopharmaka und Behandlungssetting

- Welche Aspekte der (Langzeit-)Behandlung dürfen bei der Akuttherapie nicht vergessen werden?
- Worauf ist bei der Entlassung zu achten? > **das der Kontakt zum ambulanten Kollegen besteht und wir ihm eine Einschätzung mitgeben (Klinik und Pharmaka)**
- Inwiefern kann und muss im ambulanten Bereich die in der Klinik aufgesetzte Therapie optimiert werden?
- Was sind Setting-übergreifend die wichtigsten Ziele, die es zu verfolgen gilt?
- Welche Rolle spielt darin eine wirksame, wenig nebenwirkungsbelastende Therapie ?

# Psychopharmaka und Behandlungssetting

- Welche Aspekte der (Langzeit-)Behandlung dürfen bei der Akuttherapie nicht vergessen werden?
- Worauf ist bei der Entlassung zu achten?
- Inwiefern kann und muss im ambulanten Bereich die in der Klinik aufgesetzte Therapie optimiert werden? > **Aktive Anpassung (Dosierung, Schlaf, Affekt, Antrieb)**
- Was sind Setting-übergreifend die wichtigsten Ziele, die es zu verfolgen gilt?
- Welche Rolle spielt darin eine wirksame, wenig nebenwirkungsbelastende Therapie ?

# Psychopharmaka und Behandlungssetting

- Welche Aspekte der (Langzeit-)Behandlung dürfen bei der Akuttherapie nicht vergessen werden?
- Worauf ist bei der Entlassung zu achten?
- Inwiefern kann und muss im ambulanten Bereich die in der Klinik aufgesetzte Therapie optimiert werden?
- Was sind Setting-übergreifend die wichtigsten Ziele, die es zu verfolgen gilt?  
> Adhärenz, Negativsymptomatik, **Sozialität** (Einsamkeit, Sozialverhalten)
- Welche Rolle spielt darin eine wirksame, wenig nebenwirkungsbelastende Therapie ?

# Psychopharmaka und Behandlungssetting

- Welche Aspekte der (Langzeit-)Behandlung dürfen bei der Akuttherapie nicht vergessen werden?
- Worauf ist bei der Entlassung zu achten?
- Inwiefern kann und muss im ambulanten Bereich die in der Klinik aufgesetzte Therapie optimiert werden?
- Was sind Setting-übergreifend die wichtigsten Ziele, die es zu verfolgen gilt?
- Welche Rolle spielt darin eine wirksame, wenig nebenwirkungsbelastende Therapie ?  
> in Kombination mit einem aktiven Behandlungsmanagement eine fundamentale Rolle

# Literatur\*

- Henry A. Nasrallah, Rajiv Tandon: Classic Antipsychotic Medications in Alan F. Schatzberg and Charles B. Nemeroff (Eds.) The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology. Fifth Edition (2017). Washington DC, USA: The American Psychiatric Association Publishing
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; 353(12):1209–1223
- Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieber-man JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25: 201–222
- Jürgen Fritze, Josef B. Aldenhoff, Frank Bergmann, Wolfgang Maier, Hans-Jürgen Möller: CATIE: Die Auswahl von Antipsychotika bei Schizophrenie; *psychoneuro* 2005; 31 (10): 523–525
- Correll CU, et al. Quantifying Clinical Relevance in the Treatment of Schizophrenia *Clin Ther.* 2011;33(12):B16–B39;
- Zipursky RB et al. The Myth of Schizophrenia as a Progressive Brain Disease. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1363-72
- Bridges J. et al. Quantifying the treatment goals of people recently diagnosed with schizophrenia using best–worst scaling. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:63-70
- Med-IQ. Goal-setting worksheet for patients with schizophrenia, 2014. available at: <http://www.med-iq.com/files/noncme/material/pdfs/GoalSetting1.pdf>. Accessed August 2021
- Solmi et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13:757-777
- Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*; 4th Edition. New York, NY; Cambridge University Press 2013.
- Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th edition, 2013, Cambridge University Press.
- Mizrabi R et al. Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. *The Am J Psychiatry.* 2007 April;164(4):630-637;
- Sakurai H et al. Dopamine D2 Receptor Occupancy and Cognition in Schizophrenia: Analysis of the CATIE Data. *Schizophr Bull.* 2013 May; 39(3): 564–574;
- Naber D et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015 Oct;168(1-2):498-504;
- Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr.* 2016 Feb;21(1):1-6
- McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH: Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry.* 2001; 46(3):273–281
- R. Gonzalez, M.T. Strassnig: Aripiprazole and Brexpiprazole in Alan F. Schatzberg and Charles B. Nemeroff (Eds.) The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fifth Edition (2017). Washington DC, USA: The American Psychiatric Association Publishing.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry.*1991; 148(11):1474–1486
- Stephen M. Stahl: Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectrums.* 2016; 21, 1–6.
- Stephen M. Stahl: *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application: Antipsychotic agents*, Fourth Edition, 2013, Cambridge University Press
- Girgis RR et al.: Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11)C-(+)-PHNO, *Psychopharmacology (Berl).* 2016 Oct;233(19-20):3503-12
- Citrome L, Ouyang J, Shi L, et al. Effect of Brexpiprazole on Agitation and Hostility in Patients with Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39 (6): 597-603
- Keks, N., Hope, J., Schwartz, D. et al.: et al. Comparative Tolerability of Dopamine D2/3 Receptor Partial Agonists for Schizophrenia. *CNS Drugs.* 2020 May;34(5):473-507
- Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists - aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract* 2015;69:1211-1220

# Kurz-Fachinformation Rexulti®

**Rexulti®** (Brexpiprazol). **I:** Zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten. **D:** Orale Verabreichung. Empfohlene Dosierung von 2-4 mg einmal täglich. Von Tag 1 bis 4, 1 mg einmal täglich. Am Tag 5 wird auf 2 mg titriert, anschliessend am Tag 8 auf 4 mg, je nach klinischem Ansprechen des Patienten. Empfohlene maximale Tagesdosis 4 mg. **KI:** Kinder und Jugendliche <18 Jahre. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe. Enthält Laktose. **VM:** Erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit demenzbedingter Psychose. Ältere Patienten (>65 Jahre). Zerebrovaskuläre Erkrankungen. Suizidalität. Risikofaktoren für venöse Thromboembolien. Malignes neuroleptisches Syndrom. Spätdyskinesien. Hyperglykämie. Diabetes. Gewichtszunahme. Dyslipidämie. Orthostatische Hypotonie und Synkope. Krampfanfälle. Thermoregulation. Dysphagie. Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose. Impulskontrollstörungen (inklusive Spielsucht). Leber- oder/und Nierenfunktionsstörungen. **IA:** Starke CYP2D6 Hemmer. Ketoconazol und andere starke CYP3A4 Hemmer. Rifampicin und andere CYP3A4 Induktoren. Potenzieller Hemmer des BCRP-Efflux-Transporters von BCRP, OATP1B1, MATE1 und MATE2-K. **SS/S:** Nicht empfohlen. **UAW:** *Häufig:* Unruhe, Akathisie, Tremor, Sedierung, Schwindel, Durchfall, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Gewichtszunahme, Erhöhung der Kreatinphosphokinase. **ÜD:** Genaue Überwachung, Magenspülung, emetische Behandlung und elektrokardiographische Überwachung. **P:** Filmtabletten zu 0.5 mg: 7 [B], 1 mg: 10 und 28 [B], 2 mg, 3 mg und 4 mg: 28 [B]. **Kassenzulässig.** Die vollständige Fachinformation ist unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) publiziert. **Lundbeck (Schweiz) AG, Opfikon, [www.lundbeck.ch](http://www.lundbeck.ch)**

30102020FI

CH-REXU-0472 11.2022

# Kurz-Fachinformation Abilify Maintena®

**Abilify Maintena®** (Aripiprazol). **I:** Für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden. **D:** Ausschliesslich intramuskulär (deltoidal oder gluteal) durch eine medizinische Fachperson. Empfohlene Dosierung 400 mg einmal monatlich als Einzelinjektion. Bei Behandlungsbeginn eine Injektion 400 mg Abilify Maintena kombiniert mit oralem Aripiprazol (10 mg oder 20 mg) über 14 aufeinanderfolgende Tage oder zwei separate Injektionen 400 mg Abilify Maintena an zwei unterschiedlichen Stellen in zwei verschiedene Muskeln kombiniert mit einer oralen Aripiprazol-Dosis von 20 mg. Dosisanpassung bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 und aufgrund von Interaktionen (detaillierte Information siehe [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)). Wässrige Suspension zum sofortigen Gebrauch. **KI:** Kinder und Jugendliche <18 Jahre. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen Hilfsstoff. **VM:** Suizidalität. Kardio-/zerebrovaskuläre Erkrankungen. Prädisposition zu Hypotonie. Hypertonie. Risikofaktoren für venöse Thromboembolien. Familienanamnese von QT-Verlängerung. Spätdyskinesien. Malignes neuroleptisches Syndrom. Krampfanfälle. Demenzbedingte Psychosen. Ältere Patienten (>65 Jahre). Sturzneigung. Hyperglykämie. Diabetes mellitus oder Risikofaktoren. Überempfindlichkeitsreaktionen. Gewichtszunahme. Dysphagie. Vorgeschichte von Spielsucht. **IA:** Gemäss Daten von oralem Aripiprazol: Verstärkte Wirkung  $\alpha$ 1-adrenerger Antihypertensiva. Alkohol und zentralwirksame Substanzen. Arzneimittel, die QT-Verlängerung oder Störungen des Elektrolythaushalts verursachen. Starke Inhibitoren von CYP2D6 oder CYP3A4. Induktoren von CYP3A4. SSRIs/SNRIs oder Medikamente, welche die Aripiprazol Konzentrationen erhöhen (Serotoninsyndrom). **SS/S:** Nicht empfohlen. Extrapyramidale und/oder Entzugs-Symptome beim Neugeborenen. **UAW:** *Häufig:* Gewichtszunahme, Akathisie, Schlaflosigkeit, Diabetes mellitus, Gewichtsabnahme, Agitiertheit, Angst, Ruhelosigkeit, extrapyramidale Störung, Tremor, Dyskinesie, Sedierung, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Steifigkeit des Bewegungsapparates, erektile Dysfunktion, Ermüdung, Schmerzen/Induration an der Einstichstelle, erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut. **ÜD:** engmaschige Beobachtung, EKG Monitoring, Symptombehandlung. **P:** Abilify Maintena® Fertigspritze und Rekonstitutions-Set mit Pulver und Lösungsmittel in der Durchstechflasche à 400 mg und 300 mg: 1-Monatspackung [B]. Fertigspritze 300 mg und Rekonstitutions-Set 400 mg zur Zeit nicht im Handel. **Kassenzulässig.** Die vollständige Fachinformation ist unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) publiziert. **Lundbeck (Schweiz) AG, Opfikon, [www.lundbeck.ch](http://www.lundbeck.ch)**  
16062022FI