

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Kombinationstherapie mit Antipsychotika: Wie ist die Evidenz?

Rittmannsberger H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2008; 9 (1), 33-41

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025

1.–4. Juni

HANNOVER

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deiner Dege, Joseph/Karl 70
Bewertung: HFR/Battmann | Stock Adobe

Kombinationstherapie mit Antipsychotika: Wie ist die Evidenz?

H. Rittmannsberger

Kurzfassung: Kombinationstherapien mit Antipsychotika (AP) sind in der klinischen Praxis sehr häufig. Diese Arbeit bietet eine Übersicht rezenter Publikationen und errechnet Mittelwerte, aufgeschlüsselt nach den Regionen Europa, Nordamerika und Asien: Für ambulante Patienten betragen die Raten von AP-Kombinationstherapie 36,5 %, 19,2 % und 21,5 %, für stationäre Patienten 44,2 %, 28,7 % und 51,1 %.

Der häufigen Verwendung von AP-Kombinationstherapie steht gegenüber, dass gängige Behandlungsrichtlinien eine Monotherapie empfehlen und dass die wissenschaftliche Literatur zur Kombinationsbehandlung mit AP spärlich ist. Fallberichte und offene Studien tendieren mehrheitlich dazu, positive Ergebnisse der Kombinationsbehandlung zu berichten. Leider erlaubt aber hier das Design nicht, auf die Wirksamkeit der Kombination zu schließen. Zurzeit gibt es insgesamt nur 5 randomisierte, kontrollierte Studien zu diesem Thema. Alle Studien untersuchten Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf Clozapin, wobei ein zweites AP placebokontrolliert

zugegeben wurde. Zwei Studien fanden die Kombinationstherapie (einmal mit Sulpirid, einmal mit Risperidon) besser als Placebo, drei Studien fanden keinen Vorteil der Kombinationsbehandlung (alle drei mit Risperidon).

Derzeit ist die Evidenz für eine Kombinationsbehandlung mit AP, im Gegensatz zu ihrer häufigen Verwendung, gering. Mögliche sinnvolle Anwendungen von Kombinationsbehandlungen werden diskutiert.

Abstract: Combination Treatment With Antipsychotics – What Is The Evidence?

Combination treatment with antipsychotics (AP) is very common. This paper provides an overview of recent studies and calculates mean values of combination therapy for the regions Europe, North America, and Asia. The mean values of AP combination therapy for outpatients are 36.5 %, 19.2 %, and 21.5 %, respectively, and 44.2 %, 28.7 %, and 51.1 % for inpatients, respectively.

In contrast to the extended use of combination

therapy, treatment guidelines recommend monotherapy and the scientific literature dealing with combination therapy is scarce. There is a modest number of case reports and open studies which generally tend to report favorable outcomes of combination therapy. Unfortunately, this design does not allow to infer on the efficacy of the drug combination. Until now there are only five randomized controlled trials on AP combination therapy. All of these investigated patients who only partially responded to clozapine, adding a second antipsychotic under placebo control. Two of these studies found combination therapy (one study with sulpiride, one with risperidone) superior to placebo, three found no advantage of combination therapy (all three with risperidone) over placebo.

So we have to conclude that the scientific evidence for AP combination therapy is very limited, as opposed to its frequent use. Rational reasons for combination therapy are discussed. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2008; 9 (1): 33–41.**

■ Monotherapie vs. Polypharmazie: Die aktuelle Situation

Obwohl psychopharmakologische Monotherapie allgemein empfohlen wird, scheint die gleichzeitige Verordnung mehrerer Psychopharmaka immer häufiger zu werden [1]. Der Begriff Polypharmazie (und dementsprechend auch Monotherapie) kann unterschiedlich streng definiert werden. Polypharmazie kann bedeuten:

- mehr als ein einziges Pharmakon (egal welcher Art),
- mehr als ein einziges Psychopharmakon (egal welcher Art),
- mehr als ein einziges Psychopharmakon einer Substanzklasse (Antidepressiva, Antipsychotika usw.).

Im Folgenden werde ich den Begriff Polypharmazie nur für den zuletzt angeführten Umstand verwenden, nämlich dass mehr als ein Medikament einer Substanzklasse verwendet wird. Gängige Behandlungsleitlinien [2–4] empfehlen eine Monotherapie mit Antipsychotika (AP). Es gibt viele gute Gründe, die Kombination von AP abzulehnen:

- Nebenwirkungen können vermehrt auftreten durch:
 - pharmakokinetische Interaktionen,
 - pharmakodynamische Interaktionen.
- Die Compliance nimmt mit der Anzahl der Medikamente ab.
- Die Kosten sind höher.
- Kombinationen verschleiern den Umstand, dass insgesamt höhere Dosen verordnet werden.
- Bei der Kombination von atypischen AP mit typischen kann der größte Vorteil der ersteren, nämlich das geringere Risi-

ko von extrapyramidalen Symptomen (EPS), verloren gehen. Selbst bei der Kombination von atypischen AP miteinander ist ein erhöhtes Auftreten von behandlungsbedürftigen EPS beobachtet worden [5].

- Die Behandlungsführung wird unübersichtlich:
 - Welches Medikament ist für welche Wirkung verantwortlich?
 - Die zusätzliche Gabe eines weiteren AP macht es unmöglich zu unterscheiden, ob das aktuelle Behandlungsergebnis ein Effekt der zusätzlichen Verordnung ist oder ob es auch ohne diese durch den Faktor Zeit zustande gekommen wäre.

Trotz all dieser Vorbehalte kommt die Kombination von AP in der klinischen Praxis außerordentlich häufig vor. Eine Untersuchung in 3 österreichischen Kliniken (Abb. 1) zeigte, dass der Anteil der Patienten mit antipsychotischer Monotherapie im besten Fall knapp über 50 %, im schlechtesten Fall bei

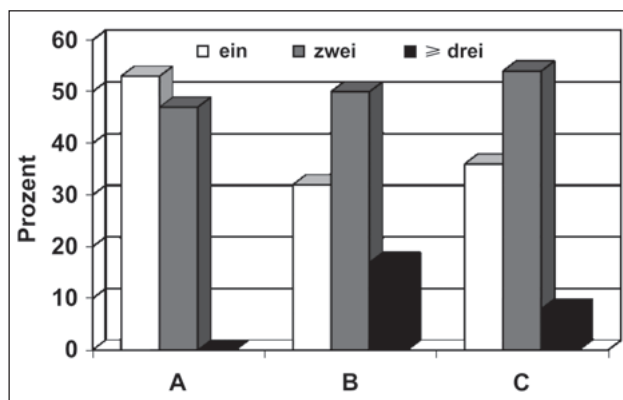


Abbildung 1: Patienten mit AP-Medikation in 3 österreichischen Kliniken (A, B, C): Anteil der Patienten mit einem, 2 und 3 oder mehr AP. Erstellt nach Daten aus [6].

Aus der Psychiatrie 1, OÖ. Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, Linz
Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Hans Rittmannsberger, Psychiatrie 1, OÖ. Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15; E-Mail: hans.rittmannsberger@gespap.at

Tabelle 1: Untersuchungen zur Häufigkeit der Kombination von AP: Anordnung nach Region und Behandlungssetting (ambulant/stationär)

Studie	Zeit	Land	% Poly-pharmazie	Studie	Zeit	Land	% Poly-pharmazie
Nordamerika: ambulant				Johnson et al. [38]	1970	Großbritannien	92
Botts et al. [7]	1993	USA	2		1976		44
	1995	USA	3		1982		23
	1997	USA	6		1988		33
	1999	USA	6		1986		65
Buckley et al. [8]	1999	USA	23	Rosholm et al. [39]	1991–1992	Dänemark	9
Clark et al. [9]	1995	USA	6	Simon et al. [40]	2003	Schweiz	20
	1999	USA	24	Tibaldi et al. [41]	1991	Italien	34
Covell et al. [10]	1996–1998	USA	11	Tognioni et al. [42]	1994–1997	Italien	21
Faries et al. [11]	1997–2003	USA	67	Europa: stationär			
	2000	USA	43	Ambühl et al. [43]	1991	Schweiz	29
Ganguly et al. [12]	1998–2000	USA	40	Biancosino et al. [44]	1998–2003	Italien	28
Kogut et al. [13]	2003	USA	10	Broekema et al. [45]	1989–1999	diverse	42
Kreyenbuhl et al. [14]	2000	USA	20	Brunot et al. [32]	2000	Frankreich	62
Leslie et al. [15]	1999	USA	7	Edlinger et al. [46]	1989	Österreich	54
Loosbrock et al. [16]	1997	USA	30		1995		35
Tapp et al. [17]	1999	USA	13		1998		24
Tempier et al. [18]	2000	USA	19		2001		28
Wang et al. [19]	1997	USA	17	Grohmann et al. [47]	1995	Deutschland	40
Weissman [20]	1999	USA	17		2001	Deutschland	43
West et al. [21]	1999	USA	19	Hida et al. [48]		Frankreich	53
Nordamerika: stationär				Janssen et al. [49]	2000–2002	Deutschland	25
Buckley et al. [8]	1999	USA	15	Kiivet et al. [50]	1992	Estland	56
Centorrino et al. [22]	1998	USA	16			Spanien	73
Citrome et al. [23]	2003	USA	51			Schweden	59
Jaffe et al. [24]	1999	USA	31	Peacock et al. [51]	1994	Dänemark	35
McCue et al. [25]	2000	USA	16	Rittmannsberger et al. [6]	1994	Österreich	50
	1995	USA	0				
Patrick et al. [26]	2001	USA	42	Tibaldi et al. [41]	1991	Italien	46
	2002	USA	31	Tomasi et al. [52]	2004	Italien	46
Procyshin et al. [27]	2000	Kanada	45	Asien: ambulant			
Procyshin et al. [28]	1996–1998	Kanada	28	Chong et al. [53]	2000	Singapur	25
Schumacher et al. [29]	2001	USA	41	Xiang et al. [54]	2005	China	18
Ozeanien: ambulant				Asien: stationär			
Keks et al. [30]	1998	Australien	13	Chiu et al. [55]	1989	Hong Kong	59
Wheeler et al. [31]	2000	Neuseeland	18	Chong et al. [56]	2001		46
	2001		12	Ito et al. [57]	1997	Japan	90
	2003		15	Ito et al. [58]	2003	Japan	69
Europa: ambulant				Sim et al. [59]	2001	Japan	79
Brunot et al. [32]	2000	Frankreich	32			Singapur	70
Florez Menendez et al. [33]	2002	Spanien	27			Korea	36
Fourrier et al. [34]	1996	Frankreich	46			China	25
Haberfellner et al. [35]	1986	Österreich	30			Taiwan	22
Hamann et al. [36]	1999–2001	Deutschland	44			Hong Kong	12
Hanssens et al. [37]	2004	Belgien	27	Ungvari et al. [60]	1994	Hong Kong	54

30 % lag [6]. Österreich ist damit keine Ausnahme – eine Zusammenstellung von Publikationen aus der internationalen Literatur seit 1990¹ (Tab. 1) zeigt, dass ähnliche Werte in anderen europäischen Ländern bei stationären Patienten gefunden wurden (Abb. 2). In der Auswertung nach den Regionen

Europa, Nordamerika und Asien ergeben sich Raten von AP-Kombinationstherapie (ungewichtete Mittelwerte) für ambulante Patienten von 36,5 %, 19,2 % und 21,5 %, für stationäre Patienten von 44,2 %, 28,7 % und 51,1 %.

Nur am Rande erwähnt sei hier der Umstand, dass diese Patienten ja zumeist noch Medikamente anderer Substanzklassen verordnet bekommen, sodass die Zahl der verordneten Psychopharmaka insgesamt dann noch wesentlich höher liegt.

¹ Literatursuche: PUBMED, „Name des AP (Amisulpride,.....Zotepine) AND (combination OR polypharmacy)“; „(polypharmacy OR combination) AND antipsychotic“ und manuelle Suche, Zeitraum 1990 bis Mitte 2007.

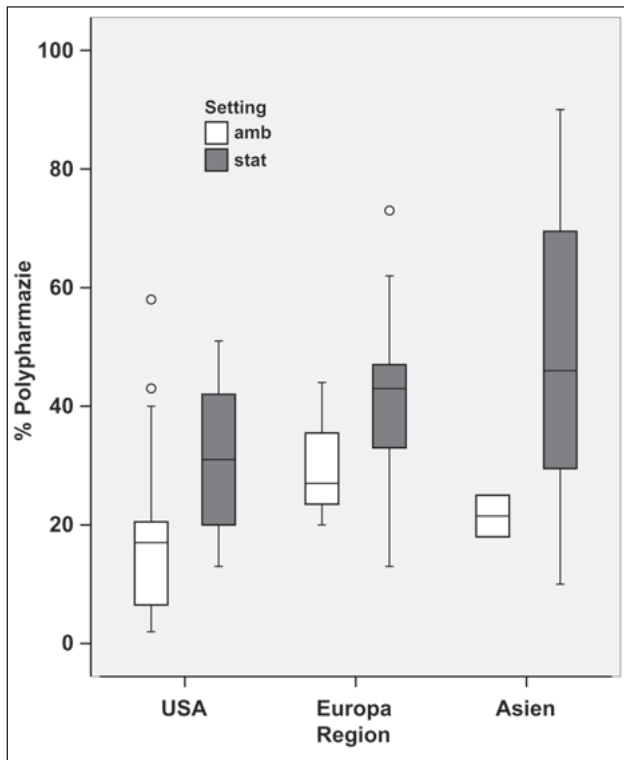


Abbildung 2: Patienten mit ≥ 2 AP: Boxplot der Studien 1995–2005, ambulant und stationär, nach Region. Median, oberes und unteres mittleres Quartil, Maxima und Minima.

■ Ursachen der Polypharmazie

Was sind nun die Gründe, die zu der häufigen Kombination von AP führen?

- Die Wirkung der Medikation ist ungenügend:
Bei ca. 30 % der behandelten Patienten liegt eine Therapie-resistenz vor [61–63]. Vor allem im stationären Bereich akkumulieren jene Patienten, deren Ansprechen auf die Medikation nicht befriedigend ist – eine Kombination von AP ist eine der Möglichkeiten, darauf zu reagieren.
- Verschiedene Zielsymptome:
Innerhalb der Symptomatik psychotischer Störungen gibt es spezielle Zielsymptome wie Positivsymptomatik, Negativsymptomatik, Agitation oder Schlafstörungen, wofür manche AP besonders geeignet sind. Das gängigste Beispiel einer Kombination von AP wegen unterschiedlicher Zielsymptomatik ist die Gabe eines nicht-sedierenden AP zur Behandlung der psychotischen Symptomatik und einer niedrigen Dosis eines sedierenden AP abends zur Behandlung der Schlafstörung.
- Rascher Wirkungseintritt:
Vor allem in der stationären Akutbehandlung hochgradig psychotischer Patienten besteht der Wunsch nach möglichst rascher Wirksamkeit. Hier kommt es oft zu Kombinationen, weil die Wirkung der Kombination für besser gehalten wird oder weil das bevorzugte Präparat in einer parenteralen Applikationsform nicht verfügbar ist.
- Minderung von Nebenwirkungen:
Manchmal stellt sich das Problem, dass ein Patient auf eine Substanz zwar gut, aber mit starken Nebenwirkungen anspricht. Kombinationen von AP können dabei hilfreich sein: Beispiele dafür sind die Zugabe von Amisulprid zu

Clozapin zur Minderung des durch Clozapin verursachten Speichelflusses [64, 65] oder die Zugabe von Quetiapin zu Clozapin zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle [66, 67].

- Psychologische Faktoren:
 - „Aktivität ist besser als Zuwarten“:
Bessert sich das Befinden des Patienten in absehbarer Zeit nicht, muss man aktiv werden: Kombination gehört (neben Dosiserhöhung und Wechsel des Präparates) ins Spektrum der Möglichkeiten. Sich bloß auf den Faktor Zeit zu verlassen, ist psychologisch schwer durchzuhalten, obwohl es Untersuchungen gibt, die dessen Bedeutung beweisen [68, 69] und in Empfehlungen für Umgang mit Therapieresistenz darauf hingewiesen wird, dass es wichtig ist, längere Zeit zuzuwarten (16–20 Wochen!), ehe man ein Urteil über die Wirksamkeit eines AP fällt [70].
 - „Nimm das Beste von überall“:
Entspricht dem Punkt „verschiedene Zielsymptome“: Manche Präparate haben spezifische Vorzüge – sie zu kombinieren ist verführerisch. Diese Strategie hat ihre Tradition u. a. in der Natur- oder Alternativmedizin, wo es üblich ist, Substanzen mit verschiedenen Qualitäten zu kombinieren und wo die Reichhaltigkeit der Kombinationen ein Qualitätsmerkmal ist. Die extrem hohe Rate an Kombinationstherapien in Japan wird auf diesen Umstand zurückgeführt [71].
 - „Angst vor hohen Dosen“:
Jedes Medikament hat eine vorgegebene Bandbreite der Dosierung. Die Obergrenze deutlich zu überschreiten, wirkt riskanter als zwei Medikamente zugleich, jeweils innerhalb des vorgegebenen Rahmens, zu dosieren.
 - „Getting trapped in cross titration“ [72, 73]:
Oft erfolgt die Umstellung von einem Medikament auf ein anderes überlappend über mehrere Wochen. Stellt sich die Besserung beim Patienten in dieser Übergangsperiode ein, kann das dazu führen, dass beide Medikamente belassen werden („never change a winning team“). Sernyak und Rosenheck [74] fanden in ihrer Untersuchung über die Gründe der Polypharmazie, dass in etwa der Hälfte der Fälle eine als vorübergehend geplante Kombination langfristig beibehalten wird.

Unter allen oben angeführten Gründen für Polypharmazie ist wohl die unzureichende klinische Wirksamkeit der wichtigste – der behandelnde Arzt steht vor der Frage, wie er die Behandlung optimieren kann. Kombinationstherapien sind hier eine Möglichkeit. Die Begriffe Kombination und Augmentierung werden dabei oft in spezifischen Bedeutungen verwendet, wobei Kombination die gleichzeitige Gabe von 2 Medikamenten der gleichen Substanzgruppe bedeutet (z. B. 2 AP), während sich Augmentierung auf die Zugabe eines Medikaments aus einer anderen Substanzklasse bezieht (z. B. bei der Behandlung einer Psychose der Einsatz eines Stimmungsstabilisierers neben einem AP in der Hoffnung auf eine Besserung der psychotischen Symptomatik). Der hier vorliegende Artikel beschäftigt sich nur mit der Kombination von AP mit einander, bezüglich der Augmentierung von AP mit anderen Substanzen muss auf die einschlägigen Publikationen verwiesen werden [8, 75–81]. Oft werden allerdings die beiden Begriffe Kombination und Augmentierung auch synonym verwendet.

Tabelle 2: Kombinationstherapie mit AP, in offenen Studien und Fallberichten untersucht

Kombination		Studien	Fälle
Risperidon	Olanzapin	3	9
Risperidon	Quetiapin	3	14
Risperidon	FGA	3	20
Olanzapin	Quetiapin	1	1
Olanzapin	FGA	6	11
Clozapin	FGA	7	15
Clozapin	Risperidon	19	87
Clozapin	Amisulprid	6	78
Clozapin	Quetiapin	2	1065
Clozapin	Ziprasidon	3	13
Clozapin	Olanzapin	2	3
Clozapin	Aripiprazol	2	21
Summe		57	1337

■ Ist die Kombination von AP evidenzbasiert?

Offene Studien

In Anbetracht der Häufigkeit von AP-Kombinationen ist die Anzahl der Publikationen zu diesem Thema recht bescheiden. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die in offenen Studien untersuchten AP-Kombinationen, zusammengestellt aus rezenten Publikationen [70, 76, 78, 82]. Zu einem großen Teil handelt es sich dabei um Kasuistiken. Die Zahl der untersuchten Patienten ist mit 1337 nicht allzu hoch, vor allem, wenn man in Betracht zieht, dass 1000 Patienten einer einzigen Studie entstammen [66], die in einer retrospektiven Auswertung der Krankengeschichten die Verträglichkeit der Kombination von Clozapin mit Quetiapin überprüfte.

Tabelle 3 listet jene Studien auf, die prospektiv offen durchgeführt wurden und mindestens 10 Patienten umfassten. Bis auf eine einzige [89] weisen sie die Kombinationstherapie als wirkungsvoll aus.

Diesen für die Kombinationstherapie sprechenden, unkontrollierten Studien stehen (ebenfalls nicht-kontrollierte) naturalistische Studien gegenüber, die die Kombinationsbehandlung problematisch fanden: Patienten mit AP-Kombinationstherapie schnitten in Bezug auf Dosishöhe, stationäre Aufenthaltsdauer und Nebenwirkungshäufigkeit schlechter ab als solche auf Monotherapie [96]. Patienten, die wegen Therapieresistenz mit AP-Kombinationstherapie behandelt wurden, schnitten schlechter ab als jene, die auf eine andere Monotherapie umgestellt wurden [97], das Mortalitätsrisiko steigt mit der Anzahl der verordneten AP um den Faktor 2,5 pro zusätzlich verordnetem AP [98], die Reduktion von Polypharmazie wurde für die Patienten als überwiegend vorteilhaft gefunden [99].

Randomisierte, doppelblinde Studien

Bislang gibt es nur 5 randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zu diesem Thema (Tab. 4). Alle Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit Patienten, die langfristig mit Clozapin behandelt worden sind und darauf nur partiell angesprochen haben. Die klinische Relevanz dieser Fragestellung ist offensichtlich: Clozapin ist das AP der Wahl bei therapieresistenten Patienten und ist dabei anderen AP signifikant überlegen; es ist aber andererseits auch nur bei 30–60 % der Patienten ausreichend wirksam [106, 107]. Wie kann man die Wirksamkeit von Clozapin steigern? Da Clozapin eine sehr schwache Dopamin D₂-antagonistische Wirkung hat, ist die Kombina-

Tabelle 3: Prospektive, offene Studien zur Kombinationstherapie mit AP (≥ 10 Patienten)

Autor	n	Design	Kombination	Dauer	Ergebnis
Munro et al. [83]	33	Prospektiv offen, ohne Kontrolle	Clozapin + Amisulprid	6 Mo	20/28 Verbesserung der PANSS > 20 %
Mathiasson et al. [84]	33	Prospektiv offen, ohne Kontrolle	Clozapin + Amisulprid	6 Mo	Sig. Besserung von PANSS, SANS, GAS
Henderson et al. [85]	10	Prospektiv offen, ohne Kontrolle	Clozapin + Aripiprazol	6 Wo	Keine Änderung in Psychopathologie; Verbesserung von Gewicht, Cholesterin, Triglyzeriden
Ziegenbein et al. [86]	11	Prospektiv offen, ohne Kontrolle	Clozapin + Aripiprazol	3 Mo	7/11 Verbesserung der BPRS > 20 %
Potter et al. [87]	57	Randomisiert, offen	Clozapin vs. Chlorpromazin vs. Clozapin + Chlorpromazin	8 Wo	Summenscore BPRS: kein Unterschied. Einzelne Items: Gruppen mit Clozapin besser
Henderson et al. [88]	12	Prospektiv offen, ohne Kontrolle	Clozapin + Risperidon	4 Wo	10/12 Verbesserung der BPRS > 20 %
DeGroot et al. [89]	12	Prospektiv offen, ohne Kontrolle	Clozapin + Risperidon	4 Wo	0/12 Verbesserung der PANSS > 20 %
Taylor et al. [90]	13	Prospektiv offen, ohne Kontrolle	Clozapin + Risperidon	12 Wo	7/13 Verbesserung der PANSS > 20 %
Kaye [91]	11	Prospektiv offen, ohne Kontrolle	Clozapin + Ziprasidon	k. A.	Reduktion der Clozapindosis um ~ 50 %, Reduktion von Nebenwirkungen
Genc et al. [92]	56	Randomisiert, einfach blind	Clozapin + Amisulprid Clozapin + Quetiapin	8 Wo	Beide Gruppen signifikante Besserung, Amisulprid > Quetiapin
Higashima et al. [93]	19	Randomisiert, offen	Haloperidol vs. Haloperidol + Levomepromazin	8 Wo	Kein Unterschied in pos. u. neg. Symptomatik, Kombination sig. weniger Agitation
Kotler et al. [94]	17	Randomisiert, offen	Olanzapin vs. Olanzapin + Sulpirid	8 Wo	Kein Unterschied in pos. und neg. Symptomatik, depressive Symptomatik sig. besser mit Sulpirid
Potkin et al. [95]	36	Prospektiv offen, ohne Kontrolle	Quetiapin + Haloperidol, Risperidon, Thioridazin	12 d	Pharmakokinetik: Haloperidol und Risperidon haben keinen Einfluss auf Quetiapin, Thioridazin schon

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; GAS: Global Assessment Scale; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SANS: Scale of Assessment of Negative Symptoms

Tabelle 4: Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchungen zur Kombination von Clozapin und Risperidon

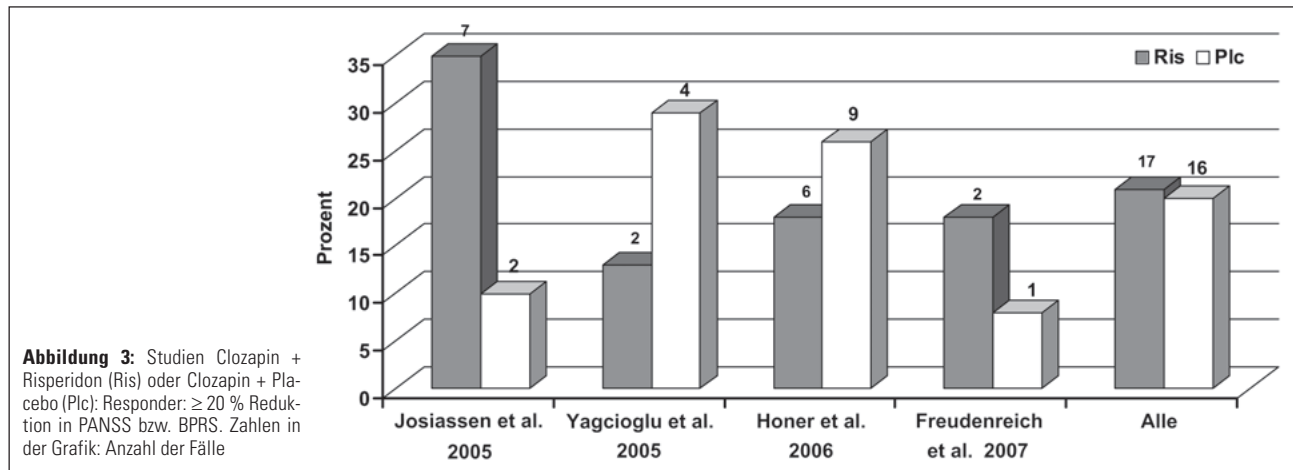
Autor	n	Eingangskriterien	Intervention	Ergebnisse
Shiloh et al. [100]	28	Dg: Schizophrenie BPRS ₀₋₆ ≥ 25	Sulpirid 600 mg vs. Plc; 10 Wochen	a. Patienten Krankheitsdauer 20 a, 68 % männlich Plc: Dauer der vorangehenden Therapie mit Cloz Ø 51 Wochen, Dosis 446 mg Sul: Dauer der vorangehenden Therapie mit Cloz Ø 75 Wochen, Dosis 403 mg b. Ratings Sig. größere Verbesserung in der Sul-Gruppe bei BPRS, SAPS und SANS. Responder (≥ 20 % Reduktion BPRS): Sul 50 %, Plc 8 %
Josiassen et al. [101]	40	Dg: Schizophrenie oder schizoaffektive Störung; BPRS > 45 (Cloz 600 mg > 3 Monate oder Plasmaspiegel ≥ 350 ng/ml)	Ris bis max. 6 mg vs. Plc; 12 Wochen	a. Patienten Krankheitsdauer 22 a, 87,5 % männlich Cloz: Dauer der vorangehenden Therapie mit Cloz Ø 99 Monate; Dosis Placebogruppe 402 mg, Risperidongruppe 528 mg Ris: Ø Dosis 4,1 mg b. Ratings Sig. Verbesserung in beiden Gruppen zwischen Anfang und Endpunkt in BPRS und SANS Vergleich zwischen den Gruppen: BPRS positiv und total, SANS: Ris > Plc (p < 0,05)
Yagcioglu et al. [102], Akdede et al. [103]	30	Dg: Schizophrenie oder schizoaffektive Störung; PANSS ≥ 72 Cloz 300–900 mg ≥ 6 Monate	Ris bis max. 6 mg vs. Plc; 6 Wochen	a. Patienten Krankheitsdauer 12 a, 67 % männlich Cloz: Dauer der vorangehenden Therapie mit Cloz Ø 32 Monate; Dosis Placebogruppe 414 mg, Risperidongruppe 516 mg Ris: Ø Dosis 5,1 mg b. Ratings Sig. Verbesserung in beiden Gruppen zwischen Anfang und Endpunkt in PANSS Vergleich zwischen den Gruppen: PANSS positiv: Plc > Ris (p < 0,05) Kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich kognitiver Leistungen
Honer et al. [104]	68	Dg: Schizophrenie oder schizoaffektive Störung; PANSS ≥ 80 Cloz ≥ 400 mg ≥ 3 Monate	Ris 3 mg vs. Plc; 8 Wochen	a. Patienten Krankheitsdauer 12 a, 67 % männlich Cloz: Dauer der vorangehenden Therapie mit Cloz Ø 32 Monate; Dosis Placebogruppe 414 mg, Risperidongruppe 516 mg Ris: Ø Dosis 5,1 mg b. Ratings Sig. Verbesserung in beiden Gruppen zwischen Anfang und Endpunkt in PANSS Vergleich zwischen den Gruppen: kein Unterschied (PANSS) Verbales Arbeitsgedächtnis: PANSS positiv: Plc > Ris (p = 0,02)
Freudenreich et al. [105]	24	Dg: Schizophrenie, PANSS > 60 Clozapin seit > 6 Monaten	Risperidon 4 mg (fixe Dosis) vs. Plc; 6 Wochen	a. Patienten 87,5 % männlich; 1. Hospitalisierung vor Ø 20,6 a; Ø Clozapin-Dosis 456 mg b. Ratings PANSS: Kein sig. Unterschied zwischen den Gruppen, Ris numerisch besser. PANSS-Subskala Desorganisation: Ris > Plc (p = 0,05)

Cloz: Clozapin; Ris: Risperidon; Plc: Placebo; Sul: Sulpirid; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms

tion mit einem starken D₂-Antagonisten wie Haloperidol, Risperidon oder Sulpirid eine argumentierbare Option [108–110].

Die erste dieser Studien [100] untersuchte die Kombination von Clozapin mit Sulpirid gegenüber der alleinigen Gabe von Clozapin und Placebo und fand die Kombination in Bezug auf antipsychotische Wirksamkeit überlegen, sowohl bei Positiven als auch bei Negativsymptomatik. Keine Unterschiede zeigten sich bei depressiver Symptomatik.

Die übrigen 4 Studien beschäftigten sich mit der placebokontrollierten Zugabe von Risperidon zu Clozapin; ihre Charakteristiken und die wesentlichsten Ergebnisse können Tabelle 4 entnommen werden. Eine Studie [101] fand die Zugabe von Risperidon signifikant wirkungsvoller als Placebo, 2 Studien [104, 105] konnten keinen Unterschied zu Placebo nachweisen; eine Studie [102] fand in einer Subskala der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Risperidon signifikant schlechter als Placebo. Abbildung 3 zeigt Anzahl und Anteil jener Patienten, die als



Responder gewertet wurden (Verbesserung der Psychopathologie-Scores um $\geq 20\%$): Die beiden untersuchten Behandlungsstrategien schnitten dabei fast identisch ab: 17 (21 %) Responder unter Risperidon gegenüber 16 (20 %) unter Placebo.

■ Diskussion

Fallberichte und offene Studien ohne Kontrollgruppen tendieren dazu, der Kombinationstherapie ein gutes Zeugnis auszustellen. Es ist aber zu bedenken, dass hier vielfältige Umstände einen Bias zugunsten eines positiven Ergebnisses bewirken: (1) Die Initiatoren der Studie, gleich ob Kliniker oder Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie, sind in der Erwartung eines positiven Ergebnisses, (2) die teilnehmenden Patienten damit ebenfalls. (3) Sollte das Ergebnis negativ sein, sinkt die Wahrscheinlichkeit der Publikation. (4) Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe gibt es keine Möglichkeit abzuschätzen, wie der Verlauf ohne die Intervention gewesen wäre. Offene Studien sind daher gerade bei dieser Fragestellung ein sehr unzureichendes Instrument und lassen eigentlich nur eine Beurteilung der Verträglichkeit, nicht aber der Wirksamkeit zu.

Auch die wenigen kontrollierten Studien bieten keine große Hilfe: Die Untersuchung von Shiloh et al. [100] über Clozapin und Sulpirid fand die Kombination der Monotherapie mit Clozapin überlegen, allerdings war die Anzahl der Patienten gering ($n = 28$). Sulpirid ist außerdem durch das neuere Amisulprid verdrängt worden. Hier liegen zwar einige vielversprechende offene Studien vor (Tab. 3), ein RCT steht aber noch aus.

Auch zeigen uns die Ergebnisse der RCT zu Clozapin und Risperidon, dass selbst eine einzelne kontrollierte Studie noch wenig Sicherheit vermitteln kann: Die erste Studie zur Kombination von Clozapin und Risperidon von Josiassen et al. [101] erbrachte immerhin ein positives Ergebnis für die Kombination, während die folgenden drei RCT die Kombination als nicht effektiv zeigten. Nach heutigem Kenntnisstand kann die Kombination von Clozapin mit Risperidon aufgrund der vorliegenden Studien nicht als sinnvoll erachtet werden.

Es zeigt uns auch, wie mühsam die Durchführung derartiger Studien ist, insbesondere hinsichtlich der Rekrutierung einer ausreichend großen Anzahl von Patienten, kommen doch die

4 Studien gemeinsam auf nicht mehr als 162 Patienten. Die pharmazeutische Industrie scheint keinen allzu großen Anreiz zu spüren, in derartige Studien zu investieren [111]. Wie Leucht [112] feststellt, besteht ein Forschungsdefizit an einfachen, aber klinisch relevanten Fragestellungen.

Metaanalysen [69, 113] kommen zu dem Schluss, dass die bisherigen randomisierten Studien keine Überlegenheit der Kombinationstherapien haben zeigen können, dass aber andererseits auch keine Evidenz gegen sie besteht. Allerdings finden Paton et al. [69] einen Zusammenhang zwischen einer längeren Dauer der Studie und einem positiven Ergebnis der Kombinationsbehandlung. Dies lässt sich auch bei der Analyse offener Studien nachweisen, sodass sie empfehlen, Kombinationstherapien für längere Zeit als die üblichen 4–6 Wochen anzusetzen, was auch mit Empfehlungen für das Vorgehen bei Therapieresistenz übereinstimmt [114–116]. Ob dies klinisch praktikabel ist, ist eine andere Frage.

Zusammenfassend muss man feststellen, dass es eine Diskrepanz zwischen der hohen Prävalenz von AP-Kombinationstherapien und der geringen Evidenz für deren Wirksamkeit gibt. Der häufigste Grund für AP-Kombinationstherapie ist ein ungenügendes Ansprechen auf Monotherapie [74] – der behandelnde Arzt muss einen Weg finden, den Behandlungseffekt zu verbessern und kommt dabei rasch in Situationen, für die keine Evidenz im Sinne der evidenzbasierten Medizin (EBM) vorliegt. Auch die meisten anderen Optionen, die es in dieser Situation gibt, sind wissenschaftlich nicht wesentlich besser fundiert.

Nach diesem Überblick müssen wir zu dem Schluss kommen, dass die Sinnhaftigkeit der Kombination von AP weiterhin eine offene Frage bleibt [115, 117]. Trotz all dieser Unsicherheiten hat die Kombinationstherapie mit AP einen Stellenwert in der Behandlung, allerdings scheint sie – und das dürfte der springende Punkt sein, betrachtet man die große Häufigkeit – viel zu oft und (möglicherweise) zu leichtfertig eingesetzt zu werden.

Welche Kombinationen von AP sind sinnvoll?

Versucht man diese Frage zu beantworten, muss einschränkend auf alle eingangs erwähnten Probleme der Kombinationsbehandlung hingewiesen werden. Insbesondere ist zu be-

denken, wie weit die verwendeten AP Risiken für den Patienten erhöhen können, etwa durch pharmakokinetische (z. B. im CYP-450-System) oder durch pharmakodynamische Interaktionen (z. B. gleichsinniger Einfluss auf die QTc-Zeit).

Sinnvoll können Kombinationen von AP sein, wenn:

- deutlich unterschiedliche Zielsymptome bestehen, die beide durch AP angesprochen werden und durch eines alleine nicht ausreichend behandelt werden können. Prototyp dieser Konstellation ist die psychotische Symptomatik einerseits und Agitation/Schlaflosigkeit andererseits. Für letztere kann man natürlich auch andere Substanzen als AP verwenden, was aber im Kontext dieser Arbeit nicht weiter diskutiert werden kann.
- von einem AP auf ein anderes umgestellt wird: In dieser Phase der „cross titration“ werden im Übergang, der manchmal einige Wochen dauern kann, beide AP gegeben. Wie bereits erwähnt, bleibt die Behandlung oft in diesem Stadium stehen, weil sich das Befinden des Patienten verbessert hat. Die Schwierigkeit dieser Situation besteht darin, dass die eingetretene Besserung auf drei Weisen erklärt werden kann:
 1. Das erste AP hat nun doch gewirkt (hat noch Zeit gebraucht).
 2. Das zweite AP hat den Umschwung gebracht.
 3. Die spezifische Kombination aus den beiden AP hat die Wirkung gebracht.
 Man kann davon ausgehen, dass der dritten Erklärung im Allgemeinen die geringste Wahrscheinlichkeit zukommt.
- Nebenwirkungen massiv auftreten: Diese Strategie ist am meisten in Zusammenhang mit Clozapin untersucht worden. Clozapin ist für manche Patienten unverzichtbar. Oft wird aber sein Einsatz durch massive Nebenwirkungen limitiert. Hier haben einige Untersuchungen gezeigt (zwar nicht in RCT, aber doch plausibel), dass es durch eine Kombination mit anderen AP möglich ist, die Wirksamkeit zu erhalten und die Dosis von Clozapin und damit die Nebenwirkungen zu reduzieren [64–67]. Allerdings stellt sich die Frage, ob nicht die Reduktion von Clozapin alleine zum gleichen Ergebnis führen könnte.
- Die Wirkung eines AP nicht ausreicht: Auch hier konzentrieren sich die meisten Untersuchungen auf Clozapin.
 - Kombination eines AP mit geringer Affinität zum D₂-Rezeptor (Clozapin, Quetiapin) mit einem AP mit hoher Affinität (Amisulprid, Aripiprazol, Haloperidol, Risperidon, Sulpirid, Ziprasidon etc.). Diese theoretisch sehr plausible Strategie hat allerdings durch die überwiegend negativen Ergebnisse der Studien mit Risperidon an Attraktivität verloren.
 - Kombination nach sonstigen Kriterien des Rezeptorprofils: Kombinationen von AP, die unterschiedliche Rezeptoren ansprechen, erscheinen sinnvoller als solche, die die gleichen Rezeptoren ansprechen [114].

Kombinationstherapien von AP sollten klinischen Spezialsituationen vorbehalten bleiben – man sollte nicht ohne Not kombinieren. Vorrangig wichtig ist dabei die Empfehlung [114, 115], bei Nichtansprechen auf eine AP-Monotherapie zunächst die Dosis zu optimieren und auf eine ausreichende Behandlungsdauer zu achten. Auch sollten mehrere AP in Monotherapie versucht worden sein, ehe man zu Kombi-

nen schreitet. Eine Kombination von mehr als 2 AP scheint in keinem Fall sinnvoll zu sein.

Weitere Untersuchungen zur klinischen Praxis der Polypharmazie und zur Frage sinnvoller Kombinationen sind dringend erforderlich.

Literatur:

1. Rittmannsberger H. The use of drug monotherapy in psychiatric inpatient treatment. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 547–51.
2. Gaebel W, Falkai P. Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopf, Darmstadt, 2006.
3. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (Suppl): 1–56.
4. NICE. Schizophrenia. Full national guideline on core interventions in primary and secondary care. In: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2003.
5. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Chrischilles EA. Increased risk of extrapyramidal side-effect treatment associated with atypical antipsychotic polytherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 135–41.
6. Rittmannsberger H, Meise U, Schauflinger K, Horvath E, Donat H, Hinterhuber H. Polypharmacy in psychiatric treatment. A comparison of different types of psychiatric clinics in Austria. *Eur Psychiatry* 1999; 14: 33–40.
7. Botts S, Hines H, Littrell R. Antipsychotic polypharmacy in the ambulatory care setting, 1993–2000. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 1086.
8. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: Clozapine augmentation strategies. *Schizophrenia Bulletin* 2001; 27: 615–28.
9. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002; 28: 75–84.
10. Coveill NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull* 2002; 28: 17–29.
11. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Corell C, Kane JM. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 26.
12. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1377–88.
13. Kogut SJ, Yam F, Dufresne R. Prescribing antipsychotic medication in a Medicaid population: use of polytherapy and off-label dosages. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: 17–24.
14. Kreyenbuhl J, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 84: 90–9.
15. Leslie DL, Rosenheck R. Use of pharmacy data to assess quality of pharmacotherapy for schizophrenia in a national health care system. *Med Care* 2001; 39: 923–33.
16. Loosbrock DL, Zhao Z, Johnstone BM, Morris LS. Antipsychotic medication use patterns and associated costs of care for individuals with schizophrenia. *J Ment Health Policy Econ* 2003; 6: 67–75.
17. Tapp A, Wood A, Secret L, Erdmann J, Cubberley L, Kilzieh N. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 55–9.
18. Tempier RT, Pawliuk NH. Conventional, atypical, and combination antipsychotic prescriptions: a 2-year comparison. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 673–9.
19. Wang PS, West JC, Tanielian T, Pincus HA. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regimens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2000; 26: 451–7.
20. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the veterans healthcare administration – New York Metropolitan Region. *Schizophr Bull* 2002; 28: 31–42.
21. West JC, Wilk JE, Olsson M, Rae DS, Marcus S, Narrow WE. Patterns and quality of treatment for patients with schizophrenia in routine psychiatric practice. *Psychiatr Serv* 2005; 56: 283–91.
22. Centorrino F, Eakin M, Bahk WM, Kelleher JP, Goren J, Salvatore P, Egli S, Baldessarini RJ. Inpatient drug use in 1998, 1993 and 1989. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1932–5.
23. Citrome L, Jaffe A, Levine J. Monotherapy versus polypharmacy for hospitalized psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 631.
24. Jaffe A, Levine J. Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2003; 12: 41–8.
25. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 984–9.
26. Patrick V, Schleifer SJ, Nurenberg JR, Gill KJ. Best practices: An initiative to curtail the use of antipsychotic polypharmacy in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2006; 57: 21–3.
27. Procyshyn RM, Thompson B. Patterns of antipsychotic utilization in a tertiary care psychiatric institution. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 12–7.
28. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 334–9.
29. Schumacher J, Makela EH, Griffin HR. Multiple antipsychotic medication prescribing patterns. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 951–5.
30. Keks N, Altson K, Hope J, Kravitsky N, Culhane C, Tanaghow A, Doherty P, Bootle A. Use of antipsychotics and adjunctive medications by an inner urban community psychiatric service. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 896–901.
31. Wheeler A, Huberstone V, Robinson G. Trends in antipsychotic prescribing in schizophrenia in Auckland. *Australas Psychiatry* 2006; 14: 169–74.
32. Brunot A, Lachaux B, Sontag H, Casadebaig F, Philippe A, Rouillon F, Cléry-Melin P, Hergueta T, Llorca PM, Moreaudefarges T, Guillon P, Lebrun T. Étude pharmaco-épidémiologique de la prescription des antipsychotiques en milieu psychiatrique en France: Profil et prise en charge du patient schizophrène traité par antipsychotiques. *L'Encephale* 2002; XXVIII: 129–38.

33. Flórez Menéndez F, Blanco Ramos M, Gómez-Reino Rodríguez I, Gayoso Diz P, Bobes García J. [Polypharmacy in the antipsychotic prescribing in practices psychiatric out-patient clinic]. *Actas Esp Psiquiatr* 2004; 32: 333–9.
34. Fourier A, Gasquet I, Alicar MP, Bouhassira M, Lepine JP, Begaud B. Pattern of neuroleptic drug prescription: a national cross-sectional survey of a random sample of French psychiatrists. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 49: 80–6.
35. Haberfellner EM, Rittmannsberger H. Die Neuroleptikabehandlung beim niedergelassenen Psychiater. *Psychiatr Prax* 1998; 25: 284–5.
36. Hamann J, Ruppert A, Auby P, Pugner K, Kissling W. Antipsychotic prescribing patterns in Germany: a retrospective analysis using a large outpatient prescription database. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 237–42.
37. Hanssens L, De Hert M, Wampers M, Reginster JY, Peuskens J. Pharmacological treatment of ambulatory schizophrenic patients in Belgium. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 11.
38. Johnson DAW, Wright NF. Drug prescribing for schizophrenic out-patients on depot injections. Repeat surveys over 18 years. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 827–34.
39. Rosholm JU, Hallas J, Gram LF. Concurrent use of more than one major psychotropic drug (polypharmacy) in outpatients – a prescription database study. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 533–8.
40. Simon AE, Peter M, Hess L, Valterio C. Antipsychotic use in patients with schizophrenia treated in private psychiatry. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 109–15.
41. Tibaldi G, Munizza C, Bollini P, Pirfo E, Punzo F, Gramaglia MS. Utilization of neuroleptic drugs in Italian health services: a survey on Piedmont. *Psychiatr Serv* 1997; 48: 213–7.
42. Tognoni G. Pharmacoeconomics of psychotropic drugs in patients with severe mental disorders in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 685–90.
43. Ambühl B, Würmle O, Michel K. Die Verschreibep Praxis von Psychopharmaka in einer psychiatrischen Universitätsklinik. *Psychiatr Prax* 1993; 20: 70–3.
44. Biancosino B, Barbui C, Marmai L, Dona S, Grassi L. Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 305–9.
45. Broekema WJ, de Groot IW, van Harten PN. Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics – a European Study. *Pharm World Sci* 2007; 29: 126–30.
46. Edlinger M, Hausmann A, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Walch T, Walpoth M, Fleischacker WW. Trends in the pharmacological treatment of patients with schizophrenia over a 12 year observation period. *Schizophr Res* 2005; 77: 25–34.
47. Grohmann R, Engel RR, Geissler KH, Rüther E. Psychotropic drug use in psychiatric inpatients: recent trends and changes over time – data from the AMSP study. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: S27–S38.
48. Hida H, Faber M, Alberto-Gondouin MC, Jalaguier E. Analyse des prescriptions de psychotropes dans un centre hospitalier psychiatrique. *Thérapie* 1997; 52: 573–8.
49. Janssen B, Weinmann S, Berger M, Gaebel W. Validation of polypharmacy process measures in inpatient schizophrenia care. *Schizophr Bull* 2004; 30: 1023–33.
50. Kiivet R, Llerena A, Dahl ML, Rootslane L, Vega JS, Eklundh T, Sjöqvist F. Patterns of drug treatment of schizophrenia patients in Estonia, Spain and Sweden. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 467–76.
51. Peacock L, Gerlach J. Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 44–9.
52. Tomasi R, de Girolamo G, Santone G, Picardi A, Micciolo R, Semisa D, Fava S, PROGRES Group. The prescription of psychotropic drugs in psychiatric residential facilities: a national survey in Italy. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 212–23.
53. Chong SA, Ravichandran N, Poon LY, Soo KL, Verma S. Reducing polypharmacy through introduction of a treatment algorithm: use of a treatment algorithm on the impact of polypharmacy. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 457–60.
54. Xiang YT, Weng YZ, Leung CM, Tang WK, Ungvari GS. Clinical and social determinants of antipsychotic polypharmacy for Chinese patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 47–52.
55. Chiu HFK, Shum PS, Lam CW. Psychotropic drug prescribing to chronic schizophrenics in a Hong Kong hospital. *Int J Social Psychiatry* 1991; 37: 187–91.
56. Chong MY, Tan CH, Fujii S, Yang SY, Ungvari GS, Si T, Chung EK, Sim K, Tsang HY, Shinfuku N. Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 61–7.
57. Ito C, Kubota Y, Sato M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: S35–S40.
58. Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perception of antipsychotic drug prescription. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 243–7.
59. Sim K, Su A, Fujii S, Yang SY, Chong MY, Ungvari GS, Si T, Chung EK, Tsang HY, Chan YH, Heckers S, Shinfuku N, Tan CH. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 52: 178–83.
60. Ungvari GS, Chow LY, Chiu HFK, Ng FS, Leung T. Modifying psychotropic drug prescription patterns: a follow-up survey. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51: 309–14.
61. Naber D. Atypische Antipsychotika. *Nervenarzt* 2000; 71: 327–8.
62. Kane JM. The current status of neuroleptic therapy. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 322–8.
63. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 898–911.
64. Lerner V, Bergman J, Borokhov A, Loewenthal U, Miodownik C. Augmentation with amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 66–71.
65. Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 99–103.
66. Reinstein ML. Use of quetiapine to manage patients who experienced adverse effects with clozapine. *Clin Drug Investig* 2003; 23: 63–7.
67. Reinstein ML, Sirotovskaya LA, Jones LE, Mohan S, Chasanov MA. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control. *Clin Drug Investig* 1999; 18: 99–104.
68. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 739–45.
69. Paton C, Whittington C, Barnes TRE. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 198–204.
70. Stahl S, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004; 11: 313–27.
71. Takei N, Inagaki A, JPSS-2 Research Group. Polypharmacy for psychiatric treatments in Japan. *Lancet* 2002; 360: 647.
72. Stahl S. Antipsychotic polypharmacy, part 2: tips on use and misuse. *J Clin Psychiatry* 2000; 60: 506–7.
73. Stahl S. Antipsychotic polypharmacy, part 1: therapeutic option or dirty little secret? *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 425–6.
74. Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinician's reasons for antipsychotic coprescribing. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1597–600.
75. Williams L, Newton G, Roberts K, Finlayson S, Brabbins C. Clozapine-resistant schizophrenia: a positive approach. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 184–7.
76. Messer T, Tiltscher C, Schmauss M. Polypharmazie in der Behandlung der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74: 377–91.
77. Remington G, Saha A, Chong SA, Shammie C. Augmentation strategies in clozapine-resistant schizophrenia. *CNS Drugs* 2005; 19: 843–72.
78. Zink M. Optimierung der antipsychotischen Therapie mit Olanzapin durch Augmentationsstrategien. *Psychiatr Prax* 2006; 33: 261–8.
79. Zink M. Augmentation of olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 409–15.
80. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Roukas DK. Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 409–15.
81. Chong SA, Remington G. Clozapine augmentation: safety and efficacy. *Schizophr Bull* 2000; 26: 421–40.
82. Zink M, Dressing H. Clozapin-Augmentation mit atypischen Antipsychotika. *Nervenarzt* 2005; 76: 1092–102.
83. Munro J, Matthiasson P, Osborne S, Travis M, Purcell IS, Cobb AM, Launer M, Beer MD, Kerwin R. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 292–8.
84. Matthiasson P, Munro JC, Travis MJ, Osborne SA, Purcell S, Cobb AM. Amisulpride augmentation of clozapine effect in patients with treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 53 (Suppl 1): 209.
85. Henderson DC, Kunek L, Nguyen DD, Borba CP, Daley TB, Louie PM, Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Goff DC. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 142–7.
86. Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 117–24.
87. Potter WZ, Ko GN, Zhang LD, Yan WW. Clozapine in China: a review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacology* 1989; 99: S87–S91.
88. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 395–7.
89. De Groot IW, Heck AH, van Harten PN. Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 129–30.
90. Taylor CG, Flynn SW, Altman S, Ehman T, MacEwan GW, Honer WG. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. *Schizophr Res* 2001; 48: 156–8.
91. Kaye NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 215–6.
92. Genc Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther* 2007; 24: 1–13.
93. Higashima M, Takeda T, Nagasawa T, Hirao N, Oka T, Nakamura M, Kitamura M, Koshimo Y. Combined therapy with low-potency neuroleptic levomepromazine as an adjunct to haloperidol for agitated patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 380–1.
94. Kotler M, Strous D, Reznik I, Shwartz S, Weizman A, Spivak B. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 23–6.
95. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Bera R, Yeh C, Arvanitis LA. The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone, or thioridazine. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 121–30.
96. Centorrino F, Goren J, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 700–6.
97. Kreyenbuhl J, Marcus S, West JC, Wilk JE, Olfson M. Adding or switching antipsychotic medications in treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 983–90.
98. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 122–7.
99. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 133–42.
100. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 569–73.
101. Josiassen JC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 130–6.
102. Yacioglu AEA, Akede BBK, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici K, Alptekin K, Ertugrul A, Jayathilake K, Göğüs A, Tunca Z, Meltzer HY. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 63–72.
103. Akede BB, Yacioglu AEA, Alptekin K, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici MK, Jayathilake K, Tunca Z, Göğüs A, Meltzer HY. A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1912–9.
104. Honer WG, Thornton AE, Chen EYH, Chan RCK, Wong JOY, A B, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna P, Stip E, Williams R, MacEwan G, Wasan K, Procyshyn R. Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354: 472–82.

105. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 92: 90–4.
106. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–96.
107. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF. Effects of 6 months of clozapine treatment on the quality of life in chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41: 892–7.
108. Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. Increased dopamine D2 receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 311–4.
109. Goff DC, Freudenreich O. Focus on polypharmacy in schizophrenia: does anyone truly benefit? *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 109–11.
110. Kennedy NB, Procyshyn RM. Rational antipsychotic polypharmacy. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 3: 155–9.
111. Stahl S. Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 93–4.
112. Leucht S. Psychiatric treatment guidelines: doctors' non-compliance or insufficient evidence. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 417–9.
113. Patrick V, Levin ED, Schleifer SJ. Antipsychotic polypharmacy: is there evidence for its use? *J Psychiatr Pract* 2005; 11: 248–57.
114. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 323–30.
115. Stahl S. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 321–2.
116. Stahl S. A successful antipsychotic combination trial. Quo vadis? *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 241–2.
117. Fehr C, Bechter K. Pro und Kontra: Monotherapie – Goldstandard der Psychopharmakabehandlung? *Psychiatr Prax* 2006; 33: 207–10.

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Hans Rittmannsberger

Geboren 1949. Medizinstudium in Wien, Promotion 1974. Ausbildung zum Facharzt für Psychiatrie an der OÖ Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg in Linz. 1981 Facharzt für Psychiatrie. Psychotherapeut (Individualpsychologie, Familientherapie, NLP), Arzt für Psychotherapie. 1987 Leiter der Abteilung Psychiatrie 3, seit 1997 Leiter der Abteilung Psychiatrie 1. Habilitation für das Fach Psychiatrie 1996, Verleihung des Titels Professor 2006. Derzeit Präsident der Österreichischen Schizophreniegesellschaft.



WISSENSCHAFTLICHE SEMINARE

Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Leiter: O. Univ.-Prof. Dr. med. DDr. h.c. S. Kasper

Thema: F5: Verhaltensauffälligkeiten in Verbindung mit körperlichen Störungen und Faktoren

F6: Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen

F9: Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend

Zeit: Sommersemester 2008, Donnerstag, 14¹⁵–15³⁰ Uhr

Ort: Hörsaal B, Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien

Organisation: PD Dr. med. Andreas Erfurth

(E-Mail: andreas.erfurth@meduniwien.ac.at)

Freier Zugang, eine Anmeldung ist nicht erforderlich!

13.03.2008: Neurobiologie der Essstörungen

Ao. Univ.-Prof. Dr. Ursula Bailer – Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med. Univ. Wien

03.04.2008: Klinik der Essstörungen

OA Dr. Alexandra Strnad – Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med. Univ. Wien

10.04.2008: Schlafstörungen: Neue Aspekte

Univ.-Doz. Dr. Gerda Saletu-Zyhlarz – Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med. Univ. Wien

17.04.2008: Diagnostik und Therapie der Persönlichkeitsstörung

Univ.-Prof. Dr. Marius Nickel – Psychosomatisches Zentrum Bad Aussee

24.04.2008: Aktuelle Forschung

08.05.2008: Persönlichkeitsstörungen im Maßregelvollzug

Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stompe – Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med. Univ. Wien

15.05.2008: Tourette Syndrom: State of the Art und neue Aspekte

Ao. Univ.-Prof. Dr. Mara Stamenkovic – Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med. Univ. Wien

05.06.2008: Aktuelle Forschung

12.06.2008: Störungen der Sexualität bei psychiatrischen Patienten

Prof. Dr. med. Wolfgang Weig – Niedersächsisches Landeskrankenhaus Osnabrück

19.06.2008: ADHD: eine Diagnose für Erwachsene?

Dr. Alexandra Kutzelnigg – Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med. Univ. Wien

26.06.2008: Transsexualismus, Klinik und Behandlungsaspekte

PD Dr. Nikolaus Michael – Evangelische Stiftung Tannenhof, Remscheid

Die Veranstaltung wird im Rahmen des Diplomfortbildungsprogramms der Österreichischen Ärztekammer im Ausmaß von 2 Stunden je Vortrag für das Fach Psychiatrie angerechnet.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)