

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

## **Kombinationstherapie in der Behandlung schizophren Erkrankter jenseits der Polypharmazie**

Wobrock T, Falkai P

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2008; 9 (3), 32-38

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,-

# 77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026  
7.–10. Juni  
**AACHEN**

**Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt**

[dgnc-kongress.de](http://dgnc-kongress.de)

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch  
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen  
Blick ins Programm!*



*Registrieren  
Sie sich jetzt!*



# Kombinationstherapie in der Behandlung schizophrener Erkrankter jenseits der Polypharmazie

T. Wobrock, P. Falkai

**Kurzfassung:** Die Kombination verschiedener Antipsychotika miteinander sowie von Antipsychotika mit anderen Psychopharmaka wie Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern oder Benzodiazepinen in der Behandlung schizophrener Erkrankter ist in der klinischen Praxis häufig, obwohl in den bisherigen Leitlinien die antipsychotische Monotherapie deutlich präferiert wird.

In der vorliegenden Arbeit werden die randomisierten, kontrollierten Studien zur Kombinationstherapie mit den genannten Substanzen zusammengefasst und kritisch bewertet. Dabei wird deutlich, dass hauptsächlich theoretisch geleitete Überlegungen den Hintergrund für eine Kombination verschiedener Antipsychotika darstellen, und eine Empfehlung mit hoher Evidenz hierzu bei heterogener Studienlage nicht abgegeben werden kann. Die Augmentation mit Antidepressiva bei persistierender

Negativsymptomatik sowie mit Stimmungsstabilisierern bei zusätzlichen affektiven Symptomen kann aufgrund der derzeitigen Studien noch am ehesten empfohlen werden. Die Durchführung weiterer randomisierter, kontrollierter Studien ist notwendig, um fundierte Behandlungsempfehlungen mit ausreichendem Evidenzgrad hinsichtlich zu bevorzugender Kombinationen bei Patienten mit medikamentöser Therapieresistenz machen zu können.

## **Abstract: Combination Therapy in the Treatment of Schizophrenia Beyond Polypharmacy.**

In clinical practice, many schizophrenia patients receive two and more antipsychotics, and combination with antidepressants, mood stabilizers and benzodiazepines is also common, although international

guidelines on schizophrenia indicate that monotherapy with antipsychotics should be preferred.

We summarise randomised controlled studies with regard to combination therapy and provide critical comments on the results of these studies. In summary, there are more theoretical assumptions for a rational combination of neuroleptics in the treatment of schizophrenia than evidence-based recommendations, because the available studies reveal conflicting results. Augmentation with antidepressant agents in the case of persisting negative symptoms and with mood stabilizers in patients with additional affective symptoms can be recommended. Further randomised controlled studies are necessary to recommend combination strategies on a higher level of evidence for treatment-resistant schizophrenia patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2008; 9 (3): 32–8.**

## ■ Einleitung

In den meisten Leitlinien zur Schizophreniebehandlung wird die Monotherapie mit Antipsychotika präferiert [1–4]. In der klinischen Praxis werden allerdings häufig sowohl verschiedene Antipsychotika miteinander als auch Antipsychotika mit anderen Psychopharmaka kombiniert [5].

Die Kombinationsbehandlung begründet sich oft aus der spezifischen Behandlungssituation heraus. So bietet sich in der Akuttherapie eine Kombination mit Benzodiazepinen aufgrund starker Anspannung und Ängstlichkeit an. Solche Kombinationen werden auch in den angeführten Leitlinien unter diesem Aspekt empfohlen [1].

Dennoch entspricht das Ausmaß der Verordnung multipler Präparate in der klinischen Praxis nicht der Leitlinienintention. Eine antipsychotische Polypharmazie entspricht derzeit eher der Regel und wird bei über 30 % der Patienten mit Schizophrenie angenommen, in den Studien mit Patienten in ambulanter Behandlung liegt die Rate derer, welche mehr als zwei antipsychotisch wirksame Medikamente gleichzeitig erhalten, bei mindestens 10–20 %, bei stationären Patienten bei bis zu 50 % [6].

Bei der pharmakologischen Kombinationsbehandlung können generell zwei Strategien unterschieden werden:

- die antipsychotische Kombinationstherapie (Kombination verschiedener Antipsychotika) und
- die Augmentationstherapie (Kombination von Antipsychotika mit anderen Substanzen).

Aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Georg-August Universität Göttingen

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Thomas Wobrock, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Georg-August Universität Göttingen, D-37075 Göttingen, von-Siebold-Straße 5; E-Mail: twobroc@gwdg.de

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, die vorhandene Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien darzustellen und eine darauf basierende kritische Empfehlung im Diskussionsenteil abzugeben.

## ■ Methodik der Literaturrecherche

Für ein evidenzbasiertes Vorgehen zur Einbeziehung aller verfügbaren Pharmakotherapiestudien bei Patienten mit schizophrener Psychose wurde eine systematische Literaturrecherche und Studienbewertung nach den Cochrane-Kriterien in den Datenbanken PubMed (1966–2007), MEDLINE (1966–2007), PsycINFO (1989–2007), CINAHL (1989–2007) und EMBASE (1989–2007) mit den Suchbegriffen „Schizophrenie“ („schizophrenia“) und „Kombinationstherapie“ („combination therapy“) oder „Augmentation“ („augmentation“) und „Antipsychotika“ („antipsychotics“), „Antidepressiva“ („antidepressive agents“), „Benzodiazepine“ („benzodiazepines“) sowie „Stimmungsstabilisierer“ („mood stabilizer“) unter der Unterrubrik randomisierte klinische Studien („randomised clinical trials“) an Menschen („humans“) durchgeführt. Die gefundenen Literaturstellen wurden anhand der Titel und Zusammenfassungen (Abstracts) kritisch gesichtet und passende Literaturstellen ausgewählt. Danach wurden die gefundenen Literaturstellen im Volltext durchgesehen und die Studien kritisch bewertet.

Es sei darauf hingewiesen, dass sich gerade auf dem Gebiet der Kombinationstherapie vielfach für die klinische Praxis relevante Fallserien und Fallberichte finden lassen, die in diesbezüglichen Übersichtsartikeln dargestellt werden [6]. Die Darstellung aller Fallberichte zu dieser Thematik kann aufgrund ihrer Fülle nicht im Rahmen dieser Übersicht stattfinden, deswegen erfolgte die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien. Bei diesen ist der geringste systematische Verzerrungseffekt („bias“) anzunehmen.

## ■ Antipsychotische Kombinationstherapie – Ergebnisse

Für die Kombination mehrerer Antipsychotika liegen nur wenige randomisierte kontrollierte Studien vor. Die meisten beziehen sich hierbei auf die Kombination von Clozapin mit einem weiteren Antipsychotikum bei vorliegender Therapieresistenz.

Bei den Studien zur Kombination von Clozapin mit konventionellen Antipsychotika ergab sich unter der Kombination von Clozapin und Sulpirid eine 20%ige Verbesserung im Gesamtscore der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), eine signifikant überlegene Reduktion der Positivsymptomatik (Gesamtscore der Scale of Assessment of Positive Symptoms [SAPS]) und auch der Negativsymptomatik (Gesamtscore der Scale of Assessment of Negative Symptoms [SANS]) (bei allerdings jeweils einem Patienten mit zunehmendem Speichelfluss bzw. Spätdyskinesien) im Vergleich zur Clozapin-Monotherapie [7]. Die Kombination von Clozapin und Chlorpromazin erbrachte lediglich in Einzelitems der BPRS Vorteile gegenüber der Chlorpromazin-Monotherapie, keine Überlegenheit hingegen gegenüber der Clozapin-Monotherapie [8].

Für die Kombination von Clozapin mit atypischen Antipsychotika liegen mittlerweile 5 randomisierte, placebokontrollierte Studien vor, davon alleine 4 zur Kombination von Clozapin und Risperidon. Während in der ersten Untersuchung sogar die Clozapin-Placebo-Gruppe besser abschnitt als die Clozapin-Risperidon-Gruppe [9] und in einer anderen Studie kein Unterschied bestand [10], ergab sich in den zwei anderen Untersuchungen eine Überlegenheit der Verumkombination entweder bezüglich der gesamten Psychopathologie (BPRS) einschließlich der Negativsymptomatik (SANS) [11] oder nur in einer Subskala (Desorganisation) der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [12]. In einer einfach verblindeten Studie, welche die Kombinationen Clozapin und Amisulprid versus Clozapin und Quetiapin verglich, zeigte sich unter Clozapin plus Amisulprid eine signifikant überlegene Verbesserung der gesamten Psychopathologie (BPRS), der Positiv- (SAPS) und Negativsymptomatik (SANS) sowie des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression Scale [CGI]) [13].

Außerhalb von Clozapin findet sich nur noch eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie bezüglich einer antipsychotischen Kombination, nämlich der von Olanzapin mit Sulpirid [14]. In dieser Studie ergab sich keine Verbesserung der Positiv- und Negativsymptomatik durch die Kombination im Vergleich zur Olanzapin-Monotherapie [14]. Weitere Einzelheiten der angeführten Studien sind Tabelle 1 zu entnehmen.

## ■ Augmentationsstrategien

Eine der häufigsten medikamentösen Kombinationen in der Akutbehandlung der Schizophrenie ist die Zugabe von Benzodiazepinen wie z. B. Lorazepam, wenn Unruhe, Angst und Erregung vorliegen. Dieses Vorgehen wird durch die Leitlinien gestützt [1, 4].

Ein Cochrane-Review, welches 16 randomisierte, kontrollierte Studien in die Analyse einbezog, kam zu dem Ergebnis,

dass der Vorteil einer Kombination mit Benzodiazepinen nach 2 Stunden gegenüber der Monotherapie nicht mehr nachweisbar war [15]. Hinsichtlich der Wirksamkeit auf psychotische Symptomatik sei kein eigentlicher Benefit erkennbar, allerdings sei die Notwendigkeit einer Antiparkinsonmedikation unter der Kombinationsbehandlung geringer (sogenannte „number needed to treat“ [NNT] von 9).

Die Kombination mit Stimmungsstabilisierern (mood stabilizers) wird hauptsächlich dann durchgeführt, wenn die Zielsymptome wie produktive Symptomatik, Negativsymptome, affektive Symptome oder Aggressivität nur unzureichend auf eine antipsychotische Pharmakotherapie ansprechen.

Bei der Kombination von Antipsychotika (Fluphenazin, Haloperidol, Pimozid) mit Lithium ergeben sich in der Mehrzahl der randomisierten, kontrollierten Studien keine Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit auf psychotische Symptome [16–21] (Tab. 2). In einigen weiteren Untersuchungen, in denen Patienten mit schizoaffectiver Psychose eingeschlossen waren, ergaben sich Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit der Kombination zumindest auf einen Teil der Symptome wie z. B. Ängstlichkeit zumeist bei den schizoaffectiven Patienten [21–26]. Deswegen kommt ein Cochrane-Review zu dem Schluss, dass die Evidenz für diese Kombination für schizophrene Patienten bis dato inkonklusiv ist und signifikant wirksamer nur für diejenigen Patienten mit zusätzlichen affektiven Symptomen [27].

Auch unter der Kombination mit Carbamazepin wurde in den meisten randomisierten kontrollierten Studien keine Überlegenheit zur Monotherapie beobachtet [25, 28–32] (Tab. 2). In einer randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung mit kleiner Fallzahl war die Kombination im Vergleich zur Monotherapie überlegen [33]. In einem Cochrane-Review wird deswegen diese Kombination in der Routinebehandlung nicht empfohlen, obwohl hier bei 2 Studien eine überlegene globale Wirksamkeit und insgesamt weniger Bewegungsstörungen beobachtet wurden [44].

Zur Kombination mit Valproat liegen insgesamt 5 randomisierte, kontrollierte Studien vor, wovon 3 eine überlegene Wirksamkeit der Kombinationstherapie zumindest bezüglich Aggressivität und Feindseligkeit im Vergleich zur antipsychotischen Monotherapie aufweisen [34–37] (Tab. 2). In den anderen beiden Untersuchungen findet sich kein Unterschied [28, 38]. Ein Cochrane-Review kommt auch hier zu einer eher negativen Bewertung dieser Augmentationsstrategie und sieht keine Überlegenheit an den jeweiligen Studienendpunkten, lediglich das vorübergehend schnellere Eintreten einer Wirksamkeit wird festgehalten [45].

Mittlerweile existieren auch randomisierte, kontrollierte Untersuchungen mit dem Stimmungsstabilisierer Lamotrigin und dem Antiepileptikum Topiramat. Die Studien mit Lamotrigin zeigen in 2 Untersuchungen eine überlegene Wirksamkeit der Kombination [39, 40] und in der dritten Studie findet sich immerhin bei den Completern eine bessere Wirksamkeit auf die Positivsymptomatik und die generelle Psychopathologie [41] (Tab. 2). Bei den Untersuchungen zu Topiramat konnte in der einen Studie nur eine Überlegenheit

**Tabelle 1:** Randomisierte kontrollierte Studien zur antipsychotischen Kombinationstherapie

| Literatur                | Kombination                             | Patienten (n)                                                                  | Dosis/Dauer                                                                                                                                        | Ergebnis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yacioglu et al. [9]      | Clozapin/Risperidon                     | Schizophrenie nach DSM-IV, partielle Response auf Clozapin (n = 30)            | 6 Wochen: CLOZ (im Mittel 516 mg/d) + RIS bis 6 mg/d (n = 16) vs. CLOZ (im Mittel 414 mg/d) + PLZ (n = 14)                                         | Signifikante Verbesserung in der PANSS Positiv-Subskala und einzelnen kognitiven Funktionen in Placebo-gruppe, unter RIS signifikant mehr Sedation und Prolaktinerhöhung.                                                                                                                                               |
| Josiassen et al. [11]    | Clozapin/Risperidon                     | Schizophrenie nach DSM-IV, keine oder partielle Response auf Clozapin (n = 40) | 12 Wochen: CLOZ (im Mittel 529 mg/d) + RIS bis 6 mg/d (n = 20) vs. CLOZ (im Mittel 403 mg/d) + PLZ (n = 20)                                        | Signifikante Verbesserung in der BPRS (Gesamtscore und Positiv-Subscore) sowie in der SANS und Anstieg der EPS in der SAS unter RIS.                                                                                                                                                                                    |
| Honer et al. [10]        | Clozapin/Risperidon                     | Schizophrenie nach DSM-IV, schlechte Response auf Clozapin (n = 68)            | 8 Wochen: CLOZ (im Mittel 494 mg/d) + RIS bis 3 mg/d (n = 34) vs. CLOZ (im Mittel 487 mg/d) + PLZ (n = 34), optionale Weiterführung über 18 Wochen | Bezüglich der PANSS kein Unterschied zwischen den Gruppen, signifikante leichte Verbesserung im verbalen Arbeitsgedächtnis unter Placebo, signifikante leichte Erhöhung des Nüchternblutzuckers in der RIS-Gruppe.                                                                                                      |
| Freudenreich et al. [12] | Clozapin/Risperidon                     | Schizophrenie nach DSM-IV, partielle Response auf Clozapin (n = 24)            | 6 Wochen: CLOZ + RIS 4 mg/d (n = 12) vs. CLOZ + PLZ (n = 12)                                                                                       | Nicht-signifikante Verbesserung im PANSS-Gesamtscore, aber in Subskala „Desorganisierte Gedanken“ signifikante Verbesserung unter RIS.                                                                                                                                                                                  |
| Genc et al. [13]         | Clozapin/Amisulprid, Clozapin/Quetiapin | Schizophrenie nach DSM-IV, partielle Response auf Clozapin (n = 56)            | 8 Wochen: nur einfach verblindet CLOZ + AMI (n = 28) vs. CLOZ + QUET (n = 28)                                                                      | Signifikant überlegene Verbesserung in der BPRS, SAPS, SANS, CGI unter Kombination mit Amisulprid.                                                                                                                                                                                                                      |
| Potter et al. [8]        | Clozapin/Chlorpromazin                  | Schizophrenie nach DSM-III (n = 57)                                            | 8 Wochen: CLOZ (bis 600 mg/d) (n = 17) vs. CPZ (bis 600 mg/d) (n = 20) vs. CLOZ (bis 400 mg/d) + CPZ (bis 400 mg/d) (n = 20)                       | Signifikant überlegene Verbesserung in der Abbruchrate, BPRS-Subscores Desorganisation, ungewöhnliche Gedanken, Feindseligkeit, aber nicht des Gesamtscores unter der Kombination im Vergleich zu Chlorpromazin, jedoch nicht zu Clozapin. In den Clozapin-gruppen BPRS Depressions-score-Ratio signifikant verbessert. |
| Shiloh et al. [7]        | Clozapin/Sulpirid                       | Schizophrenie nach DSM-IV, partielle Response auf Clozapin (n = 28)            | 10 Wochen: CLOZ (im Mittel 425 mg/d) + PLZ (n = 12) vs. CLOZ (im Mittel 425 mg/d) + SUL (600 mg/d) (n = 16)                                        | Signifikant überlegene Verbesserung im BPRS-Gesamtscore, der SAPS, SANS unter der Kombination, darunter signifikante Erhöhung des Prolaktins, bei einem Patienten Verschlechterung einer vorbestehenden tardiven Dyskinesie.                                                                                            |
| Kotler et al. [14]       | Olanzapin/Sulpirid                      | Schizophrenie nach DSM-IV, therapieresistent (n = 17)                          | 8 Wochen: OLA (im Mittel 22,5 mg/d) (n = 8) vs. OLA (im Mittel 22,2 mg/d) + SUL (600 mg/d) (n = 9)                                                 | Kein Unterschied in der Positiv- und Negativsymptomatik, aber signifikant überlegene Verbesserung der Depressivität in der HAMD unter Kombination.                                                                                                                                                                      |

CLOZ = Clozapin; AMI = Amisulprid; SUL = Sulpirid; OLA = Olanzapin; RIS = Risperidon; QUET = Quetiapin; PLZ = Placebo; CPZ = Chlorpromazin; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; HAMD = Hamilton Depression Rating Scale; SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms; EPS = Extrapyramidal-motorische Störungen; SAS = Simpson Angus Scale; CGI = Clinical Global Impressions

in der PANSS-Subskala allgemeine Psychopathologie gesehen werden [44], in der anderen Studie wurde zwar von den Autoren eine statistisch signifikante Überlegenheit der Kombination beschrieben, diese aber nicht als klinisch bedeutsam bezeichnet [43].

Zur Therapie der Negativsymptomatik besteht aus der klinischen Praxis heraus eine gewisse Evidenz für die Kombina-

tion mit Antidepressiva. Mittlerweile liegen 15 randomisierte, kontrollierte Studien vor, welche diese Augmentationsstrategie untersuchen. Dabei erwies sich die Kombination mit Mianserin in 2 Studien als überlegen [46, 47], wobei in der einen Studie lediglich der BPRS-Gesamtscore eine überlegene Verbesserung aufwies, aber nicht der SANS-Score [47]. Die Kombination mit Maprotilin zeigte sich in einer Studie als nicht überlegen gegenüber der Monotherapie [48] und in einer

**Tabelle 2:** Randomisierte kontrollierte Studien zur Augmentation mit Stimmungsstabilisierern

| Kombination                     | Anzahl der Studien und Patienten (n)                            | Überlegenheit der Kombination = positives Ergebnis                                                                                            | Keine Überlegenheit der Kombination = negatives Ergebnis             |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Lithium</b>                  |                                                                 |                                                                                                                                               |                                                                      |
| Clozapin                        | 1 Studie, S (n = 10), SA (n = 10); DSM-IV                       | 1 Studie: Signifikante Verbesserung (PANSS, CGI) bei den SA, in S intermittierende Verschlechterung [21]                                      | 1 Studie: kein Unterschied zu Placebo [16]                           |
| Fluphenazin                     | 2 Studien, S, SA, Sform (n = 70)                                | 1 Studie: Signifikante Verbesserung im Hinblick auf die Ängstlichkeit [24]                                                                    | –                                                                    |
| Haloperidol                     | 3 Studien, TRS und akute S/SA mit Hyperaktivität (n = 61)       | 2 Studien: Signifikante Verbesserung insgesamt [22], Verbesserung bei 4 von 8 Patienten [26]                                                  | 1 Studie: kein Unterschied zu Placebo [18]                           |
| Pimozid                         | 1 Studie, funktionelle Psychosen, „schizophrenia-like“ (n = 84) | –                                                                                                                                             | 1 Studie: kein Unterschied zu Monotherapie [20]                      |
| Diverse Antipsychotika          | 4 Studien, TRS bzw. TRSA (n = 114)                              | 2 Studien: Signifikante Verbesserung im CGI [25] und insgesamt [23]                                                                           | 2 Studien: kein Unterschied zu Placebo [17, 19]                      |
| <b>Carbamazepin</b>             |                                                                 |                                                                                                                                               |                                                                      |
| Haloperidol                     | 5 Studien, TRS, S, akute S (n = 95)                             | 1 Studie: Verbesserung bei 2 von 6 Patienten [26]                                                                                             | 4 Studien: kein Unterschied oder Verschlechterung zu Placebo [28–31] |
| FGAs                            | 2 Studien, S, TRS (n = 52)                                      | 1 Studie: Signifikante Verbesserung (BPRS, GAS) [33]                                                                                          | 1 Studie: kein Unterschied zu Placebo [25]                           |
| Chlorpromazin                   | 1 Studie, S, prädominante Negativsymptomatik (n = 30)           | –                                                                                                                                             | 1 Studie: kein Unterschied zu Placebo [32]                           |
| <b>Valproat</b>                 |                                                                 |                                                                                                                                               |                                                                      |
| Haloperidol                     | 3 Studien, S/SA, akute S (n = 81)                               | 2 Studien: 1 Studie mit signifikanter Verbesserung nur in Feindseligkeit [34], 1 Studie mit signifikanter Verbesserung in SANS, CGI [35]      | 1 Studie: kein Unterschied zu Placebo [28]                           |
| Olanzapin, Risperidon           | 1 Studie, akute S (n = 249)                                     | 1 Studie: raschere Verbesserung in PANSS Gesamtscore, PANSS Positiv Subscore, BPRS [36, 37]                                                   | –                                                                    |
| FGAs                            | 1 Studie, funktionelle Psychosen mit TD (n = 62)                | –                                                                                                                                             | 1 Studie: kein Unterschied zu Placebo [38]                           |
| <b>Lamotrigin</b>               |                                                                 |                                                                                                                                               |                                                                      |
| Clozapin                        | 2 Studien, TRS (n = 86)                                         | 2 Studien: Signifikante Verbesserung in PANSS allgemeine Psychopathologie, Positiv Subscore, in 1 Studie auch PANSS Negativ Subscore [39, 40] | –                                                                    |
| Clozapin, Olanzapin, Risperidon | 1 Studie, TRS (n = 38)                                          | 1 Studie: Bei den Completern signifikante Verbesserung in PANSS allgemeine Psychopathologie, Positiv Subscore [41]                            | –                                                                    |
| <b>Topiramats</b>               |                                                                 |                                                                                                                                               |                                                                      |
| SGAs/FGAs                       | 2 Studien, S, TRS (n = 92)                                      | 2 Studien: Signifikante Verbesserung nur in PANSS allg. Psychopathologie [42], klinisch nicht bedeutsame Verbesserung in BPRS [43]            | –                                                                    |

S = Schizophrenie; SA = schizoaffektive Psychose; TRS = therapieresistente Schizophrenie; TRSA = therapieresistente schizoaffektive Psychose; Sform = schizophreniforme Störung; TD = tardive Dyskinesien; FGAs = First-Generation Antipsychotics (konventionelle); SGAs = Second-Generation Antipsychotics („Atypika“); PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; HAMD = Hamilton Depression Rating Scale; SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms; GAS = Global Assessment of Functioning Scale; CGI = Clinical Global Impressions

anderen Studie Fluvoxamin unterlegen [49]. Eine Kombination mit Trazodon erbrachte in 2 Studien eine überlegene Wirksamkeit hinsichtlich negativer Symptome [46, 50]. Die Kombination mit Fluvoxamin erwies sich in 3 Studien in der Verbesserung der Negativsymptomatik überlegen, zweimal gegenüber Placebo [51, 52] und einmal gegenüber Maprotilin [49]. Fluoxetin zeigte in 3 von 4 Studien keine Überlegenheit versus Placebo [53–55], in der einen Studie fand sich eine höhere Reduktion in der BPRS Negativ- und Depressions-Subskala gegenüber Placebo [56]. Sowohl für Citalopram [57] als auch für Sertralin [58] liegt jeweils eine Studie vor, in welcher sich keine Vorteile versus Placebo hinsichtlich

negativer Symptome beobachten ließen. Die Kombination mit Paroxetin erbrachte hingegen eine überlegene Wirksamkeit auf Negativsymptome (PANSS-Negativ-Subscore) bei unveränderter Depressivität (Hamilton Depression Rating Scale [HAMD]) [59]. Ebenfalls positive Resultate lieferten 2 Studien mit Mirtazapin, in welchen sowohl eine höhere Verbesserung in der Negativsymptomatik als auch der gesamten Psychopathologie gesehen wurde [60, 61].

Ein Cochrane-Review kommt zu einer zurückhaltend positiven Bewertung, was die Kombination mit einem Antidepressivum zur Therapie negativer Symptome anbelangt [62].

Zusammenfassend ergibt sich insgesamt für die Kombination eines Antipsychotikums mit einem Antidepressivum ein uneinheitliches Bild, was die Wirksamkeit gegen die Negativsymptomatik anbelangt. Gerade die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) lieferten in den Studien sich widersprechende Ergebnisse, welche sicher nicht durch einen unterschiedlichen Wirkmechanismus erklärt werden können. Deswegen kommt eine aktuelle Metaanalyse bei Einschluss von 11 Studien auch zu einer nicht-signifikanten Effektstärke für diese Therapieoption [63]. Nur wenn die Studien für chronisch kranke Patienten separat betrachtet werden, ergibt sich eine signifikante Effektstärke für die Behandlung mit SSRIs, weswegen diese Therapiestrategie nur bei chronisch schizophrenen Patienten in der Metaanalyse befürwortet wird [63].

### ■ Diskussion

Ziele der Kombinationsbehandlung mit mehreren Antipsychotika können eine verbesserte antipsychotische Wirksamkeit bei ungenügendem Ansprechen auf Monotherapie, eine zusätzliche durch ein verändertes Rezeptorprofil erwünschte Wirkung oder eine Minimierung vorhandener Nebenwirkungen sein. Im Gegensatz zur häufig gebrauchten klinischen Praxis ist die Evidenz für die Wirksamkeit einer Kombination mehrerer verschiedener Antipsychotika allerdings gering. Die bei therapieresistenter Schizophrenie durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien liefern heterogene Ergebnisse und lassen keine wirklichen Rückschlüsse auf eine zu bevorzugende Kombinationstherapie zu. Die Auswahl der kombinierten antipsychotischen Substanzen richtete sich zumeist nach theoretischen Gesichtspunkten wie einem differentiellen Rezeptorprofil und einem geringen Interaktionsrisiko. Bis dato erscheinen diese Kriterien zusammen mit einem etwas unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil und Wirksamkeitsschwerpunkten (z. B. Aktivierung versus Sedierung) noch als die beste Rationale für die Auswahl einer Kombinationstherapie, so dass beispielsweise die Kombination von Clozapin mit Amisulprid [13] hier Vorteile versprechen könnte. Eine weitere Indikation für eine antipsychotische Kombinationsbehandlung kann sich auch aus der Absicht ergeben, substanzspezifische Nebenwirkungen eines Antipsychotikums durch eine mögliche niedrigere Dosierung in der Kombination zu reduzieren.

Häufig steigt allerdings die Nebenwirkungsrate mit zunehmender Anzahl der eingesetzten Präparate und eine Zuordnung der unerwünschten Arzneimittelwirkung zu einem einzelnen Präparat wird erschwert. Generell kann zu einer Kombination verschiedener Antipsychotika deswegen nicht geraten werden, und die Empfehlung einer antipsychotischen Monotherapie der Leitlinien bleibt auch nach der hier vorgelegten Literaturrecherche weiterhin bestehen.

Die eigentliche Indikation zur Kombinationsbehandlung von Antipsychotika mit anderen Substanzgruppen (wie z. B. Benzodiazepine, Antidepressiva, Hypnotika, Phasenprophylaktika etc.) kann sich bei unzureichender antipsychotischer Akutresponse, zur Behandlung von Begleitwirkungen oder speziellen Zielsymptomen (z. B. akute Erregung, Angst, Depression), die nicht durch Antipsychotika abge-

deckt werden, stellen. In aller Regel empfiehlt sich im weiteren Vorgehen, eine antipsychotische Basismedikation beizubehalten.

Die Wahl der Kombination richtet sich nach dem jeweiligen klinischen Zielsyndrom. Mit Ausnahme der Behandlung der Negativsymptomatik liegen für die Behandlungsempfehlungen bei anderen Zielsyndromen außer klinischer Erfahrung allerdings kaum wissenschaftlich ausreichende Grundlagen vor. Eine Reihe von pharmakodynamischen und pharmakokinetischen (Plasmaspiegel) Interaktionen der Antipsychotika untereinander, mit anderen Pharmaka und Substanzen sind zu beachten. Die Kombination von Clozapin und Carbamazepin empfiehlt sich aufgrund des erhöhten Agranulozytoserisikos nicht.

Bei überwiegender Positivsymptomatik ist die zusätzliche Gabe von Valproinsäure, versuchsweise auch Benzodiazepinen, Lithium, Carbamazepin oder Propranolol zu diskutieren (z. B. [64]). Die beste Evidenz liegt noch für die Wirksamkeit der Kombination von Valproinsäure mit Olanzapin, Risperidon oder Haloperidol bei akuter Exazerbation einer schizophrenen Psychose vor (z. B. [35, 36]). Bei der Kombination von Haloperidol mit Carbamazepin ist zu beachten, dass unter der Augmentation eine psychopathologische Verschlechterung eintreten kann, was durch einen Abfall des Haloperidolspiegels begründet sein könnte [28].

Bei erregt-gespannter oder ängstlich-aggressiver Symptomatik ist die Kombination mit Benzodiazepinen, sedierenden Antipsychotika, Carbamazepin, Lithium, Valproinsäure oder versuchsweise Propranolol eine mögliche Behandlungsoption, wobei die Evidenz hierfür eher gering ist [65–67].

Bei affektiver Begleitsymptomatik stellt die Augmentation mit Lithium, Lamotrigin, eventuell Carbamazepin oder Valproinsäure (kurativ und prophylaktisch) oder Antidepressiva (kurativ) eine mögliche Alternative dar. So konnten in eine Metaanalyse nach den Cochrane-Kriterien zur Wirksamkeit einer Lithiumtherapie bei schizophrenen Patienten 20 randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen werden, davon überprüften 11 Studien die Wirksamkeit der Kombination zur antipsychotischen Therapie [27]. Dabei konnte eine höhere Ansprechrate unter Lithium gefunden werden, wobei die Überlegenheit nicht in allen Studien zu finden war und verschwand, wenn Patienten mit affektiver Begleitsymptomatik ausgeschlossen wurden.

Bei der Augmentation mit Antidepressiva ist zu berücksichtigen, dass diese potentiell zu einer Verstärkung der psychotischen Symptomatik über eine Anregung des adrenergen Neurotransmittersystems führen können. Bei Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik ist die Kombination (nach einem Behandlungsversuch mit Clozapin oder einem der anderen atypischen Antipsychotika) mit Antidepressiva, bei eventuell konfundierender Parkinsonsymptomatik mit Anticholinergika, möglich. Bei den SSRI war bislang die Kombination mit Paroxetin erfolgversprechend, bei den übrigen Antidepressiva am ehesten die Kombination mit Mirtazapin.

## ■ Zusammenfassung

Die bisherigen Kombinations- und Augmentationsstrategien basieren wenig auf der Evidenz von randomisierten kontrollierten Studien, sondern eher auf klinischer Erfahrung im Einzelfall. Da die vorliegenden Studien eher widersprüchliche Ergebnisse liefern, wird dies auch in Zukunft so sein. Es fehlen derzeit Studien mit höherer Fallzahl, die eine Aussage zu bevorzugten Kombinationen erlauben, weswegen der Behandler bei der Orientierung häufig auf seine subjektive Erfahrung sowie auf Einzelfallberichte und Fallserien angewiesen ist.

Einer der Gründe, warum solche Studien schwierig durchzuführen sind, ist die fehlende Finanzierung durch die Pharmaindustrie. Die meisten bis dato publizierten Studien zur Monotherapie waren durch die Pharmaindustrie finanziell gefördert. Verständlicherweise sind die Hersteller auch zunächst an einer Studie zur Überlegenheit ihrer Substanz als Monotherapie interessiert und weniger an einer Empfehlung der Kombination mit einem Konkurrenzpräparat.

Ein weiterer Grund mögen auch die Bedenken vor haftungsrechtlichen Konsequenzen bei noch unzureichend abschätzbaren pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen zweier oder mehrerer Substanzen mit dem Risiko erhöhter unerwünschter Arzneimittelwirkungen sein. Aus diesen Gründen kann die Finanzierung solcher Studien vermutlich eher im Rahmen einer öffentlichen Förderung erfolgen. Hier sind nun vereinzelt Initiativen wie z. B. seitens des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) mit dem Track „Klinische Studien“ zu erkennen, was aber den Autoren dieser Übersicht bislang als nicht ausreichend erscheint, zumal die Durchführung solcher Studien nach der Novellierung des Arzneimittelgesetzes mit einem erheblichen bürokratischen und organisatorischen Aufwand einschließlich der Einbeziehung von Zentren für klinische Studien verbunden ist.

## ■ Relevanz für die Praxis

- Für die Auswahl der antipsychotischen Kombination bei Therapieresistenz ist derzeit eher das Rezeptorprofil als die Studienevidenz zielführend.
- Bei zusätzlichen affektiven Symptomen oder Aggressivität Augmentation mit Stimmungsstabilisierern etc. erfolgversprechend.
- Bei persistierender Negativsymptomatik Augmentation mit Antidepressiva sinnvoll.

## Literatur:

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2<sup>nd</sup> ed. Am J Psychiatry 2004; 161 (Suppl): 1–114.
- McGorry P, Killackey E, Elkins K, Lambert M, Lambert T for the RANZCP Clinical Practice Guideline Team for the treatment of schizophrenia. Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia. Australas Psychiatry 2003; 11: 136–47.
- National Institute for Clinical Excellence. Core Interventions in the Treatment of Schizophrenia. NICE, London, 2003. www.nice.org.uk.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Hrsg). S3 – Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Leitlinienprojektgruppe: Gaebel W, Falkai P, Weinmann S, Wobrock T. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 2006.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Zito JM, Lehman A. Relationship of the use of adjunctive pharmacological agents to symptoms and level of function in schizophrenia. Am J Psychiatry 2002; 159: 1035–43.
- Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. Curr Med Chem 2004; 11: 313–27.
- 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.
- Potter WZ, Ko GN, Zhang LD, Yan WW. Clozapine in China: a review and preview of US/PRC collaboration. Psychopharmacology (Berl) 1989; 99 (Suppl): S87–S91.
- Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici MK, Alptekin K, Ertugrul A, Jayatilake 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.
- Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Stip E, Williams R, MacEwan GW, 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.
- Josiassen RC, 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.
- 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.
- 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.
- Kotler M, Strous RD, Reznik I, Schwartz 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.
- Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD006391.
- Schulz SC, Thompson PA, Jacobs M, Ninan PT, Robinson D, Weiden PJ, Yadam K, Glick ID, Odbert CL. Lithium augmentation fails to reduce symptoms in poorly responsive schizophrenic outpatients. J Clin Psychiatry 1999; 60: 366–72.
- Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Ohtsubo Y, Yamamoto S, Zamami M, Okada M. Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Acta Psychiatr Scand 1995; 92: 220–4.
- Wilson WH. Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia. A double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. Psychopharmacology 1993; 111: 359–66.
- Collins PJ, Larkin EP, Shubsachs AP. Lithium carbonate in chronic schizophrenia – a brief trial of lithium carbonate added to neuroleptics for treatment of resistant schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 1991; 84: 150–4.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Owens D. The Northwick Park “functional” psychosis study: diagnosis and treatment response. Lancet 1988; 2: 119–25.
- Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 223–8.
- Biederman J, Lerner Y, Belmaker RH. Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizo-affective patients. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 327–33.
- Small JG, Kellams JJ, Milstein V, Moore J. A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1975; 132: 1315–7.
- Hogarty GE, McEvoy JP, Ulrich RF, DiBarry AL, Bartone P, Cooley S, Hammill K, Carter M, Munetz MR, Perel J. Pharmacotherapy of impaired affect in recovering schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 29–41.
- Simhandl C, Meszaros K, Denk E, Thau K, Topitz A. Adjunctive carbamazepine or lithium carbonate in therapy-resistant chronic schizophrenia. Can J Psychiatry 1996; 41: 317.
- Kahn EM, Schulz SC, Perel JM, Alexander JE. Change in haloperidol level due to carbamazepine – a complicating factor in combined medication for schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 1990; 10: 54–7.
- Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 2004; 65: 177–86.
- Hesslinger B, Normann C, Langosch JM, Klose P, Berger M, Walden J. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1999; 19: 310–5.
- Dose M, Apelt S, Emrich HM. Carbamazepine as an adjunct of antipsychotic therapy. Psychiatry Res 1987; 22: 303–10.
- Llorca PM, Wolf MA, Lancon C, Bougerol T. Clinical efficacy of bromocriptine, carbamazepine, and cyproheptadine as adjuvant to neuroleptics in 24 chronic resistant schizophrenics. Encephale 1993; 19: 565–71.
- Martin-Munoz JC, Morinigo-Dominguez AV, Mateo-Martin I, Guajardo FI. Carbamazepine: An effective adjunct treatment for schizophrenia. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1992; 20: 11–6.
- Nachshoni T, Levin Y, Levy A, Kritz A. A double-blind trial of carbamazepine in negative symptom schizophrenia. Biol Psychiatry 1994; 35: 22–6.
- Neppe VM. Carbamazepine as adjunctive treatment in nonepileptic chronic inpatients with EEG temporal lobe abnormalities. J Clin Psychiatry 1983; 44: 326–31.
- Dose M, Hellweg R, Yassouridis A, Theison M, Emrich HM. Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. Pharmacopsychiatry 1998; 31: 122–5.
- Wassef AA, Dott SG, Harris A, Brown A, O’Boyle M, Meyer WJ 3<sup>rd</sup>, Rose RM. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 357–61.
- Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy LA, Wozniak P, Somerville KW. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 2052–3.
- Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozniak P, Kochan LD, Tracy KA. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. Psychiatr Serv 2004; 55: 290–4.

38. Fisk GG, York SM. The effect of sodium valproate on tardive dyskinesia – revisited. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 542–6.
39. Tiihonen J, Hallikainen T, Rynnänen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M, Toivonen P, Wahlbeck K, Putkonen A. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1241–8.
40. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, Spina E, Meduri M. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 93: 109–16.
41. Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blaran M, Javitt DC, Heresco-Levy U. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 441–6.
42. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvärinen S, Eronen M, Putkonen H, Takala P, Mehtonen OP, Puck M, Oksanen J, Koskelainen P, Joffe G, Aer J, Hallikainen T, Rynnänen OP, Tupala E. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1012–5.
43. Ko YH, Joe SH, Jung IK, Kim SH. Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 169–75.
44. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 218–24.
45. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2004; 70: 33–7.
46. Hayashi T, Yokota N, Takahashi T, Tawara Y, Nishikawa T, Yano T, Furutani M, Fujikawa T, Horiguchi J, Yamawaki S. Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 199–205.
47. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Valevski A, Bodinger L, Munitz H, Weizman A. Mianserin or placebo as adjuncts to typical antipsychotics in resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 59–64.
48. Waehrens J, Gerlach J. Antidepressant drugs in anergic schizophrenia. A double-blind cross-over study with maprotiline and placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 61: 438–44.
49. Silver H, Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 208–11.
50. Decina P, Mukherjee S, Bocola V, Saraceni F, Hadjichristos C, Scapicchio P. Adjunctive trazodone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45: 1220–3.
51. Silver H, Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 698–704.
52. Silver H, Barash I, Aharon N, Kaplan A, Poyurovsky M. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 257–61.
53. Spina E, DeDomenico P, Ruello C, Longobardo N, Gitto C, Ancione M, DiRosa AE, Caputi AP. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 281–5.
54. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P, Breier A. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1625–7.
55. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *J Nerv Ment Dis* 2000; 188: 50–3.
56. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 117: 417–23.
57. Taiminen TJ, Sävälähti E, Saarijärvi S, Niemi H, Lehto H, Ahola V, Salokangas RK. Citalopram as an adjuvant in schizophrenia: further evidence for a serotonergic dimension in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 31–5.
58. Lee MS, Kim YK, Lee SK, Suh KY. A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 399–403.
59. Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Godemann F, Reischies FM, Selig F, Schlattmann P. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 27–31.
60. Berk M, Ichim C, Brook S. Efficacy of mirtazapine add-on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 87–92.
61. Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, Neri P, La Torre D, Spina E, Di Rosa AE, Meduri M. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 71–6.
62. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005581.
63. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 604–10.
64. Carpenter WT Jr, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Breier AF. Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 299–303.
65. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, Dubin W, McGlynn C, Goodman L. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 335–40.
66. Bieniek SA, Ownby RL, Penabaz A, Dominguez RA. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 57–62.
67. Binder RL, McNiel DE. Emergency psychiatry: contemporary practices in managing acutely violent patients in 20 psychiatric emergency rooms. *Psychiatr Serv* 1999; 50: 1553–4.

## Dr. med. Thomas Wobrock

Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Zusatzbezeichnung Psychotherapie; Oberarzt an der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität Göttingen (Direktor: Prof. Dr. P. Falkai).

1985–1992 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main; 1992–1996 Neurologische Klinik des Klinikums Darmstadt; 1997–2002 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, 2002–2007 Oberarzt ebenda; im März 2007 Wechsel an die Universitätsmedizin Göttingen.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Neurobiologische Grundlagen der Schizophrenie, Pharmakotherapie der Schizophrenie, transkranielle Magnetstimulation (TMS).



# 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](#)