

Aripiprazol hat eine etwas höhere intrinsische dopaminerge Aktivität und es wird auch öfter mit Akathisie in Verbindung gebracht.

Brexipiprazol ist zwar in der EU zugelassen, spielt aber in Deutschland praktisch noch keine Rolle (Stand Herbst 2019). Seine intrinsische Aktivität ist ungefähr so hoch wie die von Cariprazin.

Cariprazin hat im Vergleich zu Aripiprazol eine etwas mildere intrinsische Aktivität und den Studien nach ist die Verträglichkeit, insbesondere in Bezug auf Akathisien, besser. Es zeigt in den bisherigen Studien eine bessere Wirksamkeit auf Negativsymptome, möglicherweise aufgrund der dopaminergen Komponente.

### 4.3.6 Wirkstoffe

#### Benperidol und Haloperidol



##### Erfahrungen mit Benperidol

Benperidol war das 1. Psychopharmakon, dessen Wirkung ich selbst bewusst beobachtet und kennengelernt habe. Im 2. klinischen Semester machte ich meine 1. Famulatur. Ich überlegte einige Zeit, in welchem Bereich ich sie machen sollte. Am skeptischsten war ich gegenüber der Psychiatrie. Also wählte ich dieses Fachgebiet für meine 1. Famulatur aus. Ich wollte wissen, ob Psychiatrie wirklich helfen kann, ob sie wirklich nutzt. Ich wurde auf einer geschlossenen Aufnahmestation eingesetzt.

An meinem 1. Tag lernte ich eine Patientin kennen, die einige Jahre jünger war als ich. Sie berichtete mir, dass sie immer wieder Geister höre und dass sie spüre, dass Geister um sie herum seien. Sie hatte große Angst und bat um Hilfe. Die Patientin litt an einer Psychose. Die Stationsärztin beauftragte mich, ihr jeden Tag morgens und nachmittags 4 mg Benperidol, besser bekannt unter dem Präparatenamen Glianimon, intravenös zu injizieren. Bereits nach der 1. Spritze, dem Anfang der Behandlung, konnte ich eine Veränderung beobachten. Hatte sie zuvor noch etwas durcheinander und beschleunigt gesprochen, war ihr Gedankengang nun besser geordnet. Sie glaubte immer noch an die Geister, war aber ruhiger. Sie hatte weniger Angst. Ich verabreichte ihr jeden Morgen und jeden Nachmittag eine Spritze und beobachtete von Tag zu Tag die Fortschritte. In den ersten 2 Wochen nahm sie weiterhin Geister wahr, hörte deren Stimmen und spürte ihre Präsenz. Doch dann zweifelte sie langsam an den Geistern und sagte mir, sie wisse doch eigentlich, dass es keine Geister gebe. Aber die Stimmen schienen ihr echt; sie könne sich diese Stimmen nicht anders erklären, schließlich sehe sie überhaupt niemanden, wenn sie die Stimmen höre; es könnten doch also nur Geister sein. Ich sprach viel mit ihr darüber, was die Stimmen

sagten, konnte aber keinen nachvollziehbaren Sinn darin ausmachen. Unsere Erklärungen, es handele sich um Sinnestäuschungen im Rahmen einer Erkrankung, hörte sie sich mit großer Skepsis an.

Die Behandlung mit Benperidol wurde fortgeführt. Nach 3 Wochen berichtete sie erstmalig, dass sie nun keine Stimmen mehr höre. Sie nehme keine Präsenzen von unerklärlichen Wesen mehr wahr. Sie war ihre Ängste los und wirkte wieder ganz normal, allerdings etwas erschöpft und müde. In der 4. Woche meiner Famulatur wurde auf ein verträglicheres Medikament umgestellt.

Benperidol hatte die Geister vertrieben. Und ich war überzeugt, dass Psychiatrie funktioniert.

Die Neuroleptika helfen Menschen mit einer *Psychose*, die Halluzinationen zu verlieren und wieder klar und angstfrei zu denken. Hochpotente Neuroleptika wie Benperidol wirken sehr stark gegen Halluzinationen und Wahn.

Die Kehrseite dieser Wirkstoffgruppe sind allerdings oft **Nebenwirkungen** im Sinne von EPMS (S. 142) wie *Steifigkeit der Gelenke*, *Schluckstörungen* oder einer *Verarmung der Mimik*. Auch *Anhedonie* und *Antriebsstörungen* treten häufig auf. Aus diesem Grund sind klassische hochpotente Neuroleptika wie Benperidol und Haloperidol heute *im Regelfall nicht mehr die Medikamente der 1. Wahl*.

In der Mehrzahl der Fälle beginnt man heute eine neuroleptische Behandlung mit einem atypischen Neuroleptikum. Es gibt jedoch Situationen, in denen man auch heute noch ein klassisches Neuroleptikum auswählt. Ein Grund ist, dass es noch kein Atypikum gibt, das man intravenös injizieren kann. Es gibt Atypika, deren sofort wirksame Darreichungsform man intramuskulär geben kann (Olanzapin, Ziprasidon und Aripiprazol), aber das ist nicht immer der beste Weg. Klassische Neuroleptika wirken außerdem sehr schnell, sehr verlässlich und sehr stark. Das begründet in einigen Fällen den Einsatz eines typischen Neuroleptikums zu Beginn der Behandlung.

Es gibt auch Patienten, die ihre psychotischen Symptome unter atypischen Neuroleptika nicht verlieren, denen aber ein Typikum gut hilft und wenige Nebenwirkungen verursacht. Diese Patientengruppe profitiert ebenfalls von einer solchen Substanz.

Die Mehrzahl der Patienten wird allerdings am ehesten davon profitieren, von Anfang an mit einem Atypikum behandelt zu werden und während der gesamten Dauer der Behandlung und der gesamten Dauer der Rezidivprophylaxe dabei zu bleiben.

## Risperidon



### Risperidon

- ist ein atypisches Antipsychotikum.
- ist meist stark und sicher wirksam.
- ist in Dosierungen bis 3 mg/Tag meist gut verträglich.
- kann insbesondere bei höheren Dosierungen als 4 mg/Tag EPMS auslösen.
- verursacht selten relevante Müdigkeit, Gewichtszunahme, QTc-Zeit-Verlängerung oder ein metabolisches Syndrom.
- ist für viele Psychiater das Antipsychotikum der 1. Wahl.

Risperidon ist ein lange etabliertes atypisches Antipsychotikum, das viele Psychiater als Mittel der ersten Wahl bei psychotischer Symptomatik einsetzen. Es wirkt über einen Dopamin-D<sub>2</sub>-Antagonismus sowie zusätzlich über einen 5-HT<sub>2</sub>-Antagonismus. Daraus leitet sich seine meist sichere antipsychotischer Wirkung und oft gute Verträglichkeit ab.

Es steht als eines von nur 17 Psychopharmaka verdienstermaßen auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO.

### Pharmakologie

Risperidon blockiert zum einen wie ein typisches Neuroleptikum den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor und zum anderen wie viele atypische Neuroleptika den Serotonin-5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor. Es verursacht nur in geringem Maße Gewichtszunahme und Müdigkeit, entsprechend seiner nur geringen, aber vorhandenen Aktivität am Histamin H<sub>1</sub>-Rezeptor.

Risperidon selbst hat eine *Halbwertszeit* von 2–4 Stunden, sein aktiver Metabolit 9-Hydroxy-Risperidon eine von ca. 20 Stunden.

Die *Metabolisierung* erfolgt hauptsächlich in der Leber über CYP2D6 zum aktiven Metaboliten Paliperidon.

Wenn man den *Blutspiegel* bestimmt, orientiert man sich nicht am Wert für Risperidon allein, sondern an der Summe aus Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon. Diese sollte zwischen 20 und 60 ng/ml liegen. Ab 40 ng/ml können gehäuft Nebenwirkungen auftreten.

### Klinischer Einsatz

Risperidon ist schnell und zuverlässig wirksam. Die häufigste Indikation ist die Behandlung schizophrener Psychosen. Darüber hinaus wird es in niedrigeren

Dosierungen auch bei Manien, Depressionen mit psychotischer Symptomatik und aggressivem Verhalten eingesetzt.

## Schizophrenie

Aufgrund seiner guten Verträglichkeit und seiner sicheren Wirkung wird es von vielen Psychiatern als Medikament der 1. Wahl bei schizophrenen Psychoosen eingesetzt.

*Akute psychotische Episoden* bei sonst gesunden Erwachsenen kann man gut mit 3–4 mg Risperidon behandeln. Darunter klingen die Halluzinationen oft nach ca. 10 Tagen ab, der Wahn verbessert sich oft innerhalb der ersten 3–4 Wochen. Wenn die Dosis nicht ausreicht, kann man auf bis zu 6 mg/Tag steigern, allerdings treten hier häufiger Nebenwirkungen auf, insbesondere EPMS.

Wenn Risperidon in der Akutphase gut gewirkt hat, kann man es gut in etwas niedrigerer Dosis als *Rezidivprophylaktikum* weitergeben. Hier sind die erforderlichen Dosierungen schwerer anzugeben, manche älteren Patienten kommen mit 0,5–1 mg gut hin, viele erwachsene Patienten erhalten 1,5–3 mg als Rezidivprophylaxe, einige chronisch Kranke brauchen auch 6 mg zur Erhaltungstherapie. Die Wirksamkeit der gewählten Dosis kann man erst nach 1 Jahr oder besser 2 Jahren beurteilen, wenn man weiß, ob ein Wiederauftreten der Krankheit verhindert worden ist.

Für die Rezidivprophylaxe ist eine gute Verträglichkeit unabdingbar, sonst wird das Medikament erfahrungsgemäß schnell abgesetzt. Risperidon bietet in vielen Fällen auch bei niedrigeren und gut verträglichen Dosierungen einen guten Rückfallschutz.

Einige Patienten bevorzugen die Rezidivprophylaxe mit einem *Depotantipsychotikum*, hier stehen Risperidon und sein gleichstark wirksamer Metabolit Paliperidon für unterschiedliche Dosierungsintervalle zur Verfügung.

### Dosierung

- RisperdalConsta (Risperidon, alle 2 Wochen)
- OKEDI (Risperidon, alle 4 Wochen)
- Xeplion (Paliperidon, alle 4 Wochen)
- Trevicta (Paliperidon, alle 12 Wochen)

## Manie

*Akute Manien* sollten immer mit einer Kombination aus einem Phasenprophylaktikum, vorzugsweise Lithium, und einem Antipsychotikum behandelt wer-

den. In dieser Indikation wird Risperidon oft zwischen 2 und 4 mg/Tag dosiert, in der Gerontopsychiatrie zwischen 0,5 und 2 mg/Tag.

Nach Abklingen der Manie im Rahmen einer bipolaren Störung kann das Antipsychotikum in vielen Fällen abgesetzt werden, wenn das Phasenprophylaktikum weiter eingenommen wird. Reicht dies nicht aus, kann in einer zweiten Stufe eine Phasenprophylaxe mit zwei Phasenprophylaktika versucht werden, erst wenn auch dies scheitert, wird ein Antipsychotikum zusätzlich dauerhaft gegeben.

Bei *schizoaffectiven Störungen* wird die Phasenprophylaxe in der Regel gleich im ersten Schritt mit einer Kombination aus Antipsychotikum und Phasenprophylaktikum durchgeführt.

## Depressionen mit psychotischen Symptomen

Die erste Wahl der Behandlung der Depression mit psychotischen Symptomen ist in vielen Fällen die EKT. Die zweite Wahl ist die Pharmakotherapie mit einer Kombination aus einem Antidepressivum und einem Antipsychotikum. Gibt man Risperidon in dieser Indikation, reichen in den meisten Fällen 0,5–2 mg aus. In der Gerontopsychiatrie reichen zumeist 0,25 bis 1 mg/Tag.

## Aggressives Verhalten

Risperidon ist bei zwei klar eingegrenzten Patientengruppen zugelassen, um aggressives Verhalten zu reduzieren:

- *Patienten mit Alzheimer Demenz nach Ausschöpfung anderer Therapiemöglichkeiten:*
  - In bestimmten Phasen der Alzheimer-Demenz kann es zu aggressivem Verhalten kommen, das zu erheblichen Problemen in der täglichen Versorgung der betroffenen Patienten führt. Wenn verhaltenstherapeutische Maßnahmen und angemessen eingesetzte Sedativa nicht ausreichend wirksam sind, kann ein Therapieversuch mit Risperidon angemessen sein.
  - Das Ziel ist hier nicht Müdigkeit, sondern ein Abklingen des aggressiven Verhaltens. In der richtigen Kombination mit anderen Maßnahmen wird dieses Ziel nicht selten erreicht. Dabei muss man aber bedenken, dass Antipsychotika bei älteren Patienten die Gefahr von Schlaganfällen erhöhen können. Auch die Sturzneigung kann unter EPMS-lastigen Antipsychotika im Alter sehr zunehmen. Daher sollte man die Indikation für Risperidon in einer überlegten Abwägung gegen die möglichen Nebenwirkungen treffen und die erzielte Wirkung sowie die eingetretenen Nebenwirkungen gut beobachten.

- *Geistig behinderte Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche mit einer Verhaltensstörung:*
  - Auch hier ist es wichtig, zuvor alle verhaltensmodifizierenden Techniken versucht zu haben und auch hier ist der Grat zwischen erzielbarem Nutzen und möglichen Nebenwirkungen schmal. In bestimmten Fällen wirkt Risperidon in dieser Indikation gut gegen aggressive Verhaltensweisen, in anderen Fällen bewirkt es keine Verbesserung.

## Dosierung

- akute Psychose, Manie: bis 2–4, maximal 6 mg/Tag
- Rezidivprophylaxe: 0,5–4 mg/Tag
- Depression mit psychotischen Symptomen: 0,5–2 mg/Tag
- aversives Verhalten bei Demenz und aggressives Verhalten bei Jugendlichen mit Verhaltensstörung: 0,25–2 mg/Tag
- Gerontopsychiatrie: 0,25–2 mg/Tag meist ausreichend
- maximale Tagesdosis: 6 mg/Tag

## Nebenwirkungen

### EPMS

Die häufigste unerwünschte Wirkung von Risperidon sind EPMS (siehe 4.6.1). Je nach Alter und persönlicher Disposition des Patienten können EPMS bei unterschiedlichen Dosierungen auftreten. Bei einer Dosis von 4 mg und mehr oder einem Blutspiegel von 40 ng und mehr treten EPMS allerdings sehr viel öfter auf. Im ersten Schritt sollte man die Dosis reduzieren. Dabei muss man wissen, dass sowohl beim Steigern der Dosis als auch beim Reduzieren der Dosis für einige Tage verstärkt EPMS auftreten können. Während EPMS bestehen, kann man versuchen, diese mit Biperiden zu lindern. Führt eine Reduktion der Dosis auch nach einigen Tagen nicht zu einem deutlichen Nachlassen der EPMS, ist im nächsten Schritt eine Umstellung auf ein in diesem Punkt verträglicheres Antipsychotikum zu erwägen, z. B. Olanzapin oder Ziprasidon.

### Akathisie

Akathisie oder Sitzunruhe (siehe 4.6.2) kann sehr quälend sein. Ist sie durch eine Dosisreduktion nicht in den Griff zu bekommen, wechselt man in der Regel auf ein anderes Medikament.

## Hyperprolaktinämie

Wie alle D2-Antagonisten kann Risperidon eine Hyperprolaktinämie verursachen. Dies kann zum Milchfluss, einer Gynäkomastie beim Mann oder sexuellen Funktionsstörungen führen. Der Prolaktinwert im Blut ist bei Therapie mit D2-Antagonisten häufig erhöht. Wenn keine spezifischen Symptome vorliegen, muss aufgrund einer moderaten Laborwerterhöhung allein nicht unbedingt das Medikament abgesetzt werden. Es ist aber wichtig, die Patienten über diese möglichen Nebenwirkungen aufzuklären, damit beim Auftreten von Symptomen eine Konsequenz gezogen werden kann.

## Hypotonie

Aufgrund der Blockade von  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren kann Risperidon insbesondere in der Aufdosierungsphase in einigen Fällen den Blutdruck senken.

## Depressive Stimmungslage

Wie alle Dopaminantagonisten kann auch Risperidon bei manchen Patienten eine depressive Stimmungslage verursachen. Im Vordergrund stehen dabei am ehesten Antriebsstörungen, Motivationsmangel und ein Gefühl der Erschöpfung. Es können aber auch depressive Gedanken und Gefühle im engeren Sinne dazu kommen. In dieser Situation wechsele ich persönlich eher auf ein anderes Antipsychotikum wie z. B. Ziprasidon als ein Antidepressivum zu ergänzen.

## Risperidon in der Schwangerschaft und Stillzeit

Die Wahl von Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit ist immer eine sehr individuelle Entscheidung und sollte immer nach gründlicher Recherche aktueller Datenbanken wie z. B. Embryotox erfolgen. Wenn die Indikation eindeutig ist und Risperidon bislang gut gewirkt hat, ist eine weitere Gabe in der Schwangerschaft unter engmaschigeren Blutspiegelkontrollen und möglichst niedriger Dosierung nach heutigem Wissensstand vertretbar.

Risperidon geht wie alle Psychopharmaka in die Muttermilch über, daher wird vom Stillen mit Muttermilch abgeraten.

## Sinnvolle Laboruntersuchungen

- Vor Behandlungsbeginn und nach einem Monat: Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, GGT, Bilirubin, CK, INR, TSH,  $\beta$ -HCG, EKG, Körpergewicht
- Im 1. Jahr quartalsweise EKG, Routinelabor und Körpergewicht
- Danach sind bei unkompliziertem Verlauf auch längere Kontrollintervalle üblich.

## Mein persönliches Fazit

Risperidon ist zumeist gut und sicher wirksam. Daher ist es für mich oft das Antipsychotikum der 1. Wahl.

Es ist in Dosierungen bis 3 mg meist gut verträglich, macht nicht müde und führt eher selten zu einer Gewichtszunahme.

Dosierungen von 5 und 6 mg/Tag verordne ich kaum noch, da diese öfter zu EPMS führen und meist nicht viel besser wirksam sind als 4 mg/Tag.

## Olanzapin



### Olanzapin

- hat chemisch und pharmakologisch einige Ähnlichkeiten mit Clozapin, was seine gute antipsychotische Wirkung erklärt.
- ist für viele Patienten in der Akutbehandlung ein gut verträgliches und gut wirksames Medikament. Auch in der längerfristigen Rezidivprophylaxe wird Olanzapin oft gut vertragen und kann dann dauerhaft eingesetzt werden.
- führt bei einem Teil der Patienten zu einer Gewichtszunahme von mehreren Kilogramm, die letztlich einen Wechsel des Präparates erforderlich machen kann.
- verursacht bei einigen Patienten eine diabetische Stoffwechsellage.

Olanzapin galt bei seiner Markteinführung 1996 als sehr vielversprechendes neues Atypikum, auch weil es chemisch und pharmakologisch eine gewisse Ähnlichkeit mit dem sehr wirksamen Clozapin hat, ohne auch nur annähernd so ausgeprägte Nebenwirkungen zu zeigen. In den folgenden Jahren wurde allerdings deutlich, dass auch unter Olanzapin relevante Nebenwirkungen (S. 110) auftreten. Die Firma Eli Lilly, die Olanzapin unter dem Präparatenamen Zyprexa auf den Markt brachte und patentieren ließ, kam 2006 in die Schlagzeilen, da sie diese Nebenwirkungen nicht ausreichend kommuniziert habe. Zwischen 2005 und 2007 musste sie deshalb Entschädigungszahlungen leisten. Seit Oktober 2011 ist das Patent abgelaufen.

## Pharmakologie

Olanzapin ist ein *atypisches Neuroleptikum*. Es hat eine höhere Affinität für 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren als für D<sub>2</sub>-Rezeptoren, was die relativ niedrige EPMS-Gefahr erklärt. Darüber hinaus blockiert es in relevantem Ausmaß H<sub>1</sub>-Rezeptoren, was seine sedierende Wirkkomponente erklärt.