



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Effektivität und Verträglichkeit von Ziprasidon und Risperidon in Kombination mit Clozapin bei schizophrenen Psychosen mit partieller Clozapinresistenz**

Autor: Anna Katharina Judith Kuwilsky  
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Zink

**Hintergrund:** Behandlungsresistenz gegenüber antipsychotischer Monotherapie stellt ein großes Problem dar. Für resultierende, im klinischen Alltag mittlerweile übliche Strategien zu Kombinationstherapien fehlt es jedoch klar an empirischer Evidenz. Wir untersuchten die zusätzliche Gabe zweier etablierter Antipsychotika hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil bei Patienten unter vorbestehender Clozapin-Monotherapie.

**Methoden:** 24 an schizophrenen Psychosen leidende Patienten mit behandlungsresistenter psychotischer Symptomatik oder dosislimitierenden Nebenwirkungen unter Clozapin-Monotherapie wurden randomisiert, und erhielten entweder eine Augmentation mit Risperidon (N=12) oder Ziprasidon (N=12). Die Wirksamkeit der Behandlung wurden mittels folgender psychometrischer Skalen überprüft: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Hamilton Depression Scale (HAMD), Clinical Global Impression (CGI), Global Assessment of Functioning (GAF). Des Weiteren wurden umfangreiche Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung durchgeführt.

**Ergebnisse:** In beiden Gruppen wurden nach 6-wöchiger Studiendauer signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich Positiv- und Negativsymptomatik beschrieben. Signifikante Gruppenunterschiede gab es nicht. Bei sehr guter allgemeiner Verträglichkeit ergab sich jedoch ein deutlich unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. So wurde in der Ziprasidon-Gruppe eine signifikante Verlängerung des QTc- Intervalls (nach Fridericia, um 15,9msec auf 403,2msec) sowie eine signifikante Abnahme extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen, und in der Risperidon-Gruppe ein signifikanter Anstieg der Prolaktinspiegel im Serum (durchschnittlich um 48,7 µg/L, entspricht 213%), deutlich.

**Diskussion:** Beide Substanzen erwiesen sich somit, in Kombination mit vorbestehender Clozapin-Monotherapie, als effektiv und gut verträglich. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile glichen denjenigen der Substanzen in Monotherapie. Letztlich bestätigen die erhobenen Daten Ergebnisse aus dem so genannten head-to-head-Vergleich beider Substanzen in Monotherapie bei schizophrenen Patienten. Im Vergleich zu plazebo-kontrollierten Studien der kombinierten Clozapin-Therapie vor allem mit Risperidon ergibt sich ein uneinheitliches Bild, da Differenzen im Kollektiv, den pharmakologischen Bedingungen und dem Studien-Design berücksichtigt werden müssen.

**Schlussfolgerungen:**

Die im Rahmen einer Kombinationstherapie mögliche Reduktion von Clozapin und resultierend die Reduktion Clozapin-assoziiertes Nebenwirkungen kann sich positiv auf die Akzeptanz antipsychotischer Behandlung auswirken.

Die auch in Kombination mit Clozapin unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile sollten bei Überlegungen künftiger Augmentationsstrategien berücksichtigt werden.

Hinsichtlich antipsychotischer Kombinationsbehandlungen sollten weitere Studien höherer Evidenzklassen, auch unter Einbeziehung anderer Antipsychotika wie Aripiprazol oder Amisulprid durchgeführt werden, um ausreichende Evidenz für künftige polypharmazeutische Interventionen zu schaffen.