

ZOOM: THERAPIERESISTENTE SCHIZOPHRENIE – STATE OF THE ART

PSEUDOTHERAPIERESISTENZ



Etwa ein Drittel der als therapieresistent eingeschätzten Menschen mit einer Schizophrenie sind in Wirklichkeit non-adhärenz, daher immer zu überprüfen:

- Adhärenz (z. B. Zählen der Tabletten, therapeutisches Drug Monitoring)
- Screening und Anamnese hinsichtlich des Gebrauchs psychotroper Substanzen (v. a. Cannabis und Amphetamine)
- Das Vorhandensein belastender Nebenwirkungen, z. B. EPS
- Somatische (z. B. OSAS) und psychiatrische Komorbiditäten (z. B. Trauma)
- Verabreichung einer klinisch wirksamen Dosis (inkl. Serumspiegelmessung und Interaktionsprüfung)
- Berücksichtigung von CYP-Interaktionen (z. B. Tabakrauch – Reduktion des Clozapinspiegels um 30 %) und CYP-Polymorphismen (CYP1A2, 2D6, 3A4 Polymorphismen reduzieren Plasma-Wirkspiegel)

- Umweltfaktoren (z. B. Stress, High Expressed Emotions)
- Bei Non-Response ist auch immer die korrekte Diagnose zu überprüfen, da z. B. Symptome anderer Erkrankungen (z. B. Autismus, Traumafolgestörungen, emotionale Instabilität) denen der Schizophrenie ähneln können

Zusätzlich wird insbesondere bei „früher Therapieresistenz“ eine umfangreiche organische Differenzialdiagnostik empfohlen

- Klinische Fragen, die im Falle des V. a. auf eine Pseudotherapieresistenz gestellt werden sollen:
- Stimmt die Diagnose einer Schizophrenie?
- Beeinträchtigen Nebenwirkungen die Effektivität der Behandlung?
- Besteht ein fortgesetzter Substanzkonsum?
- Liegt ein ausreichender Serumspiegel vor?
- Liegt eine ausreichende Therapiedauer vor?

ÄTIOPATHOGENESE UND KORRELATE



- Neurobiologie der Therapieresistenz nur unzureichend verstanden. Offen ist die Frage, ob es sich um einen neurobiologischen Subtyp der Schizophrenie handelt, oder ob es das Ergebnis verschiedener Kontext-, Umwelt und Behandlungsfaktoren ist.
- Hyperdopaminerge und normodopaminerge Subtypen, glutamaterge oder serotonerge Dysregulation, inflammatorische Prozesse sowie oxidativer Stress als mögliche Ursachen postuliert
- Primäre (von Beginn der Erkrankung an) und sekundäre Manifestationsformen der Therapieresistenz in der Literatur beschrieben
- Early-Onset-Therapieresistenz wird im ersten Jahr, eine Medium-Onset-Therapieresistenz in den Jahren 1 bis 5 und eine Late-Onset-Therapieresistenz 5 Jahre nach Beginn der Behandlung definiert

KLINISCHE MANIFESTATION UND DIAGNOSTISCHE KRITERIEN



Kriterien nach TRRIP in S3-Leitlinie Schizophrenie übernommen:

- Mindestens moderater Schweregrad und weniger als 20 %ige Symptomverbesserung auf PANSS, BPRS, SANS oder SAPS, während mindestens 6-wöchiger Behandlungsphasen mit jeweils zwei unterschiedlichen Antipsychotika (je mindestens 600 mg Chlorpromazin-Äquivalente und mindestens 80 % der empfohlenen Dosierung)
- Situationen, in denen Patienten auf eine mindestens dreimonatige Behandlung mit Clozapin mit Serumspiegeln im therapeutischen Referenzbereich nicht respondieren, werden als Ultra-Therapieresistenz bezeichnet
- Die klinischen Endpunkte sind Positivsymptome/Negativsymptome/kognitive Symptome und Funktionsniveau (z. B. SOFAS)
- Ausschluss einer Pseudotherapieresistenz muss erfolgen

EPIDEMIOLOGIE UND PRÄDIKTOREN



- Begriff der „therapieresistenten Schizophrenie“ ist wahrscheinlich besser mit „schwierig behandelbarer Schizophrenie“ (engl. Difficult-to-treat schizophrenia) zu erfassen
- Ca. 1/3 der Betroffenen mit Erstmanifestation einer Schizophrenie bereits frühzeitig pharmakologisch therapieresistent (primäre Therapieresistenz). Tritt die Therapieresistenz im Verlauf der Erkrankung nach einem oder mehreren Rezidiven auf, dann wird der Begriff der sekundären Therapieresistenz verwendet.
- ♂ > ♀ betroffen, insgesamt robuste Evidenz v. a. für frühes Erkrankungsalter und männliches Geschlecht als Prädiktoren für pharmakologische Therapieresistenz
- Positive Assoziationen zwischen Therapieresistenz und Tabakkonsum, Suizidalität, Alkohol, Cannabiskonsum bzw. illegaler psychotroper Substanzen in Literatur beschrieben
- In Einzelstudien auch andere Faktoren evident: längere Dauer nicht-behandelter Psychose, niedriges prämorbid soziales Funktionsniveau, längere Dauer der Indexepisode, niedriges Bildungsniveau sowie Urbanität

PSYCHOSOZIALE INTERVENTIONEN



- Generell muss betont werden, dass die leitliniengerechte Behandlung der Schizophrenie die Anwendung von Antipsychotika kombiniert mit einer kognitiven Verhaltenstherapie und anderen Therapieverfahren (z. B. Meta-Kognitives Training, Soziales Kompetenztraining, Familieninterventionen, Psychoedukation) im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans empfiehlt
- Der Fokus liegt dabei auf verschiedenen Ebenen, wie z. B. der individuellen Vulnerabilität, Probleme in der Informationsverarbeitung oder Umweltstressoren. So gilt auch für die therapieresistente Schizophrenie, dass eine kontinuierliche Psychotherapie und andere psychosoziale Therapien erfolgen sollen

PHARMAKOTHERAPIE



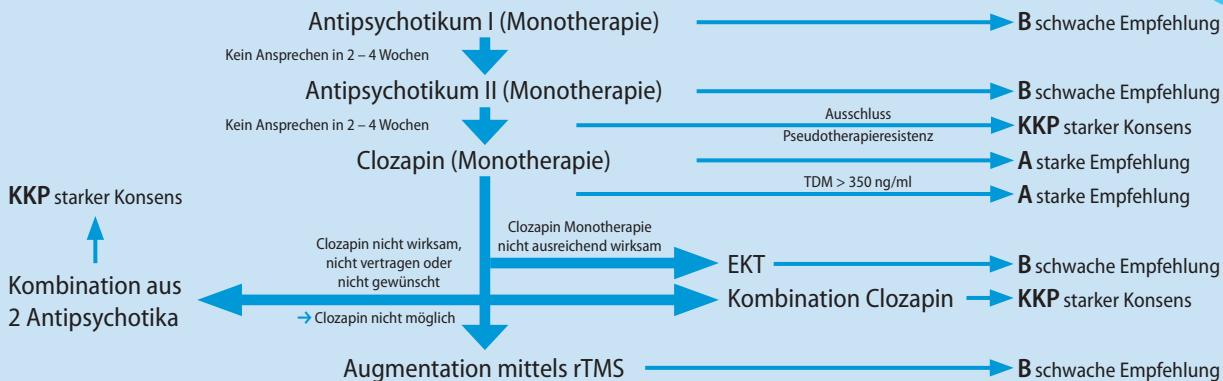
- Clozapin ist das effektivste und auch einzige für die Indikation der Therapieresistenz zugelassene Antipsychotikum
- Clozapin hat bei der TRS nachgewiesene überlegene Effekte in der Reduktion der Positivsymptome, Suizidalität, Hospitalisationsraten und Mortalität verglichen mit anderen Antipsychotika
- Clozapin-Response-Raten bei ca. 40 %, Clozapin-Plasmaspiegel von >350 ng/ml – 600 ng/ml sollen angestrebt werden, ab 600 ng/ml steigt das Risiko für Nebenwirkungen deutlich
- Standardisiertes Monitoring von Neutrophilen in den ersten 18 Wochen sowie Myokarditis Monitoring (CRP, hsTropoin) v. a. in den ersten 4–8 Wochen gemäß neuen internationalen Konsensus-Leitlinien empfohlen

ULTRA-THERAPIERESISTENZ (AUCH ALS CLOZAPIN NON-RESPONSE BEZEICHNET)



- EKT:** Die beste Evidenz gibt es wie zuvor dargestellt für eine Augmentation mit EKT bei Ultra-Therapieresistenz, wobei eine aktuelle doppelblinde, sham-kontrollierte Studie negative Ergebnisse zeigte. Die AWMF S3-Leitlinie Schizophrenie empfiehlt die EKT als Augmentation bei Therapieresistenz
- Augmentation von Clozapin mit Antidepressiva bzw. Aripiprazol/Amisulprid bei Negativsymptomatik
- Kognitive Verhaltenstherapie und psychosoziale Interventionen auch bei Ultra-Therapieresistenz indiziert
- Hinweise sind verfügbar, die auf einen therapeutischen Benefit von Clozapin und Aripiprazol vs. Clozapin-Monotherapie in Real-World-Studien hinsichtlich der Reduktion der Hospitalisationsraten hinweisen
- rTMS:** In der AWMF S3-Leitlinie wird zur Behandlung von persistierenden akustischen Halluzinationen eine niederfrequente rTMS mit 1 Hz appliziert über dem linken Temporallappen mit einem Empfehlungsgrad B im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans als Augmentation empfohlen. Hier ist eine neue Studie verfügbar mit Wirksamkeitsnachweis der TBS bei persistierenden akustischen Halluzinationen. Eine Neu-Bewertung der Empfehlung zur Behandlung von persistierenden akustischen Halluzinationen mittels rTMS/TBS ist 2026 vorgesehen. Bei Negativsymptomatik war die einzige multizentrische randomisiert kontrollierte Studie negativ, weshalb in der S3-Leitlinie trotz positiver Befunde in den Metaanalysen hier keine klare Empfehlung zur Therapie mit hochfrequenter rTMS mit 10/20 Hz appliziert über dem linken DLPFC ausgesprochen wurde (Grad O/KKP). Als individueller Heilversuch ist die Anwendung jedoch möglich

ALGORITHMUS FÜR THERAPIERESISTENZ



Referenzen: Die diesem Beitrag zugrundeliegenden Publikationen sind alle in der S3-Leitlinie Schizophrenie -Version 4.0 (veröffentlicht am 15.10.2025; verfügbar unter: <https://app.magicapp.org/#/guideline/f/jlYvkl>; siehe QR-Code) zusammengefasst.



Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Elias Wagner
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
der Universität Augsburg, BKH Augsburg;
Sektion für Evidenzbasierte Psychiatrie und Psychotherapie,
Medizinische Fakultät, Universität Augsburg;
elias.wagner@med.uni-augsburg.de