

Management von Therapieresistenzen - therapieresistente Schizophrenie

Elias Wagner, Stefan Borgwardt, Alkomiet Hasan

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Wagner, Elias, Stefan Borgwardt, and Alkomiet Hasan. 2024. "Management von Therapieresistenzen - therapieresistente Schizophrenie." *Der Nervenarzt* 95: 423-31. <https://doi.org/10.1007/s00115-024-01608-6>.

Nutzungsbedingungen / Terms of use:

licgercopyright

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:

Deutsches Urheberrecht

Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:

<https://www.uni-augsburg.de/de/organisation/bibliothek/publizieren-zitieren-archivieren/publiz/>



Management von Therapieresistenzen – therapieresistente Schizophrenie

Elias Wagner^{1,2} · Stefan Borgwardt³ · Alkomiet Hasan^{1,4}

¹ Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland

² Evidenzbasierte Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland

³ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

⁴ Deutsches Zentrum für psychische Gesundheit, Augsburg, Deutschland

In diesem Beitrag

- Kurze Geschichte der therapieresistenten Schizophrenie
- Prävalenz
- Pseudotherapieresistenz vs. pharmakologische Therapieresistenz
- Prädiktive Faktoren
- Primäre und sekundäre Therapieresistenz
- Neurobiologie
- Management der pharmakologischen Therapieresistenz
 - Clozapin
 - Elektrokonvulsionstherapie
 - Repetitive transkranielle Magnetstimulation
 - Management der Ultratherapieresistenz
- Schlussfolgerung

Zusammenfassung

Trotz enorm hoher Prävalenz und substanzieller Beeinträchtigungen der Betroffenen ist die therapieresistente Schizophrenie (TRS) in der klinischen Forschung im Bereich psychiatrischer Störungsbilder zu wenig erforscht und die Pathophysiologie bisher kaum verstanden. Ein besseres klinisches und pathophysiologisches Verständnis dieser heterogenen und schwer betroffenen Population von Menschen mit persistierenden Symptomen in unterschiedlichen Domänen ist notwendig, um nicht nur frühzeitig intervenieren zu können, sondern auch, um neuartige Therapiestrategien zu entwickeln bzw. individualisierte Therapieangebote machen zu können. In dieser Übersicht werden State-of-the-Art-Kriterien der pharmakologischen TRS, neurobiologische Krankheitsmodelle und prädiktive Faktoren der TRS sowie das Phänomen der Pseudotherapieresistenz und das klinische Management der TRS vorgestellt. Zukünftig ist nicht nur die Verwendung von operationalisierten Kriterien und Definitionen von TRS in longitudinalen Studien und randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) elementar, sondern auch die Verlaufsbeobachtung von Trajektorien mit Integration einer multimodalen longitudinalen Phänotypisierung, aber auch die longitudinale Erhebung von Routinedaten in der akademischen Forschung, wie es im neu geschaffenen Deutschen Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG) möglich sein wird.

Schlüsselwörter

Therapieresistenz · Pseudotherapieresistenz · Phänotypisierung · Prävalenz · Neurobiologie

Kurze Geschichte der therapieresistenten Schizophrenie

Die Einführung von Chlorpromazin in den 1950er-Jahren hatte den Beginn der Pharmakotherapie der Schizophrenie markiert, jedoch wurde das Phänomen der pharmakologischen Therapieresistenz wenige Jahre später bereits erstmals berichtet [1] und interessanterweise wurden bei dem Begriff des Nichtansprechens auf Antipsychotika auf Symptomebene auch kognitive Symptome – ganz im Sinne des Krankheitskonzepts der Dementia praecox von Emil

Kraepelin – mit einbezogen [1], welche nach heutigem Verständnis im Wesentlichen Beeinträchtigungen in den basalen Kognitionen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen, aber auch sozial-kognitive Prozesse (z.B. Theory of Mind) umfassen.

In den späten 1980er-Jahren wurde in einer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) von Kane und Kollegen die überlegene Wirksamkeit des Antipsychotikums Clozapin verglichen mit Chlorpromazin an Menschen mit einer Schizophrenie gezeigt, deren Erkrankung auf mindestens

drei vorherige antipsychotische Behandlungsversuche nicht adäquat angesprochen hatte, wobei hier nicht nur die klassischen Symptomdomänen, sondern auch das Funktionsniveau erstmals in einer Definition der therapieresistenten Schizophrenie (TRS) eingeführt wurde [2].

» Inkonsistente Definitionen in RCTs haben zu unterschiedlichen Konklusionen geführt

Seit der Studie von Kane aus dem Jahr 1988 wurde die TRS in RCTs mit variablen Kriterien operationalisiert, was zu inkonsistenten Definitionen in nationalen und internationalen Guidelines und Leitlinien geführt hat, insbesondere was die Dosierung und Dauer der Pharmakotherapie betrifft, aber auch welche Symptomdomänen (z. B. kognitive Dysfunktion) bzw. welche patientenrelevanten Endpunkte (Lebensqualität, Funktionsniveau im Alltag) in die klinische Beurteilung letztlich mit einbezogen werden. Diese inkonsistenten Definitionen in RCTs haben – neben der unterschiedlichen methodologischen Qualität – dazu geführt, dass aus Metaanalysen, dem Goldstandard in der Generierung von Evidenz, unterschiedliche Konklusionen abgeleitet wurden: z. B. wurde in einer Netzwerkmetaanalyse gezeigt, dass Clozapin bei Therapieresistenz anderen Second-generation-Antipsychotika (SGA) nicht überlegen war [3], im Widerspruch zu einer früheren Metaanalyse derselben Arbeitsgruppe, in der eine überlegene Wirksamkeit von Clozapin im Vergleich zu anderen SGAs postuliert wurde, jedoch Studien zur Therapieresistenz a priori ausgeschlossen worden waren [4]. Dies ist daher besonders relevant, da Clozapin (neben intranasalem Esketamin oder Tranylcypromin bei der therapieresistenten Depression) das einzige Medikament auf dem Gebiet der Psychiatrie ist, welches speziell für die Therapieresistenz zugelassen ist.

Um diesen Inkonsistenzen entgegenzutreten, sozusagen als Benchmark für zukünftige klinische Studien, aber auch als pragmatische Entscheidungshilfe im klinischen Alltag, hat eine internationale Konsensusgruppe, die sog. Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group, im Jahr 2017 State-of-the-Art-Kriterien für die pharmakologisch

therapieresistente Schizophrenie definiert [5].

Diese Definition beinhaltet folgende Aspekte:

- Medikamentöse Therapieresistenz wird standardisiert und operationalisiert definiert (mindestens moderater Schweregrad und weniger als 20%ige Symptomverbesserung auf der Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS], Brief Psychiatric Rating Scales [BPRS], Scale for the Assessment of Negative Symptoms [SANS] oder Scale for the Assessment of Positive Symptoms [SAPS] während 6-wöchiger Behandlungsphasen [s. unten]) und erst dann festgestellt, wenn eine Pseudotherapieresistenz ausgeschlossen worden ist.
- Die Gesamtbehandlungsdauer mit einem Präparat beträgt mindestens 12 Wochen, wovon jeweils mindestens 6 Wochen auf die Behandlung mit zwei unterschiedlichen Antipsychotika entfallen.
- Die durchschnittliche Dosierung beträgt 600 mg Chlorpromazin-Äquivalente und es sind mindestens 80% der empfohlenen Dosierung (Adhärenz) eingenommen worden.
- Eine 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.
- Situationen, in denen Patienten auf eine mindestens 3-monatige Behandlung mit Clozapin mit Serumspiegeln im therapeutischen Referenzbereich nicht respondieren, werden als Ultratherapieresistenz bezeichnet.
- Die klinischen Endpunkte sind zum einen die Symptomschwere (Positivsymptome, Negativsymptome oder kognitive Symptome) und zum anderen das gemessene Funktionsniveau (z. B. gemessen mit Social and Occupational Functioning Assessment Scale [SOFAS]).

Diese Definition wurde auch in die deutsche S3-Leitlinie Schizophrenie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF von 2019 übernommen [6] und umfasst

nicht nur die Positivsymptome, sondern wie im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) oder in der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11 (ICD-11) abgebildet auch Negativsymptome, kognitive Symptome oder das Funktionsniveau. Es muss diskutiert werden, inwiefern multidimensionales klinisches Ansprechen nur im Kontext der Pharmakotherapie und als binäres Konstrukt die komplexe klinische Realität abbildet. Trotzdem ist dies eine positive Entwicklung, da bei der Schizophrenie die Therapieresistenz phänomenologisch etabliert ist und in den klinischen Behandlungsalgorithmus Eingang gefunden hat, was bei Weitem nicht für alle psychischen Störungen der Fall ist [5]. In dieser narrativen Übersichtsarbeit möchten wir basierend auf nationalen und internationalen Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten den aktuellen Wissensstand zum Management der pharmakologisch therapieresistenten Schizophrenien darstellen. Hierbei sollen insbesondere klinisch relevante Aspekte in den Vordergrund gestellt werden.

Prävalenz

Es wird geschätzt, dass etwa ein Drittel der Betroffenen mit einer Schizophrenie als pharmakologisch therapieresistent einzustufen ist, und es ist davon auszugehen, dass die Rate noch höher ist, wenn funktionelle Aspekte mit einbezogen werden. In einer rezenten Metaanalyse longitudinaler Kohortenstudien zeigten 25–33% der Betroffenen mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie bereits eine frühe Therapieresistenz oder entwickelten diese im weiteren Verlauf [7]. Insbesondere die Negativsymptomatik und die kognitiven Beeinträchtigungen sind – mangels effektiver Interventionen – häufig therapierefraktär. Laut einer Studie aus den USA wurde gezeigt, dass die jährlichen Kosten für das Gesundheitssystem im Schnitt bei der Therapieresistenz 3- bis 11-mal höher sind als bei nichttherapieresistenter Schizophrenie [8]. Noch drastischer formuliert, wurden 80% der jährlichen Gesamtkosten im Gesundheitssystem der USA bei der Schizophrenie der Therapieresistenz zugeschrieben und der Verlust an Lebens-

Tab. 1 Begünstigende Faktoren für Pseudotherapieresistenz. (Erweiterte Darstellung, initial adaptiert nach [22])	
<i>Therapeutisches Drug-Monitoring und Adhärenz</i>	Etwa ein Drittel der Patient:innen mit vermeintlicher Therapieresistenz sind nonadhärent [9]
<i>Genetische Varianten hinsichtlich Transmembrantransportproteine</i>	P-Glykoprotein-Transporter-Polymorphismen beeinflussen die antipsychotische Response [10]
<i>Genetische Varianten im Lebermetabolismus</i>	CYP1A2-, 2D6-, 3A4-Polymorphismen reduzieren Plasmawirkspiegel von FGA und SGA [11]
<i>Komedikation</i>	Komedikation von CYP450-Induktoren (e.g. Omeprazol) können Antipsychotikawirkspiegel im Plasma reduzieren [12]
<i>Tabakkonsum</i>	Tabakrauch reduziert die Plasmaspiegel von Antipsychotika, welche über CYP1A2 metabolisiert werden (z. B. Olanzapin, Clozapin; [13])
<i>Geschlecht</i>	Männer haben häufig niedrigere Plasmaspiegel als Frauen [14]
<i>Inkorrekte psychiatrische Diagnose</i>	Symptome anderer Erkrankungen (z. B. Autismus, Traumafolgestörungen) können denen der Schizophrenie ähneln [15] bzw. Symptome können innerhalb der Schizophrenie überlappen (z. B. depressive Symptome und Negativsymptomatik) oder aufgrund einer psychiatrischen Komorbidität bestehen (z. B. psychotroper Substanzkonsum, siehe unten)
<i>Medizinische Ursache</i>	Persistierende Positivsymptome aufgrund z. B. limbischer Enzephalitis [16]
<i>Somatische Komorbidität</i>	Kognitive Symptome aufgrund organischer Ursache, z. B. früherer Beginn demenzieller Syndrome bei Menschen mit einer Schizophrenie [17]
<i>Psychotroper Substanzkonsum</i>	Konsum psychotroper Substanzen (z. B. Cannabis) führt zu persistierenden multidimensionalen Symptomen [18]
<i>Vorhandensein von Nebenwirkungen</i>	Therapierefraktäres Negativsyndrom ist sekundäres Negativsyndrom aufgrund extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen [19]
	Agitation im Rahmen des psychotischen Erlebens sind extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen in Form einer Akathisie [20]
<i>Hoher psychosozialer Stress</i>	Aufrechterhaltung bzw. (Re-)Exazerbation von Symptomen trotz Pharmakotherapie [21]
FGA „first-generation antipsychotics“, SGA „second-generation antipsychotics“	

qualität in der Ausprägung vergleichbar zu Menschen nach Schlaganfall oder terminaler Niereninsuffizienz [8]. Es ist bekannt, dass signifikant mehr Männer als Frauen eine solche pharmakologische Therapieresistenz entwickeln [7].

Zudem wird auch eine relativ höhere Rate an Rauchern, häufigerer Gebrauch von Alkohol oder illegalen Substanzen sowie erhöhte Suizidalität im Vergleich zu nichttherapieresistenten Betroffenen mit einer Schizophrenie berichtet [8].

Pseudotherapieresistenz vs. pharmakologische Therapieresistenz

Ungefähr ein Drittel der vermeintlich therapieresistenten Patient:innen ist nonadhärent [9]. Daher beinhaltet die optimale Definition von Therapieresistenz den Hinweis, dass mindestens eine erfolglose Be-

handlung mit einem Depotpräparat für mindestens 6 Wochen nach Erreichen des „steady states“ (d. h. ca. 4 Monate nach Therapiebeginn) durchgeführt worden sein muss [5].

Die S3-Leitlinie Schizophrenie weist darauf hin, dass vor der Diagnose einer medikamentösen Therapieresistenz eine Pseudotherapieresistenz ausgeschlossen werden soll (Empfehlung 42 der AWMF-S3-Leitlinie Schizophrenie; [6]). Hierbei sollen folgende Merkmale beachtet werden: Adhärenz, Gebrauch illegaler Substanzen, das Vorhandensein belastender Nebenwirkungen, Komorbiditäten (z. B. Trauma), die effektive Dosierung (inkl. Serumspiegelmessung und Interaktionsprüfung) und Umweltfaktoren (z. B. Stress, „high expressed emotions“; [6]). Zudem wird insbesondere bei „früher Therapieresistenz“ eine umfangreiche organische Differenzialdiagnostik empfohlen [6].

Eine detaillierte Übersicht über Faktoren, welche eine sog. Pseudotherapieresistenz begünstigen, zeigt **Tab. 1**:

Insgesamt bleibt festzustellen, dass das Vorliegen von Pseudotherapieresistenz in der klinischen Versorgung von Menschen mit persistierenden Symptomen immer kritisch geprüft werden muss, bevor eine pharmakologische Therapieresistenz diagnostiziert werden kann.

Prädiktive Faktoren

Obwohl indiziert, kommt es in der klinischen Versorgung oft zu einem verzögerten Einsatz von Clozapin bei Menschen mit TRS [23, 24], was mit schlechterem Therapieansprechen assoziiert ist [24, 25], aber auch mit höheren Kosten für das Gesundheitssystem [8, 26]. Diese Verzögerung wurde im Durchschnitt auf knapp 4 Jahre geschätzt [27]. Ursächlich für den verzögerten Einsatz von Clozapin in der klinischen Praxis sind hier am ehesten Barrieren auf Seiten der Behandler:innen (z. B. aufgrund des Nebenwirkungsprofils), aber auch institutionelle Barrieren zu nennen [28].

» Klinische Prädiktoren sind v. a. früher Krankheitsbeginn und männliches Geschlecht

Eine Übersicht über klinische Prädiktoren für therapieresistente Verläufe aus prospektiven Kohortenstudien von Menschen mit Erstmanifestation einer psychotischen Störung findet sich in der systematischen Übersicht von Smart et al., wobei robuste Evidenz vor allem bei frühem Krankheitsbeginn und das männliche Geschlecht gezeigt worden ist [29]. Andere Prädiktoren wie die Länge der Dauer der unbehandelten Psychose, eine hohe Symptomlast oder eine hohe Anzahl an Rezidiven waren nur in einzelnen Studien nachweisbar [29].

Primäre und sekundäre Therapieresistenz

Klinische Trajektorien sind sehr unterschiedlich bei der Therapieresistenz. Einerseits waren beispielsweise in einer longitudinalen Beobachtungsstudie von Demjaha und Kollegen 84% der Pa-

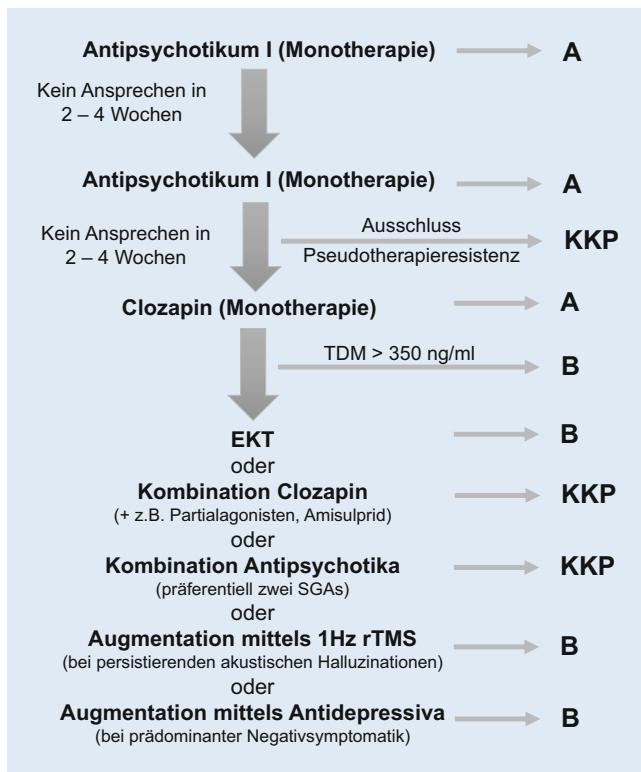


Abb. 1 ▲ Schematischer aus der S3-Leitlinie Schizophrenie abgeleiteter Algorithmus ohne Nennung der empfohlenen psychotherapeutischen Verfahren. Die Buchstaben auf der rechten Seite geben die Empfehlungsgrade aus der S3-Leitlinie wieder. Die „oder“ Empfehlungen in der unteren Hälfte der Abbildung sind abhängig von der jeweiligen Zieldomäne und Präferenz der betroffenen Person. *KKP* klinischer Konsensuspunkt, *TDM* therapeutisches Drug-Monitoring, *rTMS* repetitive transkranielle Magnetstimulation, *SGAs* „second-generation antipsychotics“

tient:innen mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie bereits mit Erkrankungsbeginn therapieresistent, d.h. respondierten nicht auf antipsychotische „First-line“-Medikation im Sinne einer Subgruppe (primäre Therapieresistenz; [30]). Andererseits gibt es in dieser genannten Studie auch das Phänomen einer Therapieresistenz, die sich erst im Verlauf manifestiert, was auch durch die meta-analytische Evidenz für die Abnahme der symptomatischen Response bzw. Remission von der Erstmanifestation hin zum rezidivierenden Erkrankungsverlauf gestützt wird (sekundäre Therapieresistenz; [31]).

Die Begrifflichkeiten eines primären und sekundärer Verlaufs wurden erstmals 2016 beschrieben [32], und auch in dieser Publikation war eine überwiegende Mehrheit der Patient:innen bereits zu Beginn therapieresistent. Die Differenzierung wurde in Konsensempfehlungen aufgenommen [5], auch wenn die neuro-

biologischen Mechanismen – falls überhaupt vorhanden – vollkommen unklar sind.

Neurobiologie

In einer rezenten State-of-the-Art-Publikation zur Therapieresistenz wurden drei verschiedene Modelle der Therapieresistenz erörtert [22]:

Im ersten postulierten Modell ist die therapieresistente Schizophrenie der therapieresponsiven Erkrankung neurobiologisch identisch, wobei die pathophysiologischen Veränderungen schwerwiegender sind, sodass eine Standardbehandlung unzureichend ist.

Im zweiten Modell könnte es sich bei der Therapieresistenz auch um einen neurobiologisch distinkten Subtyp handeln, was durch den proportional hohen Anteil an früh therapieresistenten Patient:innen (auch bei optimaler Blockade der dopaminergen Neurotransmission; [33]) gestützt

wird und durch die überlegene Wirksamkeit von Clozapin bei diesem Subtyp [34], aber auch zur guten Wirksamkeit einer Elektrokonvulsionsbehandlung (EKT) bei der TRS [35].

Als *drittes Modell* wurde ein Hybridmodell aus Modell 1 und 2 postuliert, d.h. dieselbe Pathophysiologie mit zusätzlichen (bei der TRS) neurobiologischen Veränderungen, was bedeutet, dass die Standardbehandlung unzureichend wirksam ist. Ein Beispiel ist der inflammatorische Subtyp bei der Schizophrenie, der mit schlechtem Therapieansprechen assoziiert sein kann [36, 37], jedoch gibt es hierzu z. B. im Hinblick auf Clozapin zu wenig Evidenz.

Management der pharmakologischen Therapieresistenz

Die S3-Leitlinie Schizophrenie definiert verschiedene Vorgehensweisen zum Management der pharmakologischen Therapieresistenz, die im Folgenden beschrieben werden. ■ **Abb. 1** zeigt einen schematischen Algorithmus basierend auf den Empfehlungen aus der Leitlinie. In der Abbildung ist die obligatorische Behandlung mittels psychotherapeutischer Einzel- und Gruppenverfahren aus Übersichtsgründen nicht genannt.

Clozapin

Clozapin ist das effektivste und auch einzige für die Indikation der Therapieresistenz zugelassene Antipsychotikum, welches durchgehend in Guidelines und Leitlinien empfohlen wird. Es hat hier nachgewiesene überlegene Effekte in der Reduktion der Positivsymptome, Suizidalität, aber auch der Hospitalisationsraten verglichen mit anderen Antipsychotika [34]. Aufgrund der sehr seltenen Nebenwirkungen der Agranulozytose (ca. 1%; [38]) und der Myokarditis (< 0,1%; [39]) ist es ein Reservemedikament, welches im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Therapieresistenz zum Einsatz kommt. Zu beachten ist jedoch, dass es keine belastbaren Studien bei Therapieresistenz mit dem Schwerpunkt auf Negativsymptome gibt. Hier könnte eine überlegene Wirksamkeit von z. B. Partialagonisten postuliert werden, wobei keine entsprechende Evidenz vorhanden ist.

In der klinischen Praxis bleibt die Agranulozytose, respektive das Monitoring, ein Hinderungsgrund für die Anwendung von Clozapin. Bei der Agranulozytose gibt es im internationalen Vergleich inkonsistente rechtlich bindende Schwellenwerte zum Absetzen von Clozapin hinsichtlich der Anzahl der absoluten Neutrophilen (von $1,0 \times 10^9/l$ in den USA und $1,5 \times 10^9/l$ in Deutschland oder in UK). Agranulozytosen treten nach rezenten Erkenntnissen aus einer großen retrospektiven Kohortenstudie aus Australien meist innerhalb von 18 Wochen nach erstmaliger Clozapin-Behandlung auf [40]. Eine internationale Anpassung und Homogenisierung des Schwellenwerts der absoluten Neutrophilen auf $1,0 \times 10^9/l$ könnte nicht nur mehreren schwer betroffenen Patient:innen mit persistierenden Symptomen eine Fortsetzung der Behandlung mit einem hoch effektiven Medikament ermöglichen [40, 41], sondern auch disparates Clinical Decision Making in der Clozapin-Behandlung im internationalen Kontext minimieren. Dieses Vorgehen mit niedrigeren Schwellenwerten für das Absetzen würde jedoch

in Deutschland einen Off-label-Gebrauch bedeuten.

Zu beachten ist weiterhin, dass die Dunkelziffer der Clozapin-assoziierten Myokarditis hoch ist und es muss diskutiert werden, ob dieses Risiko nicht deutlich höher ist als das Risiko der Agranulozytose. Australische Daten geben ein Risiko von bis zu 8 % der Fälle an [42]. Trotz des kardiometabolisch ungünstigen Profils bleibt zu erwähnen, dass Clozapin mit einem reduzierten Risiko für das Absetzen kardiometabolischer Medikation relativ zu anderen Antipsychotika einhergeht [43] und die beste Effektivität hinsichtlich der Rückfallprävention in Real-world-Settings besitzt [44, 45], was in der Summe eventuell auch die reduzierten Mortalitätsraten („all-cause“) in Kohortenstudien unter Clozapin-Behandlung unterstützt [46].

» Ein Mindestschwellenwert der Clozapin-Plasmakonzentration von 350 ng/ml ist anzustreben

Bei der Clozapinbehandlung ist es wichtig, bei guter Verträglichkeit einen definier-

ten Mindestschwellenwert der Clozapin-Plasmakonzentration von 350 ng/ml anzustreben, was sich in nationalen und internationalen Guidelines und auch in der AWMF-S3-Leitlinie Schizophrenie mit einem Empfehlungsgrad B wiederfindet [6]. Eine deutliche Überschreitung des Schwellenwerts ist mit einer Zunahme an Clozapin-spezifischen Nebenwirkungen assoziiert, bis hin zu einem erhöhten Anfallsrisiko bei Konzentrationen über dem maximalen Schwellenwert von 1000 ng/ml. Die Empfehlungen zum etablierten Responseschwellenwert von 350 ng/ml gehen zurück auf eine US-amerikanische Studie von Perry ($n=29$) aus dem Jahr 1991, bei der 64 % der therapieresistenten Patienten mit Clozapin-Plasmakonzentrationen über 350 ng/ml nach 4 Wochen Behandlung mit 400 mg Clozapin respondierten im Vergleich zu 22 % mit Konzentrationen unter 350 ng/ml [47]. In rezenten Metaanalysen wurde der hohe Stellenwert des therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) zur Optimierung des Therapieansprechens bestätigt [48, 49]. In einer weiteren Konsensusempfeh-

lung der TRRIP Working Group wurde eine Clozapin-Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen, um ein Therapieansprechen evaluieren zu können [50]. Ein adäquater Behandlungsversuch wurde gemäß TRRIP auf 8 bis 12 Wochen mit entsprechenden Plasmaspiegeln festgelegt. Clozapin-Responderaten werden auf ca. 40% geschätzt [51], wobei die Nichtresponder gemäß den Therapieresistenzkriterien als ultratherapieresistent oder Clozapin-resistent definiert werden [5].

Elektrokonvulsionstherapie

In der AWMF-S3-Leitlinie Schizophrenie wird die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) mit einem Empfehlungsgrad B als Augmentation bei Therapieresistenz empfohlen [6]. In einem Cochrane-Review zu EKT-Interventionen bei der Therapieresistenz in RCTs wurde gezeigt, dass die EKT im Vergleich zur Standardversorgung bei moderater Qualität der Studien ($N=9$) einen positiven Effekt auf klinische Responderaten („medium-term“) hat („risk ratio“ [RR] = 2,06; 95% CI [1,75; 2,42]; $n=819$). Es gab jedoch im Hinblick auf andere Endpunkte keinen klaren Benefit von einer EKT-Augmentation add-on zur Standardversorgung. Die verfügbare Evidenz war auch zu schwach, um schlussfolgern zu können, ob die Augmentation mit EKT der Augmentation mit Sham-EKT oder der Kombination mit anderen Antipsychotika überlegen oder unterlegen ist. Auch zur Applikation von EKT als alleiniges Therapieverfahren (ohne Medikation) gibt es keine ausreichende Evidenz, sodass im Allgemeinen mehr hochwertige Studien folgen müssen, um Schlussfolgerungen für die klinische Praxis ableiten zu können [35].

Der hohe klinische Stellenwert der EKT spiegelt sich in den Ergebnissen einer weiteren Metaanalyse von RCTs wider, bei der die Augmentation mit EKT einer antipsychotischen Monotherapie hinsichtlich symptomatischer Verbesserung signifikant überlegen war („standardized mean difference“ [SMD]) = -0,67; $p < 0,00001$), mit raschen Effekten nach nur 1 bis 2 Wochen (SMD = -0,58; $p < 0,00001$; [53]). Die S3-Leitlinie Schizophrenie empfiehlt die Durchführung einer EKT „bei eindeutiger

medikamentöser Behandlungsresistenz nach adäquater Therapie in ausreichender Dosis und Zeitdauer“ (Empfehlungsgrad B) und „bei der perniziösen Katatonie nach einer erfolglosen Therapie mit einem Antipsychotikum und Lorazepam (Empfehlungsgrad A)“.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation

In der AWMF-S3-Leitlinie wird eine niederfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) mit 1 Hz, appliziert über dem linken Temporallappen bei persistierenden akustischen Halluzinationen, mit einem Empfehlungsgrad B im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans als Therapieoption empfohlen [6].

Bei Negativsymptomatik war die einzige multizentrische randomisiert kontrollierte Studie negativ [54], weshalb in der S3-Leitlinie hier keine Empfehlung zur Therapie mit hochfrequenter rTMS mit 10/20 Hz appliziert über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) ausgesprochen wurde (Grad O/KKP).

Management der Ultratherapieresistenz

Etwa 60% der Menschen mit Therapieresistenz respondieren nicht adäquat auf Clozapin und werden als ultratherapieresistent bezeichnet. Die beste Evidenz gibt es für EKT als augmentative Therapieoption in dieser klinisch herausfordernden Situation [55].

Die rTMS über dem linken temporoparietalen Kortex als Add-on-Option für Patient:innen mit Clozapin-resistenter Positivsymptomatik ist gemäß einer Metaanalyse basierend auf individuellen Patientendatensätzen aus RCTs effektiv mit einer „number needed to treat“ (NNT) von 9 [56], wobei es für Clozapin-resistente Positivsymptome auch Sham-kontrollierte Negativstudien (niederfrequente rTMS am linken TPC) gibt [57].

Gemäß einer Konsensempfehlung der TRRIP Working Group wurden neben der EKT für persistierende Positivsymptome auch pharmakologische Kombinations- und Augmentationsstrategien empfohlen (z. B. Amisulprid und

Aripiprazol oral bei refraktären Positiv- und Negativsymptomen; [50]).

Eine Augmentation mit Antidepressiva (v. a. selektive Serotoninwiederaufnahmeinhibitoren, SSRI) für Clozapin-resistente Negativsymptome sowie mit Stimmungsstabilisierern für Clozapin-resistentes aggressives Verhalten wurde ebenfalls konsentiert [50]. Bezüglich kognitiver Verhaltenstherapie als Add-on-Option war die größte verfügbare RCT mit Menschen mit Clozapin-resistenter Schizophrenie von Morrison und Kollegen negativ [58].

Schlussfolgerung

Trotz enorm hoher Prävalenz, substanziellen Beeinträchtigungen der Betroffenen und hohen sozioökonomischen Kosten ist die therapieresistente Schizophrenie in der klinischen Forschung im Bereich psychiatrischer Störungsbilder zu wenig beforscht und die Pathophysiologie bisher kaum verstanden. Interessante therapeutische Forschungsansätze bei der TRS sind neuromodulatorische Therapien wie exemplarisch die intermittierende Theta-burst-Stimulation (iTBS) bei persistierenden akustischen Halluzinationen [59]. In einer DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft)-geförderten multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie wird aktuell untersucht, ob Clozapin bei Patient:innen mit akuter Schizophrenie, welche die Kriterien für therapienaive oder therapieresistente Schizophrenie nicht erfüllen, wirksamer ist als Olanzapin [60]. Ein besseres klinisches und pathophysiologisches Verständnis der heterogenen und schwer betroffenen Population von Menschen mit persistierenden Symptomen in unterschiedlichen Domänen ist notwendig, um nicht nur frühzeitig intervenieren zu können (z. B. mit psychosozialen und psychotherapeutischen Interventionen wie Familieninterventionen bzw. kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) oder im Sinne der erwähnten Second-line-Therapie mit Clozapin [60, 61]), sondern auch um neuartige Therapiestrategien zu entwickeln bzw. individualisierte Therapieangebote machen zu können (z. B. durch Biomarkerstratifizierung [62] oder durch „pattern classification algorithms“ [63]).

Infobox 1

Clozapin

Clozapin ist das wirksamste Medikament v. a. bei pharmakologischer Therapieresistenz auf die Endpunkte: Positivsymptome, Rezidive, Rehospitalisierung, Mortalität.

- Die Nebenwirkungen umfassen mehr als die Agranulozytose (→ wöchentliche Blutbildkontrollen für 18 Wochen, danach einma/Monat), u. a.:
- Myokarditis (selten, hohe Dunkelziffer) → Myokarditisscreening (vor Beginn mit Clozapin: C-reaktives Protein [CRP], Troponin I oder T und transthorakale Echokardiographie; in den ersten 28 Tagen: mindestens jeden 2. Tag Blutdruck, Puls, Temperatur, Atemfrequenz; wöchentlich [Tage 7, 14, 21, 28]: CRP, Troponin I oder T; [52])
- Obstipation (sehr häufig), bis hin zum Ileus → kein Gastrozepin
- Pneumonien (häufig) → Impfung SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“)/Influenza/Pneumokokken
- Gewichtszunahme (sehr häufig) → Monitoring, Metformin
- Diabetes (sehr häufig) → Monitoring, Metformin
- Speichelfluss (sehr häufig) → Dosisreduktion, Botox-Behandlung

Wichtig zu betonen ist, dass die S3-Leitlinie von Beginn der Behandlung an die Kombination aus antipsychotischer Pharmakotherapie und Psychotherapie (KVT) mit dem Empfehlungsgrad A versehen hat. Hierzu ist nicht nur die Verwendung von operationalisierten Kriterien und Definitionen von TRS in longitudinalen Studien und RCTs elementar, sondern auch die Verlaufsbeobachtung von Trajektorien mit Integration einer multimodalen longitudinalen Phänotypisierung [64], aber auch die longitudinale Erhebung von Routinedaten [65] in der akademischen Forschung, wie es im neu geschaffenen Deutschen Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG) möglich sein wird.

Fazit für die Praxis

- Die therapieresistente Schizophrenie (TRS) ist in der klinischen Forschung wenig beforscht und die Pathophysiologie bisher kaum verstanden.
- Interessante therapeutische Forschungsansätze sind neuromodulatorische Therapien wie exemplarisch die intermittierende Theta-burst-Stimulation (iTBS) bei persistierenden akustischen Halluzinationen.

- Ein besseres klinisches und pathophysiologisches Verständnis der heterogenen und schwer betroffenen Population von Menschen mit persistierenden Symptomen ist notwendig, um frühzeitig intervenieren sowie neuartige Therapieansätze bzw. individualisierte Therapieangebote entwickeln zu können.
- Die S3-Leitlinie sieht von Beginn der Behandlung an die Kombination aus antipsychotischer Pharmakotherapie und Psychotherapie (kognitive Verhaltenstherapie) mit dem Empfehlungsgrad A vor.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Elias Wagner

Evidenzbasierte Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Fakultät, Universität Augsburg
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg, Deutschland
elias.wagner@med.uni-augsburg.de

Förderung. Diese Arbeit wurde unterstützt durch eine Förderung der DFG (HA 6091/4–1, Projekt: 316096538, <http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/316096538>) und des Deutschen Zentrums für psychische Gesundheit (Standort München-Augsburg, (FKZ: 01EE2303C).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Wagner war Mitglied in Advisory Boards von Recordati und Boehringer Ingelheim. S. Borgwardt war Mitglied im Advisory Board von Janssen und erhielt Vortragshonorare von Recordati und Lundbeck. A. Hasan erhielt Vortragshonorare von AbbVie, Advanz, Janssen, Otsuka, Rovi, Recordati und Lundbeck. Er war Mitglied in Advisory Boards für Boehringer Ingelheim, Janssen, Otsuka, Rovi, Recordati und Lundbeck. Einladungen zu Kongressen oder anderen Aktivitäten wurden nicht angenommen. Er ist Herausgeber der AWMF S3-Leitlinie Schizophrenie, Angestellter des Freistaats Bayern und der Bezirkskliniken Schwaben.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Mead BT, Ellsworth RB, Grimmett JO (1958) The treatment of drug-resistant chronic schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 127(4):351–358
2. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45(9):789–796
3. Samara MT, Dold M, Gianatsi M et al (2016) Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73(3):199–210

4. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L et al (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896):951–962
5. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al (2017) Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 174(3):216–229
6. DGPPN e. V. (Hrsg) für die Leitliniengruppe (2019) S3-Leitlinie Schizophrenie. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html>
7. Siskind D, Orr S, Sinha S et al (2022) Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 220(3):115–120
8. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtjar I, Hornberger JC (2014) The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 29(2):63–76
9. McCutcheon R, Beck K, Bloomfield MA, Marques TR, Rogdaki M, Howes OD (2015) Treatment resistant or resistant to treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. *J Psychopharmacol* 29(8):892–897
10. Nikisch G, Baumann P, Oneda B et al (2011) Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study. *J Psychopharmacol* 25(7):896–907
11. Perera V, Gross AS, Polasek TM et al (2013) Considering CYP1A2 phenotype and genotype for optimizing the dose of olanzapine in the management of schizophrenia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 9(9):1115–1137
12. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F (2002) Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit* 24(4):518–526
13. Wagner E, McMahon L, Falkai P, Hasan A, Siskind D (2020) Impact of smoking behavior on clozapine blood levels—a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 142(6):456–466
14. Patel MX, Bowskill S, Couchman L et al (2011) Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1999–2009. *J Clin Psychopharmacol* 31(4):411–417
15. King BH, Lord C (2011) Is schizophrenia on the autism spectrum? *Brain Res* 1380:34–41
16. Vaux A, Robinson K, Saglam B et al (2021) Autoimmune encephalitis in long-standing schizophrenia: a case report. *Front Neurol* 12:810926
17. Richmond-Rakerd LS, D’Souza S, Milne BJ, Caspi A, Moffitt TE (2022) Longitudinal associations of mental disorders with dementia: 30-year analysis of 1.7 million New Zealand citizens. *JAMA Psychiatry* 79(4):333–340
18. Arsalan A, Iqbal Z, Tariq M, Ayonrinde O, Vincent JB, Ayub M (2019) Association of smoked cannabis with treatment resistance in schizophrenia. *Psychiatry Res* 278:242–247
19. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S (2017) Secondary negative symptoms—a review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res* 186:29–38
20. Kane JM, Barnes TR, Correll CU et al (2010) Evaluation of akathisia in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar I disorder: a post hoc analysis of pooled data from short- and

- long-term aripiprazole trials. *J Psychopharmacol* 24(7):1019–1029
21. van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I (2008) Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull* 34(6):1095–1105
 22. Howes OD, Thase ME, Pillinger T (2022) Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 27(1):58–72
 23. Correll CU, Brevig T, Brain C (2019) Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists. *BMC Psychiatry* 19(1):362
 24. Shah P, Iwata Y, Plitman E et al (2018) The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Res* 268:114–122
 25. Nielsen J, Nielsen RE, Correll CU (2012) Predictors of clozapine response in patients with treatment-refractory schizophrenia: results from a danish register study. *J Clin Psychopharmacol* 32(5):678–683
 26. Gören JL, Rose AJ, Smith EG, Ney JP (2016) The business case for expanded clozapine utilization. *Psychiatr Serv* 67(11):1197–1205
 27. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D (2012) Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 201(6):481–485
 28. Verdoux H, Quiles C, Bachmann CJ, Siskind D (2018) Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: A systematic review. *Schizophr Res* 201:10–19
 29. Smart SE, Keipińska AP, Murray RM, MacCabe JH (2021) Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies. *Psychol Med* 51(1):44–53
 30. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D et al (2017) Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med* 47(11):1981–1989
 31. Samara MT, Nikolakopoulou A, Salanti G, Leucht S (2019) How many patients with schizophrenia do not respond to antipsychotic drugs in the short term? An analysis based on individual patient data from randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 45(3):639–646
 32. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al (2016) Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med* 46(15):3231–3240
 33. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S (2000) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157(4):514–520
 34. Wagner E, Sifakis S, Fernando P et al (2021) Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders—a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry* 11(1):487
 35. Sinclair DJ, Zhao S, Qi F, Nyakoma K, Kwong JS, Adams CE (2019) Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 3(3):Cd11847
 36. Pillinger T, Osimo EF, Brugger S, Mondelli V, McCutcheon RA, Howes OD (2019) A meta-analysis of immune parameters, variability, and assessment of modal distribution in psychosis and test of the immune subgroup hypothesis. *Schizophr Bull* 45(5):1120–1133
 37. Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M et al (2015) Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophr Bull* 41(5):1162–1170
 38. Myles N, Myles H, Xia S et al (2018) Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand* 138(2):101–109
 39. Siskind D, Sidhu A, Cross J et al (2020) Systematic review and meta-analysis of rates of clozapine-associated myocarditis and cardiomyopathy. *Aust N Z J Psychiatry* 54(5):467–481
 40. Northwood K, Myles N, Clark SR et al (2023) Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry*
 41. Oloyede E, Taylor D, MacCabe J (2023) International variation in clozapine hematologic monitoring—a call for action. *JAMA Psychiatry* 80(6):535–536
 42. Nachmani Major N, Dawson BHJL, Clark SR (2020) Implementation and outcomes of a clozapine-associated myocarditis screening program in a region of South Australia—lessons learned. *J Clin Psychopharmacol* 40(3):250–258
 43. Solmi M, Tiihonen J, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Correll CU, Taipale H (2022) Antipsychotics use is associated with greater adherence to cardiometabolic medications in patients with schizophrenia: results from a nationwide, within-subject design study. *Schizophr Bull* 48(1):166–175
 44. Tiihonen J, Mittendorf-Rutz E, Majak M et al (2017) Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74(7):686–693
 45. Masuda T, Misawa F, Takase M, Kane JM, Correll CU (2019) Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA Psychiatry* 76(10):1052–1062
 46. Correll CU, Solmi M, Croatto G et al (2022) Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry* 21(2):248–271
 47. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ (1991) Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 148(2):231–235
 48. Tralongo F, Konecki C, Feliu C, Kaladjian A, Djerada Z (2023) Association between clozapine plasma concentrations and treatment response: a systematic review, meta-analysis and individual participant data meta-analysis. *Clin Pharmacokinet* 62(6):807–818
 49. Northwood K, Pearson E, Arnautovska U et al (2023) Optimising plasma clozapine levels to improve treatment response: an individual patient data meta-analysis and receiver operating characteristic curve analysis. *Br J Psychiatry* 222(6):241–245
 50. Wagner E, Kane JM, Correll CU et al (2020) Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia—recommendations from an international expert survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) working group. *Schizophr Bull* 46(6):1459–1470
 51. Siskind D, Siskind V, Kisely S (2017) Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 62(11):772–777
 52. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ (2011) A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 45(6):458–465
 53. Zheng W, Cao XL, Ungvari GS et al (2016) Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant

- schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 11(6):e156510
54. Wobrock T, Guse B, Cordes J et al (2015) Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 77(11):979–988
 55. Petrides G, Malur C, Braga RJ et al (2015) Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry* 172(1):52–58
 56. Wagner E, Honer WG, Sommer IE et al (2021) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for schizophrenia patients treated with clozapine. *World J Biol Psychiatry* 22(1):14–26
 57. Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA et al (2007) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J Clin Psychiatry* 68(10):1528–1532
 58. Morrison AP, Pyle M, Gumley A et al (2018) Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 5(8):633–643
 59. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06142422?cond=Treatment-resistant%20Schizophrenia&intr=theta%20burst&rank=1>
 60. Wagner E, Strube W, Görlitz T et al (2023) Effects of early clozapine treatment on remission rates in acute schizophrenia (the EARLY trial): protocol of a randomized-controlled multicentric trial. *Pharmacopsychiatry* 56(5):169–181
 61. Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EAH, Hasan A et al (2018) Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 138(4):281–288
 62. Strube W, Aksar A, Bauer I et al (2023) Effects of add-on Celecoxib treatment on patients with schizophrenia spectrum disorders and inflammatory cytokine profile trial (TargetFlame): study design and methodology of a multicentre randomized, placebo-controlled trial. *J Neural Transm* 130(8):1039–1048
 63. Korda AI, Andreou C, Borgwardt S (2021) Pattern classification as decision support tool in antipsychotic treatment algorithms. *Exp Neurol* 339:113635
 64. Krčmář L, Jäger I, Boudriot E et al (2023) The multimodal munich clinical deep phenotyping study to bridge the translational gap in severe mental illness treatment research. *Front Psychiatry* 14:1179811
 65. Osimo EF, Perry BI, Mallikarjun P et al (2023) Predicting treatment resistance from first-episode psychosis using routinely collected clinical information. *Nat Ment Health* 1(1):25–35