

Seltene, aber relevante Komplikationen einer antipsychotischen Therapie mit einem Fokus auf Clozapin

Elias Wagner, Alkomiet Hasan

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Wagner, Elias, and Alkomiet Hasan. 2024. "Seltene, aber relevante Komplikationen einer antipsychotischen Therapie mit einem Fokus auf Clozapin." Psychopharmakotherapie 31 (3): 79–86.

<https://www.ppt-online.de/heftarchiv/2024/03.html>.

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/>



Seltene, aber relevante Komplikationen einer antipsychotischen Therapie mit einem Fokus auf Clozapin

Elias Wagner und Alkomiet Hasan, Augsburg

Im Shared-Decision-Making spielt das Nebenwirkungsprofil der einzelnen antipsychotisch wirksamen Präparate gemäß der S3-Leitlinie Schizophrenie eine zentrale Rolle. Eine transparente Kommunikation wirkt sich auch hier positiv auf die erlebte Behandlungsqualität aus.

In der Literatur gibt es eindeutige Belege, dass eine Langzeitbehandlung mit Clozapin eine stärker mortalitätsreduzierende Wirkung hat als eine Langzeitbehandlung mit anderen Antipsychotika. Dennoch gibt es seltene und potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die immer noch unterschätzt werden. Bei einigen (z. B. Myokarditis oder Pneumonie) muss von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden. Unabhängig von der tatsächlichen Häufigkeit sollten potenziell lebensbedrohliche seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Antipsychotika ein integraler Bestandteil des Shared-Decision-Makings sein, auch um Patienten und Ärzte gleichermaßen zu sensibilisieren.

Schlüsselwörter: Clozapin, unerwünschte Arzneimittelreaktion, Shared-Decision-Making

Psychopharmakotherapie 2024;31:79–86.

Die antipsychotische Behandlung bei Menschen mit einer Schizophrenie orientiert sich gemäß der nationalen S3-Leitlinie bei klinisch geringen Unterschieden in der Effektivität auf die Endpunkte Reduktion des psychotischen Erlebens und Vermeidung von Rezidiven an klinisch relevanten Unterschieden im Nebenwirkungsprofil der einzelnen Präparate [12]. Während metabolische Nebenwirkungen gehäuft (definiert als 1 bis 10 % der Behandelten) bei einer Behandlung mit Second-Generation-Antipsychotika (SGA) auftreten, treten motorische Nebenwirkungen vor allem bei einer Behandlung mit First-Generation-Antipsychotika (FGA) häufig auf. Wesentliche und häufige Nebenwirkungsdomänen, über die im Rahmen des Shared-Decision-Makings zur Verwendung von Antipsychotika informiert und aufgeklärt werden sollte, sind die Möglichkeit einer Gewichtszunahme, kardiovaskuläre und extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (Akathisie, Parkinsonoid), Sedierung bzw. die Folgen einer Antipsychotika-induzierten Hyperprolaktinämie. Diese Nebenwirkungen



Rare, but relevant adverse drug reactions related to treatment with antipsychotics, with a special focus on clozapine

The side effect profiles of individual antipsychotic agents play a central role in the shared decision making process. Transparent communication also has a positive effect on the quality of treatment experienced here. There is clear evidence in the literature that long-term treatment with clozapine has a greater mortality-reducing effect than long-term treatment with other antipsychotics. Nevertheless, there are rare and potentially life-threatening adverse drug reactions that are still underestimated. For some (e.g. myocarditis or pneumonia), a high number of unreported cases must be assumed. Regardless of the actual frequency, potentially life-threatening rare adverse drug reactions associated with antipsychotic treatment should be an integral part in the shared decision making process, also to sensitize patients and physicians alike.

Key words: Clozapine, adverse drug reaction, shared decision making

werden auch explizit in den jeweiligen Empfehlungen der S3-Leitlinie genannt (z. B. Empfehlung 18 oder Empfehlung 37: „Bei der Auswahl des Antipsychotikums in der Rezidivprophylaxe sollen die Präferenz, die Vorerfahrungen der betroffenen Person sowie das unterschiedliche Nebenwirkungsrisiko im Hinblick auf Spätdyskinesien, Sedierung, kardiale, metabolische, endokrine und andere Effekte beachtet werden“) [12].

Seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) definiert als das Auftreten von einem Fall auf 1000 bis 10 000 Behandelte bzw. sehr seltene UAW als weniger als ein Fall bei 10 000 Behandelten.

Gemäß der ICH-E2A-Definition des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) setzt die Definition einer unerwünschten Arzneimittelwirkung zumindest die begründete Möglichkeit eines Kausalzusammenhangs zwischen einem

Univ. Prof. Dr. med. Elias Wagner, Univ. Prof. Dr. med. Alkomiet Hasan, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Augsburg, Geschwister-Schönerl-Straße 1, 86156 Augsburg, E-Mail: elias.wagner@med.uni-augsburg.de

verdächtigten Arzneimittel und einem unerwünschten Ereignis voraus [26]. Die verfügbaren Methoden zur Kausalitätsbewertung konzentrieren sich meist jedoch nur auf einzelne Fallberichte und sind anfällig für Verzerrungen [1].

Prospektive Studiendesigns sind anerkanntermaßen nicht zur Erfassung seltener und sehr seltener Nebenwirkungen geeignet [5]. Die derzeitige Literatur basiert hauptsächlich auf Fallberichten, Fallserien oder Real-World-Beobachtungsstudien, die seltene Ereignisse in Kohorten arzneimittellexponierter Patienten unter realen Bedingungen, aber mit ausnahmslos kurzen Nachbeobachtungszeitfenstern untersuchen [5].

Häufige Nebenwirkungen, obwohl der unmittelbare Schaden als gering anzunehmen ist, sowie schwerwiegende Nebenwirkungen, auch wenn sie selten oder sehr selten auftreten, sind in einem Shared-Decision-Making jedoch unbedingt zu berücksichtigen.

Studien belegen, dass sich eine transparente Kommunikation über jegliche Art von Nebenwirkungen positiv auf die vom Patienten erlebte Behandlungsqualität auswirkt [29], jedoch kann eine allumfassende Auskunft über die Gebrauchsinformation (Beipackzettel) womöglich auch abschreckend wirken, insbesondere in psychischen Krisen oder Ausnahmesituativen. Dennoch müssen potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen jedem Patienten vor einer möglichen Behandlung offen mitgeteilt werden, damit eine partizipative Entscheidung getroffen werden kann.

Im Folgenden werden einige seltene und sehr seltene Nebenwirkungen, die jedoch potenziell lebensgefährlich sind, diskutiert, die unter antipsychotischer Therapie bisher wissenschaftlich beschrieben worden sind. Ziel ist es auch, für diese Nebenwirkungen zu sensibilisieren.

Clozapin-assozierte schwere Neutropenie/ Agranulozytose (CIA)

Dies ist sicher der Prototyp der seltenen, aber gefährlichen Nebenwirkung bei einer antipsychotischen Therapie. Wegen des Risikos einer Agranulozytose darf Clozapin nur unter strikter medizinischer Überwachung, insbesondere einem Monitoring der neutrophilen Granulozyten eingesetzt werden, was einer breiteren Anwendung zum Teil entgegenstehen mag. Der Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter $500/\mu\text{l}$ im Sinne einer sogenannten Agranulozytose tritt in seltenen Fällen unter Clozapin-Behandlung auf (ca. 1%) [35], mit einem gehäuften Auftreten in den ersten beiden Clozapin-Behandlungsjahren [38] und einer Fallsterblichkeit von circa 2,1% [35]. Im Jahr 2015 hat die US-amerikanische Federal Drug Agency (FDA) den Schwellenwert für ein abruptes Absetzen einer Clozapin-Behandlung bei der absoluten Neutrophilenzahl von $1500/\mu\text{l}$ (wie in Deutschland) auf $1000/\mu\text{l}$ gesenkt und die Schwellenwerte für die Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen aus dem Überwachungsalgorithmus entfernt [16]. In einer Modellierungsstudie aus dem Jahr 2022 von Oloyede et al. wurde ge-

zeigt, dass die Implementierung der überarbeiteten FDA-Monitoring-Kriterien im Vereinigten Königreich das Absetzen von Clozapin aus hämatologischen Gründen erheblich reduzieren würde, nicht nur mit einer erheblichen Verbesserung der psychischen Gesundheit dieser Patienten, sondern auch ohne größere negative Auswirkungen auf deren körperliche Gesundheit [41]. Eine Harmonisierung der Schwellenwerte der absoluten Neutrophilenzahl über Ländergrenzen hinweg wäre für die Zukunft wünschenswert. Bei schwerer Neutropenie im Sinne einer Agranulozytose darf keine erneute Behandlung mit Clozapin gemäß der Fachinformation erfolgen [13].

Gemäß einem internationalen Expertenkonsensus kann der Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) erwogen werden, um eine Normalisierung der absoluten Neutrophilenzahl zu beschleunigen, jedoch mangelt es hier an entsprechenden qualitativ hochwertigen Studien [54].

In einigen klinischen Fällen ist jedoch eine Re-Exposition indiziert. Sie kann bei einer moderaten CIA nach entsprechender Aufklärung, engmaschigen Blutbildkontrollen und sehr langsamer Dosissteigerung (z. B. $12,5\text{ mg alle drei Tage}$) als Off-Label-Versuch erwogen werden. Zu beachten ist die benigne ethnische Neutropenie (BEN) als häufigste Ursache einer chronischen Neutropenie bei Menschen afrikanischer, nördlicher und westindischer Abstammung. Dieser Phänotyp ist allgemein definiert durch eine absolute Neutrophilenzahl unter $1,8 \times 10^9 \text{ Zellen/l}$ nach Ausschluss konkurrierender Ursachen und ist nicht mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert. In der MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory

Infokasten. CIA und CIM

Clozapin-induzierte Agranulozytose (CIA)

Keine Dosisabhängigkeit
Auftretensgipfel zwischen der 6. und 16. Behandlungswoche
Häufigkeit 1:100
Blutbildkontrollen nach Fachinformation
(18 Wochen wöchentlich, dann alle 4 Wochen)

Clozapin-induzierte Myokarditis (CIM)

Abhängig von der Geschwindigkeit der Auftritierung
In der Regel in den ersten 4 (–8) Behandlungswochen
Häufigkeit 1:25 bis 1:500 (hohe Dunkelziffer)
Myokarditis-Screening

- Vor Beginn mit Clozapin: CRP (C-reaktives Protein), Troponin I oder T und EKG
- In den ersten 28 Tagen: mindestens jeden 2. Tag Blutdruck, Puls, Temperatur, Atemfrequenz; wöchentlich (Tage 7, 14, 21, 28): CRP, Troponin I oder T

Agency)-Leitlinie aus UK wurde entsprechend ein angepasster absoluter Neutrophilen-Cut-off für Menschen mit BEN zum Absetzen von Clozapin von $< 1,0 \times 10^9$ Zellen/l statt $< 1,5 \times 10^9$ /l festgelegt [40]. In der deutschen Fachinformation ist ebenfalls erwähnt, dass Patienten, die aufgrund einer BEN eine niedrige Leukozytenzahl haben, besonders beachtet werden müssen und nur mit Einverständnis eines Hämatologen mit Clozapin behandelt werden dürfen [13]. Zudem bleibt erwähnenswert, dass nicht nur Clozapin, sondern viele weitere FGA und SGA mit einem Neutropenie-Risiko assoziiert sind [34].

Clozapin-induzierte Myokarditis (CIM)

Für die Clozapin-assozierte Myokarditis wurde eine Ereignisrate von 0,7 % in einer Metaanalyse von Siskind et al. berichtet [48]. Zu beachten ist, dass es nach aktuellem Diskussionsstand eine relevante Dunkelziffer gibt und diskutiert werden muss, ob das CIM-Risiko nicht deutlich höher als das Risiko der Agranulozytose ist. Australische Daten legten vor Kurzem ein Myokarditis-Risiko unter Clozapin-Behandlung von bis zu 8 % nahe [36]. In Bezug auf die Clozapin-assozierte Myokarditis gibt es aktuell keine verbindliche Screening- bzw. Monitoring-Guideline, sodass hier aktuell meist nach einem Protokoll von Ronaldson et al. gearbeitet wird [43]. Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer CIM sind unter anderem eine zeitgleiche Behandlung mit Valproinsäure sowie eine schnelle Auftitrierung [44, 53]. Sobald eine Myokarditis bzw. Kardiomyopathie unter Clozapin aufgetreten ist, ist Clozapin abrupt abzusetzen und darf gemäß Fachinformation nicht wieder als Behandlungsoption angeboten werden [13]. Eine Re-Exposition kann, wie bei der CIA, in seltenen Einzelfällen unter engmaschiger Kontrolle und langsamer Aufdosierung als Off-Label-Ansatz versucht werden. Bei einer Clozapin-induzierten Kardiomyopathie ist keine Re-Exposition möglich.

Clozapin-assoziertes „Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms“ (DRESS)-Syndrom

Beim sogenannten DRESS-Syndrom handelt es sich um ein Akronym für ein potenziell letales Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen, das mit verschiedenen gängigen Arzneimitteln in Verbindung gebracht wird, darunter Antiepileptika, Antibiotika und verschiedene Psychopharmaka wie Clozapin, aber auch Ziprasidon. Bisher sind sechs Fälle unter Clozapin beschrieben, jedoch keine Todesfälle bekannt [10]. Gleiches gilt für Ziprasidon [17]. In der Fachinformation von Clozapin ist auch die klinisch relevante Eosinophilie als Grund für ein sofortiges Absetzen aufgeführt [13]. Das DRESS-Syndrom zeichnet sich zudem durch kutane Manifestationen, Fieber sowie eine Organbeteiligung (vor allem der Leber, aber auch Niere, Pankreas, Lunge, Herz) aus. Die FDA hat 2014 für Ziprasidon in diesem Kontext auch ein „Safety Alert Warning“ publiziert [17]. Patienten mit Fieber und Ausschlag und/oder geschwollenen Lymphknoten unter

v. a. Clozapin oder Ziprasidon sollten dringend medizinische Hilfe erhalten und die Behandlung sofort beenden, insofern DRESS wahrscheinlich erscheint.

Clozapin-induzierte gastrointestinale Hypomotilität (CIGH)

Die Clozapin-induzierte gastrointestinale Hypomotilität (CIGH oder „slow-gut“) ist eine der häufigsten (bis zu 80 % der Patienten [15]) und schwerwiegendsten unerwünschten Arzneimittelreaktionen von Clozapin. Während die Obstipation eine häufige und relativ einfach zu behandelbare Nebenwirkung unter Clozapin darstellt, kann eine nicht adäquat erkannte und behandelte CIGH letztlich zu paralytischem Ileus, Darmverschluss, gastrointestinaler Ischämie, toxischem Megakolon bis hin zum Tod führen. In einer Pharmakovigilanz-Studie aus dem Jahr 2017 von Palmer und Kollegen zeigte sich eine höhere Prävalenz von schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen in Form eines (paralytischen) Ileus unter Clozapin-Behandlung als bisher gemäß den Angaben der Fachinformation angenommen (37/10 000 [14] vs. < 1/10 000). Epidemiologische Studien [37, 42] deuten zudem darauf hin, dass die Mortalität im Zusammenhang mit (Sub-)Ileus (10–12 pro 10 000) mindestens dreimal so hoch ist wie bei der besser bekannten Komplikation der Agranulozytose [6].

Dementsprechend sollte gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie das Monitoring der Obstipation im Rahmen einer Clozapin-Behandlung (z. B. Stuhltagebuch, regelmäßiges Abfragen der Stuhlfrequenz) in der Pharmakovigilanz eine vergleichbare Bedeutung haben wie die Überwachung einer Myokarditis oder Agranulozytose [12]. Gemäß der Fachinformation ist beim Ileus ein sofortiges Absetzen von Clozapin indiziert [13]. Eine erneute Clozapin-Behandlung ist gemäß einem internationalen Expertenkonsensus nicht empfohlen [54]. Präventiv sollte unter Clozapin-Behandlung regelmäßig das Stuhlverhalten (z. B. mit einem Stuhltagebuch) abgefragt werden. Bei Verdacht auf Obstipation sollte eine entsprechende klinische Untersuchung und gegebenenfalls weiterführende Diagnostik (Sonographie) erfolgen.

Photosensitivität

Lichtempfindlichkeitsreaktionen (Photosensitivität), die durch systemisch wirksame Arzneistoffe hervorgerufen werden, sind das Ergebnis des Zusammenspiels von Wirkstoff und Lichtexposition [22]. Diese Nebenwirkung ist seit den frühen Tagen der antipsychotischen Behandlung bekannt. Im Allgemeinen gelten SGA als weniger photosensibilisierend als FGA [3]. Von den aktuell noch auf dem Markt erhältlichen FGA gelten Thioridazin, Fluphenazin und Perphenazin als starke Photosensibilisatoren. In den Fachinformationen von Perazin und Promethazin werden photosensibilisierende Reaktionen als mögliche UAW aufgeführt und die Fachinformation von Zuclopentixol weist darauf hin, dass unter Einnahme des Medikaments direk-

te Sonneneinstrahlung vermieden werden soll. Einzelfallberichte von Reaktionen erhöhter Lichtempfindlichkeit existieren für Flupentixol, Haloperidol, aber auch für SGA wie Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Aripiprazol [3].

Um eine Photosensitivität gegenüber systemischen Arzneimitteln richtig zu diagnostizieren, ist es wichtig, die Photosensitivität durch einen Foto-Epikutantest nachzuweisen und andere Ursachen für eine systemische Photosensitivität wie etwa einen systemischen Lupus erythematoses oder eine kutane Porphyrie auszuschließen [22].

Schluckstörungen und Asphyxie

Ursächlich für eine Dysphagie können Antipsychotika-induziert ein Parkinsonoid mit bulbären Symptomen im Rahmen der Dopaminblockade des nigrostriatalen Systems, aber auch tardive Dyskinesien oder Dystonien sein. Zusätzlich könnten nicht nur neurologische Nebenwirkungen in Form von extrapyramidal-motorischen Symptomen (EPS), sondern auch nicht-neurologische Nebenwirkungen unter Antipsychotikatherapie wie Xerostomie und Sialorrhö das Auftreten einer Dysphagie begünstigen [27]. Ein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Antipsychotika (vor allem mit starker Dopaminblockade) und Dysphagie ist allgemein bekannt [45]. Zusätzlich wird aber diskutiert, dass abnorme Ess- und Schluckgewohnheiten (z. B. Tachyphagie, „zu schnelles Essen“ oder Einnahme eines unangemessen großen Bolus) einen noch größeren Faktor für Aspiration, Ersticken und Asphyxie darstellen als Antipsychotika-induzierte EPS [27]. Mortalität und Morbidität sind im Allgemeinen entweder auf eine akute Asphyxie aufgrund einer Atemwegsobstruktion oder auf eine schlechende Aspirationspneumonie zurückzuführen. Es gibt keine systematische Übersichtsarbeit zu behavioralen Aspekten des Essverhaltens bei der Schizophrenie, sondern nur Beobachtungsstudien mit niedriger Fallzahl und Case-Reports. Wu et al. berichteten über ein Odds-Ratio (OR) von 9,54 (95%-Konfidenzintervall [KI] 7,92–12,80) für nahrungsmittelbedingte Todesfälle durch Ersticken bei älteren Menschen (≥ 65 Jahren) mit Schizophrenie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [55]. Diese Probleme treten bei Schizophrenie weitaus häufiger auf als bei anderen schweren psychischen Erkrankungen [27].

Torsade de Pointes (TdP)

Eine Verlängerung des QT-Intervalls stellt einen der wichtigsten Mechanismen bei ventrikulären Arrhythmien dar, zum Beispiel Torsade-de-Pointes-(TdP)-Tachykardien. QTc-Verlängerungen treten unter antipsychotischer Behandlung häufig auf, da viele der Präparate die Repolarisierung des Herzens verzögern [56]. In einer Metaanalyse von Huhn et al. wurden Sertindol, Amisulprid und Ziprasidon als Risikopräparate für QTc-Verlängerungen identifiziert, während Partialagonisten wie Aripiprazol mit einem eher geringen Risiko assoziiert

waren [24]. Sowohl die Einnahme von FGA als auch von SGA erhöhen das Risiko für TdP bzw. den plötzlichen Herztod [56]. Es ist bekannt, dass neben dem inhärenten Risiko des Präparats weitere klinische Faktoren das Auftreten von TdP begünstigen können. Dazu gehören höhere Dosis des Antipsychotikums, schnelle Auftritierung, weibliches Geschlecht, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), Bradykardie, Herzinsuffizienz, gleichzeitige Einnahme weiterer QT-verlängernder Medikamente, Ionenkanal-Polymorphismen und Personen mit angeborenem Long-QT-Syndrom, das durch Ionenkanalmutationen verursacht wird [46]. In der klinischen Praxis mangelt es leider an einer Standardisierung der Risikobewertung und des Managements von QTc-Verlängerungen im Zusammenhang mit Antipsychotika [9].

Priapismus

Die häufigste Ursache für Priapismus ist pharmakologischer Art, wobei etwa 50% der arzneimittelbedingten Priapismusfälle auf die Einnahme von Antipsychotika zurückzuführen sind [25]. Man geht davon aus, dass die meisten pharmakologischen Priapismusformen zu einem ischämischen Priapismus (low flow) führen, der zu irreversiblen Komplikationen wie erktiler Dysfunktion führen kann [25]. Als Mechanismus für Priapismus in Verbindung mit Antipsychotika wird am häufigsten die alpha-adrenerge Blockade in den Schwellekörpern des Penis vorgeschlagen [25].

Antipsychotika haben unterschiedliche Affinitäten zu adrenergen Rezeptoren. Unter den SGA haben Ziprasidon und Risperidon die höchste Affinität, gefolgt von Clozapin und Quetiapin. Olanzapin hat die geringste Affinität für adrenerge Rezeptoren [51]. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Japan zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Alpha-1-Affinitäten von Antipsychotika und dem Auftreten von Priapismus [32].

Von den meisten SGA wurde berichtet, dass sie Priapismus verursachen. Diese Fälle traten sowohl kurz nach Beginn der erstmaligen Einnahme von Antipsychotika auf als auch bei einer Einnahme über einen längeren Zeitraum ohne Dosisänderung. Teils traten die Fälle auch unter antipsychotischer Kombinationstherapie bzw. unter Augmentation von Lithium oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmern auf [51]. Der beste Prädiktor für die spätere Entwicklung von Priapismus ist eine positive Anamnese für prolongierte, schmerzlose Erektionen [25].

Kliniker sollten Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, über die mögliche Nebenwirkung des Priapismus und seine Folgeerscheinungen, einschließlich permanenter erktiler Dysfunktion infolge von Ischämie und Fibrose, aufklären [25]. Präventiv sollten sich Kliniker über die Risiken einer Polypharmazie bewusst sein und beim Monitoring unter antipsychotischer Behandlung dezidiert sexuelle Nebenwirkungen abfragen. Bei akutem Priapismus sollte in jedem Fall notfallmäßig eine urologische Vorstellung erfolgen.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Das MNS ist ein seltenes, aber potenziell lebensbedrohliches azrneimittelinduziertes Syndrom. Kernsymptome sind Fieber, Rigor, Bewusstseinsstörungen und autonome Dysfunktion. Leukozytose, Tremor, Elektrolytveränderungen und eine erhöhte Creatinkinase (CK) treten ebenfalls häufig auf. Als Hauptursache für das MNS wird eine Blockade der Dopaminrezeptoren vermutet, insbesondere bei der Einnahme von Antipsychotika. In einer kürzlich erschienenen Publikation, in die 172 MNS-Fälle und 1441 Kontrollen einbezogen wurden (Alter $58,8 \pm 13,1$ Jahre; 59,9 % Männer), betrug die Inzidenz von MNS 1,99 (1,98–2,00) pro 10 000 Personenjahre [20]. In dieser finnischen Kohortenstudie gab es keine signifikanten Unterschiede in den Inzidenzraten hinsichtlich der Antipsychotika-Darreichungsform oder der -Klasse (FGA vs. SGA) [20]. Dennoch deuten verfügbare Daten zum MNS im Zusammenhang mit oralen Antipsychotika darauf hin, dass orale SGA-Antipsychotika im Vergleich zu oralen FGA-Antipsychotika eine geringere Inzidenz von MNS aufweisen, die weniger schwerwiegend sind und seltener tödlich enden [2]. Zu den MNS-Risikofaktoren gehörten in der finnischen Kohortenstudie jegliche Veränderungen in der antipsychotischen Behandlung wie eine Einnahme von mehreren antipsychotisch wirksamen Präparaten (OR 5,00; 95%-KI 2,56–9,73) bzw. ein Switch (OR 2,43; 95%-KI 1,19–4,96), eine höhere antipsychotische Dosierung (> 2 definierte Tagesdosen; OR 3,15; 95%-KI 1,61–6,18), eine gleichzeitige Behandlung mit Anticholinergika (OR 2,26; 95%-KI 1,57–3,24) oder mit Lithium (OR 2,16; 95%-KI 1,30–3,58) sowie Benzodiazepinen (OR 2,02; 95%-KI 1,44–3,58); auch komorbide kardiovaskuläre Erkrankungen stellten einen Risikofaktor dar (OR 1,73; 95%-KI 1,22–2,45) [20]. Auch wenn immer wieder bei der Behandlung mit Depot-Antipsychotika die Sorge nach dem Auftreten eines MNS mit der fehlenden Möglichkeit des Absetzens genannt wird, zeigen verschiedene Arbeiten kein erhöhtes MNS-Risiko unter der Behandlung mit Depot-Antipsychotika [18, 31].

Trotz der Tatsache, dass es sich um Fallberichte handelt, deuten hier Ergebnisse darauf hin, dass das Vorhandensein von Atemwegsveränderungen, die Schwere der Hyperthermie und ein höheres Alter die Behandler auf ein höheres Sterblichkeitsrisiko bei MNS aufmerksam machen sollten und dass Antipsychotika abgesetzt werden sollten, um die Sterblichkeit zu verringern; wenn MNS unter Depotpräparaten auftritt, ist die Sterblichkeit im Vergleich zu oralen Präparaten jedoch nach aktueller Datenlage nicht erhöht [19].

Die Behandlung des MNS ist rein symptomatisch, und es wird gemäß der S3-Leitlinie Schizophrenie empfohlen, Antipsychotika oder andere auslösende Substanzen sofort abzusetzen [12]. Darüber hinaus werden einige Behandlungsoptionen vorgeschlagen, darunter Dantrolen, Bromocriptin, Lorazepam und Elektrokonvulsionstherapie (EKT) [12], allerdings mangelt es hier an randomisierten, kontrollierten Studien.

Tardive Dyskinesien

Das Risiko einer tardiven Dyskinesie (TD) wird bei SGA als deutlich geringer angesehen als bei FGA, was in einer Metaanalyse von Carbon und Kollegen nach Datenlage aus randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Mindestdauer von drei Monaten bestätigt werden konnte [4]. Hier zeigte sich eine insgesamt niedrige, aber dennoch klinisch relevante jährliche Inzidenz von TD von 6,5 % (FGA) bzw. 2,6 % (SGA) [4]. Die tatsächliche Prävalenz von TD-Raten in Deutschland ist mangels verfügbarer repräsentativer Daten nicht bekannt. Andere Risikofaktoren, die für das individuelle TD-Risiko etabliert sind, wie Dosis, Alter und Geschlecht, hatten ebenfalls keinen Einfluss auf den Vergleich zwischen FGA und SGA [4], was darauf hindeutet, dass es sich um allgemeine Risikofaktoren handelt. In der Metaanalyse zeigte sich auch, dass Präparate mit dem geringsten akuten EPS-Risiko, d. h. Clozapin und Olanzapin, auch das geringste TD-Risiko aufweisen, jedoch waren die Unterschiede innerhalb der SGA marginal und erstaunlicherweise zeigte Quetiapin, das ein ähnliches EPS-Risiko aufweist wie Clozapin und Olanzapin, in den Analysen unter den SGA die höchsten TD-Raten [4].

In Deutschland ist aktuell noch das Reserpin-Analogon Tebrabenazin (Nitoman[®]) Mittel der Wahl bei TD. Es verfügt über ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil (z. B. Depression, Suizidalität [47]) und wurde 2007 in Deutschland für die Behandlung der TD zugelassen, auch wenn es hierzu keine randomisierten, kontrollierten Studien bei Menschen mit Schizophrenie gibt. Von der US-amerikanischen Federal Drug Agency (FDA) wurde 2017 das besser verträgliche Valbenazin (Ingrezza[®]) in einem beschleunigten Verfahren auf Basis der Daten aus der KINECT-3-Studie [23] zugelassen. Valbenazin hemmt selektiv den vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT-2). Im selben Jahr wurde auch ein weiterer VMAT-2-Inhibitor, Deutetrabenazin (Austedo[®]), von der FDA für die beiden Indikationen TD und Chorea Huntington zugelassen. Letzteres Präparat wurde dann im Jahr 2023 auch als Austedo[®] XR zugelassen, das im Gegensatz zu Austedo[®] nur einen Einnahmepunkt pro Tag erfordert.

In einer Metaanalyse von Solmi und Kollegen zeigten sich die VMAT-2-Inhibitoren Valbenazin und Deutetrabenazin sowohl bei in der Akut- als auch in der Langzeitbehandlung der TD wirksam, ohne dass ein erhöhtes Risiko für Depressionen oder Suizide in der TD-Population auftrat [49]. Für Tebrabenazin mangelte es an qualitativ hochwertigen, metaanalyzierbaren Daten. In einer anderen Metaanalyse von Connolly et al., zeigte sich darüber hinaus ein therapeutisches Potenzial von VMAT-2-Inhibitoren zur Behandlung von psychotischen Symptomen bei Menschen mit psychotischen Erkrankungen [7]. Aktuell prüft die herstellende Firma eine Zulassung von VMAT-2-Inhibitoren in Europa. Ob diese Präparate in Deutschland verfügbar sein werden (Stichwort AMNOG-Verfahren), kann nicht abgesehen werden.

Bei TD wird in der S3-Leitlinie in erster Linie ein Absetzen bzw. eine Dosisreduktion des Antipsychotikums empfohlen [12], wobei zum Absetzen keine randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen. Basierend auf kleineren und zumeist nicht-kontrollierten Studien wird ein Wechsel auf Clozapin oder andere Substanzen mit geringerer D₂-Blockade als Strategie in der S3-Leitlinie diskutiert [12]. Auch eine Add-on-Gabe von Tiaprid wird zur Linderung der Symptome in der klinischen Praxis gelegentlich versucht, ohne dezidierte Empfehlung in der S3-Leitlinie aufgrund fehlender hochwertiger Studien [12]. Hier findet am ehesten eine Maskierung der TD statt, sodass diese Therapie in der klinischen Praxis nicht empfehlenswert ist.

Fallberichte geben Hinweise, dass die tiefe Hirnstimulation eine Behandlungsoption bei einer schweren TD sein kann [30], da diese Behandlung bei klassischen Dystonien etabliert ist. Hier empfehlen sich Fallkonferenzen mit den Kollegen der Neurologie und Neurochirurgie.

Immer wieder wird zudem diskutiert, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit einer tardiven Dyskinesie bei Anwendung von Antipsychotika bei Menschen mit affektiven Erkrankungen höher als bei Anwendung bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis ist. Diese Beobachtung basiert aus Studien, die vor allem zwischen 1970 und 1980 durchgeführt wurden, und wie sich die Situation bei SGA verhält, ist unklar. Weiterhin kann die Tatsache, dass Menschen mit Depressionen Nebenwirkungen eher mitteilen, eine mögliche Häufung erklären. Eine Aufklärung hierüber sollte bei jeder längerfristigen Anwendung von Antipsychotika unabhängig von der Diagnose erfolgen.

Nächtliche Enuresis

Man geht davon aus, dass die Prävalenz von nächtlichem Einässen und Harninkontinenz unterschätzt wird und bis zu 40 % der Clozapin-Patienten davon betroffen sind [21]. In einigen Fällen kommt es zu einer spontanen Rückbildung, viele Verläufe sind jedoch chronisch und beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen. Bei Clozapin treten nächtliches Einnässen und Harninkontinenz häufiger auf als bei anderen SGA, wobei die Mechanismen wahrscheinlich multifaktoriell bedingt sind [21]. Es gibt keine klinischen Studien zu Interventionen bei Clozapin-induzierter nächtlicher Enuresis. Eine Reihe von pharmakologischen Therapiestrategien (z. B. Desmopressin, Oxybutynin, Trihexyphenidyl, Tolterodin, Amitriptylin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Aripiprazol und Verapamil) sind aufgrund von Fallberichten und Fallserien mit niedrigem Evidenzgrad in der Literatur beschrieben [52]. Eine Dosisreduktion von Clozapin und eine nichtpharmakologische Behandlung sollten laut einem aktuellen Expertenkonkons jedoch Vorrang vor pharmakologischen Strategien haben [54].

Pneumonie

In einer Kohortenstudie aus Taiwan an 33 024 stationären Patienten mit Schizophrenie zeigte sich, dass sämtliche SGA mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Pneumonie assoziiert waren, vor allem zu Beginn der Behandlung, wobei die Einnahme von Clozapin das höchste Risiko darstellte [28]. Das erhöhte Risiko einer Pneumonie unter Clozapin lässt sich möglicherweise durch Schluckstörungen erklären, die bei allen SGA auftreten, durch das erhöhte Risiko von Sedierung und Hypersalivation unter Clozapin sowie durch die nicht ausreichend verstandenen Auswirkungen von Clozapin auf das Immunsystem [11]. In einer Auswertung der VigiBase Datenbank der WHO zeigten sich höhere Mortalitätsraten unter Clozapin-assoziierten Pneumonien als unter Agranulozytose und Myokarditis [11]. Kliniker, die Clozapin verschreiben, sollten ihre Patienten engmaschig hinsichtlich Symptomen einer Pneumonie überwachen, insbesondere zu Beginn der Therapie, um frühzeitig gezielt intervenieren zu können.

Zusammenfassung

Die Literatur weist eindeutig darauf hin, dass eine Langzeitbehandlung mit Clozapin stärker mortalitätsreduzierend wirkt als eine Langzeitbehandlung mit anderen Antipsychotika [8]. Dennoch gibt es einige potenziell lebensgefährliche Nebenwirkungen (z. B. Ileus, Pneumonie), die immer noch unterschätzt werden, aber die Mortalität schwerer psychischer Erkrankungen wesentlich mit beeinflussen [39]. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass die Einnahme von Clozapin mit einer signifikant besseren Adhärenz bezüglich internistischer Medikation (z. B. Antidiabetika, Antihypertensiva) assoziiert ist [50], am ehesten aufgrund der überlegenen Wirksamkeit bei therapieresistenter Schizophrenie [33]. Bei einigen Nebenwirkungen unter Antipsychotikabehandlung, wie etwa der Myokarditis oder der Pneumonie, ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Unabhängig von der tatsächlichen Häufigkeit, sollten potenziell lebensgefährliche Nebenwirkungen unter antipsychotischer Behandlung einen integralen Bestandteil des Shared-Decision-Makings darstellen, auch um Patienten und Behandler gleichermaßen dafür zu sensibilisieren.

Fördermittel

Diese Arbeit wurde unterstützt durch eine Förderung des Deutschen Zentrums für psychische Gesundheit (Standort München-Augsburg, FKZ: 01EE2303C).

Interessenkonfliktserklärung

Elias Wagner war Mitglied in Advisory Boards von Recordati und Boehringer Ingelheim.

Alkomiet 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.

Literatur

1. Agababiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2008;31:21–37.
2. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugiani M, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs R D* 2015;15:45–62.
3. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity – An update: Culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf* 2019;42:827–47.
4. Carbon M, Kane JM, Leucht S, et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:330–40.
5. Chan EW, Liu KQ, Chui CS, et al. Adverse drug reactions – examples of detection of rare events using databases. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:855–61.
6. Cohen D, Bogers JB, van Dijk D, et al. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1307–12.
7. Connolly A, Wallman P, Dzahini O, et al. Meta-analysis and systematic review of vesicular monoamine transporter (VMAT-2) inhibitors in schizophrenia and psychosis. *Psychopharmacology* 2024;241:225–41.
8. Correll CU, Solmi M, Croatto G, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry* 2022;21:248–71.
9. Cunha AL, Schwartz SE, Cooper JB. Practical approaches to antipsychotic-associated corrected QT interval prolongation in patients with serious mental illness: A review of cases. *J Pharm Pract* 2023;36:817–29.
10. de Filippis R, Soldevila-Matías P, De Fazio P, et al. Clozapine-related drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:875–83.
11. de Leon J, Sanz EJ, Norén GN, et al. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry* 2020;19:120–1.
12. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung, 2018, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019, verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html> (Zugriff am 22.04.2024).
13. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). SmPC Leponex (clozapine) 2002. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/summary-information-referral-opinion-following-arbitration-pursuant-article-30-council-directive/83/ec-leponex-associated-names-international-non-proprietary-name-inn-clozapine-background-inform_en.pdf (Zugriff am 22.04.2024).
14. Every-Palmer S, Ellis PM. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: A 22-year bi-national pharmacovigilance study of serious or fatal “Slow Gut” reactions, and comparison with international drug safety advice. *CNS Drugs* 2017;31:699–709.
15. Every-Palmer S, Inns SJ, Ellis PM. Constipation screening in people taking clozapine: A diagnostic accuracy study. *Schizophr Res* 2020;220:179–86.
16. FDA Drug Safety Communication: FDA modifies monitoring for neutropenia associated with schizophrenia medicine clozapine; approves new shared REMS program for all clozapine medicines. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-modifies-monitoring-neutropenia-associated-schizophrenia-medicine> (Zugriff am 22.04.2024).
17. FDA Drug Safety Communication: FDA reporting mental health drug ziprasidone (Geodon) associated with rare but potentially fatal skin reactions. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-reporting-mental-health-drug-ziprasidone-geodon-associated-rare> (Zugriff am 22.04.2024).
18. Guimart D, Misawa F, Rubio JM, et al. Outcomes of neuroleptic malignant syndrome with depot versus oral antipsychotics: A systematic review and pooled, patient-level analysis of 662 case reports. *Clin Psychiatry* 2020;82:2013272.
19. Guimart D, Misawa F, Rubio JM, et al. A systematic review and pooled, patient-level analysis of predictors of mortality in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 2021;144:329–41.
20. Guimart D, Taipale H, Rubio JM, et al. Risk factors, incidence and outcomes of neuroleptic malignant syndrome on long-acting injectable vs oral antipsychotics in a nationwide schizophrenia cohort. *Schizophr Bull* 2021;47:1621–30.
21. Harrison-Woolrych M, Skegg K, Ashton J, et al. Nocturnal enuresis in patients taking clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine: comparative cohort study. *Br J Psychiatry* 2011;199:140–4.
22. Harth Y, Rapoport M. Photosensitivity associated with antipsychotics, antidepressants and anxiolytics. *Drug Safety* 1996;14:252–9.
23. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, et al. KINECT 3: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2017;174:476–84.
24. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;394:939–51.
25. Hwang T, Shah T, Sadeghi-Nejad H. A review of antipsychotics and priapism. *Sex Med Rev* 2021;9:464–71.
26. ICH harmonised tripartite guideline. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting E2A. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf (Zugriff am 22.04.2024).
27. Kulkarni DP, Kamath VD, Stewart JT. Swallowing disorders in schizophrenia. *Dysphagia* 2017;32:467–71.
28. Kuo CJ, Yang SY, Liao YT, et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:648–57.
29. López L, Weissman JS, Schneider EC, et al. Disclosure of hospital adverse events and its association with patients' ratings of the quality of care. *Arch Intern Med* 2009;169:1888–94.
30. Macerollo A, Deuschl G. Deep brain stimulation for tardive syndromes: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2018;389:55–60.
31. Misawa F, Okumura Y, Takeuchi Y, et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with long-acting injectable versus oral second-generation antipsychotics: Analyses based on a spontaneous reporting system database in Japan. *Schizophr Res* 2021;231:42–6.
32. Misawa F, Takeuchi H. Priapism and second-generation antipsychotics: Disproportionality analysis of a spontaneous reporting system database in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2022;76:525–26.
33. Mizuno Y, McCutcheon RA, Brugger SP, et al. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:622–31.
34. Myles N, Myles H, Xia S, et al. A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:403–12.
35. Myles N, Myles H, Xia S, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:101–9.
36. Nachmani Major N, Dawson BHJ, Clark SR. Implementation and outcomes of a clozapine-associated myocarditis screening program in a region of South Australia – Lessons Learned. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:250–8.
37. Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:592–8.
38. Northwood K, Myles N, Clark SR, et al. Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry* 2024 Jan;11:27–35.
39. Olsson M, Gerhard T, Huang C, et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1172–81.
40. Oloyede E, Dzahini O, Barnes N, et al. Benign ethnic neutropenia: an analysis of prevalence, timing and identification accuracy in two large inner-city NHS hospitals. *BMC Psychiatry* 2021;21:502.
41. Oloyede E, Whiskey E, Casetta C, et al. Relaxation of the criteria for entry to the UK Clozapine Central Non-Rechallenge Database: a modelling study. *Lancet Psychiatry* 2022;9:636–44.
42. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, et al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008;69:759–68.
43. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, et al. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:458–65.
44. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, et al. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res* 2012;141:173–8.
45. Rudolph JL, Gardner KE, Gramigna GD, et al. Antipsychotics and oropharyngeal dysphagia in hospitalized older patients. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:532–5.
46. Ruiz Diaz JC, Frenkel D, Aronow WS. The relationship between atypical antipsychotics drugs, QT interval prolongation, and torsades de pointes: implications for clinical use. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:559–64.
47. Schreiber W, Krieg JC, Eichhorn T. Reversal of tetrabenazine induced depression by selective noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:550.
48. Siskind D, Sidhu A, Cross J, et al. Systematic review and meta-analysis of rates of clozapine-associated myocarditis and cardiomyopathy. *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54(5):467–81.
49. Solmi M, Pigati G, Kane JM, et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1215–38.
50. Solmi M, Tiihonen J, Lähteenvirta M, et al. Antipsychotics use is associated with greater adherence to cardiometabolic medications in patients with schizophrenia: Results from a nationwide, within-subject design study. *Schizophr Bull* 2021;48:166–75.

51. Sood S, James W, Bailon MJ. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:9–17.
52. Tanzer T, Warren N, McMahon L, et al. Treatment strategies for clozapine-induced nocturnal enuresis and urinary incontinence: a systematic review. *CNS Spectrums* 2023;28(2):133–44.
53. Vickers M, Ramineni V, Malacova E, et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2022;145:442–55.
54. Wagner E, Siskind D, Falkai P, et al. Clozapine optimization: A Delphi consensus guideline from the treatment response and resistance in psychosis working group. *Schizophr Bull* 2023 Jul 4;49(4):962–72.
55. Wu WS, Sung KC, Cheng TJ, et al. Associations between chronic diseases and choking deaths among older adults in the USA: a cross-sectional study using multiple cause mortality data from 2009 to 2013. *BMJ Open* 2015;5(11):e009464.
56. Zhu J, Hou W, Xu Y, et al. Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps. *Psychiatry Res* 2019;281:112598.

Termine Kongresse | Symposien | Workshops

23. bis 26. Mai 2024

Tokyo (Japan)

CINP Congress (International College of Neuropsychopharmacology)

Information:

<https://cinp.org/congress>

18. bis 20. September 2024

Kopenhagen (Dänemark)

ECTRIMS 2024

Information:

<https://ectrims.eu/ectrims2024/>

27. bis 30. November 2024

Berlin

DGPPN-Kongress

Information:

www.dgppnkongress.de

5. bis 8. Juni 2024

Istanbul (Türkei)

16th World Congress of Biological Psychiatry

Information: <https://wfsbp-congress.org/>

18. bis 21. September 2024

Rostock

XXXVIII. DGKJP-Kongress (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie)

Information:

www.dgkjp-kongress.de

Diese und weitere Veranstaltungstermine finden Sie auch unter www.ppt-online.de.

12. bis 15. Juni 2024

Offenburg

62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Information:

<https://epilepsie-tagung.de/>

21. bis 24. September 2024

Mailand (Italien)

37th ECNP Congress

Information:

www.ecnp.eu/congress2024/ECNPcongress

13. bis 14. Juni 2024

Vahrn/Südtirol und online

Berghüttenklausur 2024 der AGATE Fortbildungsakademie

Information:

akademie@amuep-agate.de

6. bis 9. November 2024

Berlin/online

97. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Information:

www.dgnkongress.org