

Aus der LVR-Klinik Köln
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln
Ärztliche Direktorin: Professorin Dr. med. Gouzoulis-Mayfrank

Parenteral applizierte Antipsychotika bei Agitation und Aggression

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Gela Utzerath
aus Frechen

promoviert am 20. April 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Professorin Dr. med. E. Gouzoulis-Mayfrank
2. Gutachterin oder Gutachter: Professor Dr. rer. nat. J. Daumann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Prof. Gouzoulis-Mayfrank

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

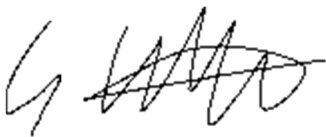
Die verwendeten Veröffentlichungen zum oben genannten Thema wurden von mir selbst ausgewählt und ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.06.2022

Unterschrift:



Danksagung und Widmung

Ich möchte mich bei drei bedeutenden Frauen in meinem Leben bedanken: meiner Mutter Waltraud Kaup, meiner Frau Dr. Anna Schnürch und bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Gouzoulis-Mayfrank.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
3. PUBLIKATION	12
4. DISKUSSION	24
5. LITERATURVERZEICHNIS	39

Abkürzungsverzeichnis

ACES = Agitation-Calmness Evaluation Scale

BARS = Barnes Akathisia Rating Scale

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale

CGI-I = Clinical Global Impression- Improvement

CGI-S = Clinical Global Impression of Illness Severity

DGPPN = Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und
Nervenheilkunde

EPMS = Extrapiramidalmotorische Symptome

FGA = First Generation Antipsychotics

GAF = Global Assessment of Functioning scale

HWZ: Halbwertszeit

i.m.: intramuscular

inh.: inhalativ

NW = Nebenwirkungen

PANSS: Positive And Negative Syndrom Scale

PANSS-EC = Positive And Negative Syndrom Scale- Exited Component

SAS = Simpson-Angus-Scale

SGA = Second Generation Antipsychotics

TdP: Torsades de Pointes

1. Zusammenfassung

Bezugnehmend auf den im Jahr 2015 von mir veröffentlichten Artikel mit dem Titel „parenteral applizierte Antipsychotika bei Agitation und Aggression“ werden die Medikamente Aripiprazol, Benperidol, Haloperidol, Loxapin und Ziprasidon in ihrer parenteralen Form miteinander verglichen und in Bezug auf die aktuelle wissenschaftliche Datenlage gesetzt. Hierzu wurde im Januar 2022 eine neue Recherche in pubmed zu der parenteralen Applikationsform der oben genannten Medikamente jeweils in Kombination mit dem Schlagwort „agitation“ durchgeführt.

Abschließend werden die Medikamente untereinander hinsichtlich ihres Einsatzes in Akutsituationen zur Beherrschung von Agitation und Aggression verglichen und bewertet.

2. Einleitung

Während meiner bisher insgesamt zwölfjährigen Tätigkeit, zunächst als Assistenzärztin und nachfolgend als Oberärztin in der LVR Klinik Köln, konnte ich in Diensten aber auch in der Arbeit auf unseren Akutstationen feststellen, dass, bei PatientInnen mit Agitation und Aggression neben dem Bemühen um ein zugewandtes und gewaltloses Stationsmilieu, auch die spezifische Auswahl einer Pharmakotherapie bei Agitation und Aggression mit dem wissenschaftlich basierten Blick auf Wirkungen und Nebenwirkungen eine große Rolle spielt. Aus diesem Grund beschäftigte ich mich im Jahr 2015 in einem Übersichtartikel mit dem Themenfeld „parenteral applizierte Antipsychotika bei Agitation und Aggression“ (Utzerath, Reske, & Gouzoulis-Mayfrank, 2015).

Im Artikel wird ein Vergleich der Medikationen Aripiprazol i.m., Benperidol i.v., Ziprasidon i.m., Haloperidol i.m. und Loxapin inh. anhand der damals verfügbaren Literatur durchgeführt. Hierzu wurde eine Literaturrecherche in pubmed mit den Schlagworten „aripiprazole“ UND „agitation“, „benperidole“ UND „agitation“, „ziprasidone“ UND „agitation“, „haloperidole“ UND „agitation“ sowie „loxapine“ UND „agitation“ durchgeführt. Es konnten zu diesem Zeitpunkt für Aripiprazol 39 Publikationen, für Benperidol 6, für Haloperidol 110, für Loxapin 39 und für Ziprasidon 57 Publikationen identifiziert werden.

Im nachfolgenden Artikel wird jeder Wirkstoff kurz vorgestellt und es wird auf seine Applikationsformen sowie Dosierungsmöglichkeiten eingegangen. Darüber hinaus wird jeweils die spezifische Pharmokinetik und Pharmakodynamik beschrieben und nachfolgend die damals aktuelle Studienlage zum jeweiligen Medikament vorgestellt.

Der Artikel umfasst zudem mehrere Tabellen, in welchen die Vor- und Nachteile der einzelnen Medikamente zur Übersicht mit Symbolen bewertet werden. Abschließend kommt der Artikel zu einer Bewertung der Medikationen und Vergleich untereinander hinsichtlich ihres Einsatzes in Akutsituationen zur Beherrschung von Agitation und Aggression.

3. PUBLIKATION

Parenteral applizierte Antipsychotika bei Agitation und Aggression

(Utzerath et al., 2015)

Utzerath, G., Reske, D., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2015). [Parenteral Antipsychotics in the Treatment of Agitation and Aggression]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 83(12), 665-675. doi:10.1055/s-0041-109986

Abstrakt:

In dieser Übersichtsarbeit wird die wissenschaftliche Datenlage zu den Wirkstoffen Benperidol intravenös, Aripiprazol intramuskulär, Ziprasidon intramuskulär, Haloperidol intramuskulär sowie Loxapin inhalativ bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verräglichkeit sowie pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften präsentiert. Zudem wird der Einsatz bei Zuständen von Anspannung, Erregung und Aggression im Hinblick auf mögliche Vor- und Nachteile vergleichend diskutiert.

Parenteral applizierte Antipsychotika bei Agitation und Aggression

Parenteral Antipsychotics in the Treatment of Agitation and Aggression

Autoren

G. Utzerath, D. Reske, E. Gouzoulis-Mayfrank

Institut

Psychiatrie, LVR-Klinik Köln

Schlüsselwörter

- Agitation
- Aggression
- parenterale atypische Antipsychotika
- parenterale typische Antipsychotika
- intramuskulär
- intravenös

Key words

- agitation
- aggression
- parenteral atypical antipsychotics
- parenteral typical antipsychotics
- intramuscular
- intravenous

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-109986>
 Fortschr Neurol Psychiatr 2015; 83: 665–675 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

Gela Utzerath
 LVR-Klinik Köln
 Wilhelm-Griesinger-Str. 23
 51109 Köln
gela.utzerath@lvr.de

Zusammenfassung

In dieser Übersichtsarbeit wird die wissenschaftliche Datenlage zu den Wirkstoffen Benperidol intravenös, Aripiprazol intramuskulär, Ziprasidon intramuskulär, Haloperidol intramuskulär sowie Loxapin inhalativ bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften präsentiert. Zudem wird der Einsatz bei Zuständen von Anspannung, Erregung und Aggression im Hinblick auf mögliche Vor- und Nachteile vergleichend diskutiert.

Parenteral applizierte Antipsychotika bei Agitation und Aggression

Verschiedene psychische Erkrankungen sind nicht selten mit Zeichen der Anspannung und Erregung verbunden. Dabei finden sich Agitation, Aggression sowie relevante Anspannung bei bis zu 10% der Patienten, die in einer psychiatrischen Notaufnahme vorstellig werden [1, 2].

Häufig werden solche Zustände der Anspannung und Erregung mit Antipsychotika oder Benzodiazepinen behandelt [3]. Die Rationale, die sich dahinter verbirgt, ist in erster Linie der Nutzen sedierender Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe. Dieses gilt nicht nur für die Wirkstoffgruppe der Benzodiazepine, sondern auch für einzelne Antipsychotika der ersten Generation (FGA) und einige Antipsychotika der zweiten Generation (SGA). Nicht selten werden auch Benzodiazepine in Kombination mit Antipsychotika verwendet.

Häufig sind anfangs nur wenige Angaben von den Patienten bezüglich Vorerkrankungen, aktueller Arzneimitteltherapien und etwaiger in früheren Behandlungen aufgetretener Arzneimittelnebenwirkungen zu erhalten. Auch kann möglicherweise ein nicht bekannter Substanzkonsum die Behandlung erschweren. Diagnostische Maßnahmen, die

Abstract

This overview presents the current scientific data on intramuscular administration of benperidole, aripiprazole, ziprasidone, and haloperidole and on inhaled loxapine with regard to their efficacy and tolerability as well as their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. In addition, the possible advantages and disadvantages of the different substances are compared when administered to patients who show tension, agitation and aggression.

im Rahmen einer sicheren Pharmakotherapie notwendig sind (Laboruntersuchungen, EKG), können in der Akutsituation häufig aufgrund mangelnder Compliance des Patienten nicht durchgeführt werden. Somit ist gerade die Akutbehandlung psychisch erkrankter Patienten mit Zeichen der Anspannung, Erregung und Aggressivität mit großer Verantwortung behaftet, tiefgehende Erfahrung und Kenntnis über die eingesetzte Pharmakotherapie sind dabei erforderlich.

In diesem Übersichtsartikel sollen gegenwärtig verfügbare parenterale antipsychotische Behandlungsmöglichkeiten von akut psychiatrisch erkrankten Patienten mit Zeichen der Anspannung, Erregung und Aggression dargestellt werden. Dabei werden die intravenöse Applikation von Benperidol, die inhalative Applikation von Loxapin sowie die intramuskuläre Applikation von Aripiprazol, Ziprasidon und Haloperidol berücksichtigt.

Methode

Literaturrecherche

Am 10.03.2014 erfolgte eine Literaturrecherche (PubMed) unter den Suchbegriffen: „Benperidol“

UND „agitation“, „Ziprasidone“ UND „agitation“, „Aripiprazole“ UND „agitation“, „haloperidol intramuscular“ UND „agitation“ sowie „loxapine“ UND „agitation“. Zudem wurden die Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe berücksichtigt.

Es wurden Studien berücksichtigt, in denen die parenterale Applikationsform der entsprechenden Wirkstoffe untersucht wurde. Studien, in denen andere Pharmakotherapien oder Applikationsformen darüber hinaus berücksichtigt wurden, wurden ebenfalls eingeschlossen. Es wurden sämtliche gemäß den Suchkriterien identifizierten Publikationen berücksichtigt. Im nächsten Schritt wurden die identifizierten Publikationen nach mehrfach publizierten Studien untersucht. Es fanden sich keine Studien, die mehrfach publiziert worden sind. Es konnten für Aripiprazol 39 Publikationen, für Benperidol 6, für Haloperidol 110, für Loxapin 39 und für Ziprasidon 57 Publikationen identifiziert werden.

Wissenschaftliche Datenlage sowie Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der Wirkstoffe

Aripiprazol

Kurzbeschreibung

Aripiprazol ist ein atypisches Antipsychotikum, das 2004 für die Behandlung der Schizophrenie zugelassen wurde. Es besteht die Möglichkeit der oralen Gabe als Tablette und Lösung sowie der intramuskulären Schnellaufsättigung mittels Injektion mit 9,75 mg Wirkstoff in 1,3 ml Volumen. Zudem ist seit dem 29.11.2013 Aripiprazol auch zur Depotgabe als 28-tägige Injektion intramuskulär durch die EMA zugelassen worden. Die Depotgabe wird in dieser Übersichtsarbeit nicht weiter berücksichtigt.

Die oral zugelassene tägliche Höchstdosierung ist 30 mg. Die intramuskuläre Schnellaufsättigung kann dreimal täglich mit einem Mindestabstand von 2 Stunden zwischen den einzelnen Injektionen erfolgen [4]. Pro Injektion können 10 mg i. m. verabreicht werden. Die Injektionslösung von Aripiprazol ist in Deutschland für die Behandlung von Agitiertheit und Verhaltensstörungen bei Patienten mit Schizophrenie oder manischen Episoden der Bipolar-I-Störung zugelassen. Nach Abklingen der zur Applikation führenden Akutsymptomatik und Oralisierung bei Entscheidung zu einer Erhaltungstherapie ist die Umstellung auf orale Gabe vorzunehmen.

Pharmakodynamik

Es handelt sich bei Aripiprazol um einen D2-Rezeptor-Partialagonisten. Die stark ausgeprägte Affinität zu D2- und D3-Rezeptoren übertrifft die Affinität von Haloperidol. Die agonistische Komponente kommt bei relativem Dopaminmangel im präfrontalen Cortex im Sinne einer agonistischen Regulation zum Tragen. Auf diesen Agonismus führt man den günstigen Einfluss von Aripiprazol auf das mesokortikale Bahnsystem und somit auf die Negativsymptomatik bei Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, die Affektivität [5] sowie auf die kognitiven Leistungen [6] zurück. So ist Aripiprazol in den USA auch als Antidepressivum zugelassen [7]. Außerdem besteht an den Serotoninrezeptoren 5HT1A eine partialagonistische und, wie bei vielen anderen atypischen Antipsychotika auch, an den 5HT2A eine rein antagonistische Aktivität. Darüber hinaus besteht eine mäßige Affinität zu D4-, 5HT2C- und 5HT7-Rezeptoren sowie kaum Affinität zu Acetylcholinrezeptoren. Die i. m. Gabe von Aripiprazol zeichnet sich durch ein differentes Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu oralem Aripiprazol aus. Als häufige Nebenwirkungen (Auftreten bei $\geq 1/100$) werden Akathisie, Schwindel, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Übelkeit und Erbrechen genannt. Zu beachten ist bei der Behandlung agitierter Pa-

tienten, dass die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen aufgrund einer möglichen Kardio- und Atemdepression nicht intravenös erfolgen sollte. Eine orale Gabe von Benzodiazepinen ist zusätzlich zu parenteralem Aripiprazol möglich.

Pharmakokinetik

Laut Hersteller wird nach i. m. Applikation die maximale Plasmakonzentration nach 3 – 5 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit wird mit 60 – 80 Stunden angegeben. Eine halbe Stunde nach intramuskulärer Gabe sind 78% der maximalen Plasmakonzentration erreicht, während nach oraler Gabe nur 5% der maximalen Plasmakonzentration erreicht wurden [2]. Aripiprazol wird hepatisch über CYP3A4 und geringfügig über CYP2D6 metabolisiert.

Klinische Studienlage

An dieser Stelle werden einzelne Studien, die in den Augen der Autoren von besonderer klinischer Bedeutsamkeit sind, detaillierter dargestellt. Eine Übersicht dieser und weiterer Studien ist aus **Tab. 2** zu ersehen.

Die Wirksamkeit der oralen Gabe von Aripiprazol wurde in mehreren Vergleichsstudien mit Haloperidol sowie Placebogabe untersucht [8 – 11]. Aripiprazol zeigte in diesen klinischen Studien die gleiche Effektivität in der Kurzzeitbehandlung wie Haloperidol gemessen als Veränderung der PANSS. In Bezug auf die Verträglichkeit zeigte sich Aripiprazol (insbesondere hinsichtlich EPMS) überlegen.

Zimbroff und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss von Aripiprazol i. m. auf Agitation in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie an 301 Patienten mit bipolarer Störung I. Aripiprazol i. m. bewirkte sowohl in einer Dosis von 9,75 mg als auch in einer Dosis von 15 mg eine signifikante Reduktion des PANSS-Werts. Übersiedierungssymptome traten bei 17% der Patienten auf, die 15 mg in der Einzeldosis erhielten, ansonsten wurden die Injektionen nebenwirkungsarm vertragen [12]. Es wird geschlussfolgert, dass die Intervention mit Aripiprazol i. m. in beiden Dosierungen die Agitation positiv beeinflusste [12].

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie der Arbeitsgruppe um Tran-Johnson wurde untersucht, welchen Einfluss die Behandlung mit Aripiprazol i. m. in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf Agitation bei Patienten hatte. Hervorstechend war, dass Aripiprazol (9,75 mg) bereits nach 30 min einen Trend zur Reduktion des PANSS-EC-Werts zeigte, der nach 45 min statistisch signifikant war, Haloperidol zeigte dies erst nach 105 min. Die Reduktion von Agitation war nicht durch eine Übersiedierung begründet (gemessen anhand des ACES). EPMS traten am häufigsten unter Haloperidol auf. Häufigste Nebenwirkungen unter Aripiprazol waren Kopfschmerzen, was in Übereinstimmung mit den Angaben der Fachinformation steht [13].

In eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie von Andrezina et al. zum Vergleich zwischen Haloperidol i. m., Aripiprazol i. m. und Placebo wurden 448 Patienten mit den Diagnosen Schizophrenie oder schizoaffektive Störung im Verhältnis 2:2:1 (Haloperidol: Aripiprazol: Placebo) eingeschlossen. Die Patienten erhielten maximal 4 Applikationen der jeweiligen Prüfsubstanz innerhalb von 24 Stunden. Die Effektivität der Behandlung wurde mit der PANSS-EC gemessen. Es zeigte sich eine gleichwertige Wirksamkeit von Haloperidol und Aripiprazol bei deutlich seltenerem Auftreten von EPMS unter Aripiprazol im Vergleich zu Haloperidol (1,7% versus 12,6%) [14].

Im Anschluss an die intramuskuläre Schnellaufsättigung durch die parenterale Gabe von Aripiprazol ist in der Regel eine Erhal-

tungstherapie notwendig, die gemäß Leitlinien der DGPPN aufgrund der besseren Verträglichkeit mit SGA erfolgen sollte. Die orale Anschlussstherapie kann sofort mit der Tagesdosis von 30 mg Aripiprazol pro Tag erfolgen [15]. Dazu veröffentlichten Daniel und Mitarbeiter im Jahr 2007 eine Studie mit 448 Patienten, die den Übergang zwischen i. m. Medikation und nachfolgender oraler Medikation mit jeweils Aripiprazol oder Haloperidol verglich [16]. Der PANSS-EC-Wert senkte sich bei Aripiprazol um 1,37, bei Haloperidol um 1,40 innerhalb der fünf Tage Beobachtungsdauer. EPMS waren bei gleicher Wirksamkeit von Aripiprazol mit 1,3 % signifikant niedriger als im Haloperidol-Therapiearm mit 8,0%. Insgesamt kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Überführung der parenteralen Akuttherapie in die orale Erhaltungstherapie bei beiden Wirkstoffen sich hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterschied. Kritisch zu betrachten ist dabei die deutlich kurze Beobachtungsphase von 5 Tagen nach der Umstellung auf die orale Medikation.

Benperidol Kurzbeschreibung

An dieser Stelle werden einzelne Studien, die in den Augen der Autoren von besonderer klinischer Bedeutsamkeit sind, detaillierter dargestellt.

Eine Übersicht dieser und weiterer Studien ist aus **Tab. 2** zu ersehen.

Benperidol ist ein hochpotentes FGA, das seit 1966 auf dem Markt ist. Derzeit ist Benperidol zugelassen zur Behandlung psychotischer Zustände, endogener und exogener Psychosen, manischer Zustände und psychomotorischer Erregungszustände. Es besteht derzeit die Möglichkeit zur Gabe in oraler Form als Tabletten (2/4/10 mg) oder zur parenteralen Gabe als Lösung, die i. v. oder i. m. (Ampulle 2 mg/2 ml) appliziert werden kann. Gemäß Empfehlung des Herstellers wird Benperidol 1–3 × täglich verabreicht, Empfehlung von 6 mg i. v./d. Nach eigener klinischer Erfahrung werden aber auch höhere Dosierungen nicht selten verabreicht. Die orale Tageshöchstdosis beträgt 40 mg innerhalb von 24 Stunden [17].

Pharmakodynamik

Benperidol gehört zur Gruppe der Butyrophenone und ist damit ein hoch affiner Antagonist am D₂-Rezeptor. Darüber hinaus findet sich eine mittelstarke Affinität zu D₃- sowie eine Blockade von 5-HT₂-Rezeptoren. Benperidol zeichnet sich durch fehlende anticholinerge Nebenwirkungen aus.

Pharmakokinetik

Nach Gabe von 6 mg Benperidol i. v. werden unmittelbar maximale Konzentrationen von 127,6 ± 84,18 ng/ml im Blut erreicht. Bei einer Halbwertszeit von ca. 7,65 h ist eine mehrmalige tägliche Gabe für konstante Wirkspiegel notwendig. Die therapeutische Plasmakonzentration ist mit 2–10 ng/ml anzugeben. In einer 1994 von Seiler publizierten Studie mit nur 13 Patienten wurden die Bioverfügbarkeit und die Pharmakokinetik von i. v. verabreichtem Benperidol mit oral verabreichter Lösung und Tabletten verglichen. Die Zeit bis zum Erreichen des Plasmaspiegels C_{max} im Blut betrug bei der i. v. Applikation nur 3,2 min, die Halbwertszeit betrug 5,8 h. Bei der oralen Gabe von Lösung bzw. Tablette wurde C_{max} erst nach 0,33 h bzw. 1,1 h gemessen, die Halbwertszeiten betragen 5,5 h und 4,7 h [18].

Klinische Studienlage

Erste wissenschaftliche Untersuchungen zu Benperidol befassten sich v. a. mit dem Einsatz von Benperidol im Rahmen operativer Eingriffe und der damit verbundenen Anästhesie und dem perioperativen Management [19]. Eine erste Erwähnung als psychotrope Substanz findet sich 1964 [20]. Im Zeitraum von 1963 bis 1999 finden sich insgesamt 793 Studien zu Benperidol, während es zwischen 2000 bis 06/2013 nur noch 23 sind. Gemäß der Cochrane-Analyse von Leucht und Mitarbeitern ist Benperidol als hochpotentes Neuroleptikum wirksam, jedoch mit einem ausgeprägten Nebenwirkungsprofil, insbesondere im Hinblick auf EPMS, behaftet [21]. Methodisch anspruchsvolle Studien zur Wirksamkeit von i. v. appliziertem Benperidol bei psychotischen Zuständen, Agitation, Erregung oder Aggressivität konnten bei der Literaturrecherche nicht detektiert werden. Die Datenlage steht dabei in deutlichem Kontrast zu der klinischen Erfahrung des verbreiteten Einsatzes von Benperidol bei Patienten mit Schizophrenie in der Akutphase.

Haloperidol intramuskulär Kurzbeschreibung

Haloperidol ist ein hochpotentes FGA aus der Gruppe der Butyrophenone und hat ein sehr breites Zulassungsspektrum. Die Erstzulassung erfolgte bereits 1959 in Belgien [22]. Die aktuelle Zulassung umfasst akute psychotische Symptome, katatone Syndrome, delirante Symptome, exogene und endogene Psychosen, maniforme Symptome, psychomotorische Erregungszustände, dyskinetische Syndrome, Erbrechen und Unruhezustände des älteren Patienten. Es besteht derzeit die Möglichkeit zur Gabe in oraler Form als Tabletten (1/2/5/10/20 mg) oder in Lösung (Ampulle = 5 mg = 1 ml). Darüber hinaus kann es intramuskulär appliziert werden. Gemäß Empfehlung des Herstellers wird Haloperidol 5–10 mg/d oral und bei akuten Erregungszuständen 5–10 mg i. m. verabreicht. Es sollte auf 1–3 Gaben/d verteilt werden. Innerhalb der ersten 24 h sollte bei parenteraler Gabe eine Gesamtdosis von 60 mg nicht überschritten werden [21]. Bis vor wenigen Jahren war Haloperidol die am häufigsten als Akutmedikation eingesetzte antipsychotische Substanz. Mit Datum vom 18.09.2007 gab die Food and Drug Administration (FDA) 28 Fälle von Patienten bekannt, die im Rahmen einer akuten Gabe von Haloperidol kardiale Nebenwirkungen mit Verlängerung der QTc-Zeit bis hin zu malignen Herzrhythmusstörungen erlitten haben. Dabei wurde insbesondere die i. v. Gabe als kritisch herausgestellt. Es wurde darauf hingewiesen, dass die intravenöse Gabe einen Off-label-Gebrauch darstellt und es wurde seit dem Jahr 2010 die i. m. Gabe als alleinige parenterale Applikation empfohlen.

In einer Übersichtsarbeit von Meyer-Masseti et al. aus dem Jahr 2010 wurden retrospektiv die Fälle untersucht, bei denen mit Haloperidol i. v. assoziierte kardiale Nebenwirkungen auftraten. Bei genauer Betrachtung von 70 gemeldeten Fällen zeigte sich, dass bei 97 % der Patienten mit kardialen Nebenwirkungen Risikofaktoren für Torsade-de-pointes-Tachykardien (TdP) und/oder QT-Verlängerungen bestanden, viele Patienten waren sogar mit Antiarrhythmika behandelt. Es wird konstatiert, dass die Komplikation von TdP und oder QT-Verlängerung unter i. v. Gabe von Haloperidol meistens bei gleichzeitigem Vorbestehen von Risikofaktoren auftritt. Die Autoren gehen darüber hinaus in der Zusammenschau davon aus, dass eine Gabe von unter 2 mg i. v. bei Nichtbestehen von Risikofaktoren auch ohne EKG-Monitoring ohne Sicherheitsbedenken appliziert werden könne [22].

Pharmakodynamik

Haloperidol gehört zur Wirkstoffgruppe der Butyrophenone und blockiert hauptsächlich D₂-Rezeptoren. Darüber hinaus werden auch α 1-Rezeptoren blockiert. Unter Haloperidol findet nur eine geringgradige Blockade von 5-HT₂-Rezeptoren statt.

Pharmakokinetik

Haloperidol i. m. erreicht nach 20 min seine maximale Plasmakonzentration. Diese wird nach oraler Verabreichung erst nach 3–6 Stunden erreicht. Die Metabolisierung erfolgt überwiegend in der Leber. Die Plasmaeliminationshalbwertszeiten betragen nach oraler Gabe 24±9 Stunden. Die Halbwertszeit nach i. m. Gabe zeigt eine große interindividuelle Spannbreite. Sie beträgt 13–36 Stunden bei einem Mittelwert von 21 Stunden. Der Metabolismus von Haloperidol wird durch enzyminduzierende Substanzen (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) beschleunigt und durch Rauchen wird die Wirkung von Haloperidol abgeschwächt [23].

Klinische Studienlage

Studien mit in den Augen der Autoren besonderer klinischer Bedeutsamkeit werden hier dargestellt und in **Tab. 2** wird ein Gesamtüberblick gegeben.

Bereits 1959 wurde Haloperidol in Belgien zugelassen und ist seitdem ein häufig eingesetztes Medikament zur Beherrschung von akuter Agitation. Auch neuere Studien befassen sich mit der Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil von Haloperidol i. m. Calver und Mitarbeiter veröffentlichten im November 2014 eine verblindete, randomisierte und kontrollierte Vergleichsstudie zwischen Haloperidol i. m. (10 mg) bei 10 Patienten und Droperidol i. m. (10 mg) bei 118 Patienten.

Der primäre Zielparаметer war die Zeit bis zur Sedierung innerhalb von 120 min. Sekundäre Parameter waren der Einsatz weiterer sedierender Medikation, Übergriffe auf medizinisches Personal und Nebenwirkungen. Eine effektive Sedierung wurde bei insgesamt 92 % der behandelten Patienten innerhalb von 120 min erreicht. Übergriffe auf medizinisches Personal kamen in den beiden Behandlungsgruppen gleich häufig vor. Insgesamt kommen die Autoren der Studie zu der Einschätzung, dass Haloperidol und Droperidol gut zur Sedierung bei akuter Agitation eingesetzt werden können und dass meist keine zusätzliche Sedierung notwendig ist. Ein relevant unterschiedliches Nebenwirkungsprofil konnte zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht beobachtet werden. Dieses wird auf die ähnliche chemische Struktur zurückgeführt [25].

In Vergleichsstudien aus den Jahren 2013 und 2014 über Haloperidol und die SGAs Aripiprazol, Ziprasidon und Olanzapin wird ein gleichwertiger Einfluss der Wirkstoffe auf die Sedierung und Beherrschung von Agitation bei diesen Medikamenten gesehen, das Nebenwirkungsprofil hat sich jedoch deutlich unterschieden, da mehr EPMS unter Haloperidol zu beobachten waren [26, 27]. Weitere drei Studien wurden in einem Review des Jahres 2012 zum Vergleich zwischen Haloperidol i. m. und Lorazepam i. m. untersucht, wobei sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten, die innerhalb von einer Stunde schliefen, herausstellte. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Haloperidol i. m. ein sehr wirksames Mittel zur Beherrschung von akuten psychosebedingten Aggressionszuständen ist. Sie sehen es jedoch aufgrund seines Nebenwirkungsprofils als unethisch an, Haloperidol als Zwangsmedikation einzusetzen, wenn andere, besser verträgliche Wirkstoffe zur Verfügung stehen [28].

Auch in der 2008 publizierten Metaanalyse von Satterthwaite et al, die das Auftreten von akuten EPMS bei i. m. verabreichten Antipsy-

chotika zur Behandlung von akuter Agitation untersuchten, zeigte sich bei der Behandlung mit SGAs ein im Vergleich zu Haloperidol signifikant niedrigeres Risiko, EPMS zu erleiden. Gleiches galt für Akathisie und den Einsatz zusätzlicher anticholinergere Medikation. Wenn man alle Studien berücksichtigte (n=3425), traten EPMS beim alleinigen Einsatz von Haloperidol deutlich häufiger auf (4,7 %) als bei den SGAs (0,6 %) [29].

Loxapin

Kurzbeschreibung

Loxapin ist ein Antipsychotikum der ersten Generation (FGA), das durch die FDA seit Dezember 2012 in oraler Applikation zur Behandlung von Schizophrenie zugelassen ist. Darüber hinaus ist es seit Februar 2013 in Europa als inhalative Applikationsform erhältlich und dabei in der Behandlung von Zuständen leichter und mäßiger Agitation bei Schizophrenie oder bipolar-affektiver Störung zugelassen. Es gehört zur Gruppe der Dibenzoxazepine und ist strukturell verwandt mit Clozapin. Die Startdosis für orales Loxapin liegt bei zweimal 10 mg, die übliche Dosis dann bei 30–50 mg 2×/d, die Maximaldosis bei 250 mg/d. Loxapin wurde in der inhalativen Applikationsform im Dezember 2012 durch die FDA und im Februar 2013 durch die EMA in der genannten Anwendung zugelassen [30]. Die Substanz wird den FGA zugerechnet, obwohl einige Autoren in Loxapin auch „atypische“ Eigenschaften sehen, da das Serotonin(5-HT₂)- und Dopamin(D₂)-Rezeptorbindungsprofil dem Rezeptorbindungsprofil von SGA ähnelt. Dadurch wird neben der antipsychotischen Wirksamkeit auch eine positive Beeinflussung von Negativsymptomatik postuliert und Loxapin wird von FGA wie Haloperidol oder Benperidol abgegrenzt [31].

Die parenterale Behandlung bei Agitation erfolgt mit der einmaligen Inhalation von 9,1 mg Loxapin durch ein spezielles Applikatorsystem (Staccato-System©). Bei unzureichender Symptomkontrolle kann nach zwei Stunden eine weitere Loxapin-Gabe in dieser Dosierung erfolgen. Die Applikationsform bedingt eine ausreichende Compliance des Patienten, da der Patient über das Mundstück des Inhalators einen gleichmäßigen tiefen Atemzug tätigen muss und darauf zudem den Atem anhalten muss, damit eine ausreichende Dosierung und alveoläre Verteilung des Wirkstoffs erzielt wird. Dieses Maß an erforderlicher Compliance ist für die Anwendung bei schwerer Agitation limitierend [32].

Anticholinerge Nebenwirkungen können bei Loxapin auftreten. Vom Hersteller wird v. a. auf die Möglichkeit eines Bronchospasmus unter der Behandlung mit Loxapin inhalativ hingewiesen, insbesondere bei Patienten mit COPD oder Asthma. Die Behandlung muss so gemäß Fachinformation im Krankenhausumfeld und im Beisein von Fachpersonal erfolgen. Ein bronchodilatatorisches Betasympathomimetikum muss bereitgehalten werden [32]. Bei 14 von 26 Patienten (53,8 %) mit leichtem bis mittelgradigem Asthma und 5 von 26 Patienten (19,2 %) mit COPD traten Bronchospasmen auf. Dagegen wurden Bronchospasmen bei respiratorisch gesunden Patienten gemeinsam mit Dystonie, Dyskinesie, Tremor, Akathisie nur gelegentlich beobachtet (>1/1000 bis <1/100) [33].

Pharmakodynamik

Loxapin ist ein hochaffiner Antagonist an dopaminergen D₂-Rezeptoren und serotonergen 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Darüber hinaus bindet die Substanz an noradrenerge, histaminerge und cholinerge Rezeptoren [30].

Pharmakokinetik

Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration beträgt nach Inhalation 2 Minuten. Loxapin ist ein Substrat mehrerer CYP450-Isoenzyme. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils innerhalb von 24 h über Urin und Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 6 und 8 h. Es zeigt nur eine sehr geringe Akkumulationstendenz.

Klinische Studienlage

Studien mit in den Augen der Autoren besonderer klinischer Bedeutsamkeit werden hier dargestellt und in **Tab. 2** wird ein Gesamtüberblick gegeben.

Loxapin wurde bereits vor über 25 Jahren in den USA, Kanada und Europa eingeführt und als effektiv in der Behandlung von akuter Agitation eingeschätzt [33]. Bei akuter Agitation wurde es häufig auch als intramuskuläre Injektion verabreicht. Ein Wirkstoff, der als Injektion appliziert werden kann, ist allerdings nicht mehr erhältlich. Die antipsychotischen Effekte sind vergleichbar mit denen von Haloperidol und werden seiner Wirkung an den dopaminergen D2-Rezeptoren zugerechnet [31].

In einer doppelblinden, randomisierten Studie wurde bereits 1986 die Wirksamkeit von Loxapin mit der von Haloperidol verglichen [34]. Die Nebenwirkungen und der Einfluss auf die Agitation wurden als vergleichbar eingeschätzt.

In mehreren groß angelegten Studien aus den Jahren 2011 und 2012 wurde Loxapin (5 und 10 mg) inhalativ mit Placebo verglichen [36–38]. In beiden Verumgruppen fiel in allen Studien die Reduktion der Agitation signifikant gegenüber Placebo aus. Darüber hinaus wird die anhaltende Wirkung über 24 h beschrieben, aber v. a. auch das rasche Einsetzen der Wirkung bereits nach 10 min. Die Gabe von Loxapin inhalativ wird in beiden Dosierungen als gut verträglich eingeschätzt. Lediglich bei drei Patienten einer Studie trat unter Loxapin ein Bronchospasmus auf.

Für den Einsatz von Loxapin inhalativ ist das mögliche Vorliegen einer Atemwegserkrankung wie Asthma oder COPD zu berücksichtigen.

In einer neueren Studie konnte nachgewiesen werden, dass so bei immerhin 53,8% der Patienten, die mit Loxapin inhalativ behandelt worden sind, Bronchospasmen auftraten. Dabei werden diese Nebenwirkungen in der Studie als mild bis moderat berichtet [39].

Interessant erscheint die einzigartige Applikationsform. So ist es durchaus denkbar, dass Patienten, insbesondere wenn sie Raucher und mit Inhalationen vertraut sind, eher für eine inhalative Applikationsform zu gewinnen sein könnten als für intravenöse oder intramuskuläre Applikationsformen. Da die Raucherquoten unter Patienten mit Psychosen und bipolaren Störungen sehr hoch sind, könnte dies ein relevanter Aspekt sein [40, 41].

Ziprasidon

Kurzbeschreibung:

Ziprasidon ist ein seit Mai 2002 in Deutschland zugelassenes SGA. Es kann als Kapsel (20, 40, 60, 80 mg), als Suspension zum Einnehmen (60 ml; 10 mg/ml) oder als intramuskuläre Injektion (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 20 mg/ml) verabreicht werden. Es ist zugelassen für die Behandlung der Schizophrenie sowie für leicht- bis mittelgradig ausgeprägte manische oder gemischte Episoden einer bipolaren Störung. Es gibt Hinweise auf eine Wirksamkeit bei schizoaffektiven Störungen, Tic-Störungen, Verhaltensstörungen bei Autismusspektrumstörungen sowie bei depressiven Störungen mit psychotischen Symptomen oder therapieresistenten Depressionen. Für diese Erkrankungen besteht

aber keine Zulassung und die Behandlung erfolgt als individueller Heilversuch. Als intramuskuläre Injektion kann Ziprasidon über die Dauer von maximal drei Tagen appliziert werden. Dabei können in der einzelnen Gabe bis zu 20 mg Wirkstoff verabreicht werden. Die maximale Gesamtdosis beträgt somit laut Hersteller 40 mg intramuskulär appliziertes Ziprasidon pro die, in einigen später ausgeführten Studien werden auch Dosierungen bis zu 80 mg/d eingesetzt. Zwischen zwei Injektionen muss ein Zeitraum von zumindest zwei Stunden liegen [42].

Pharmakodynamik

Ziprasidon zeigt eine antagonistische Wirkung sowohl an D2- als auch an 5HT₂-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass die therapeutische Wirksamkeit durch die Kombination antagonistischer Wirkungen an 5HT_{2A}- und D2-Rezeptoren vermittelt wird. In einer Untersuchung mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) war die Rezeptorblockade 12 Stunden nach einer Einzeldosis von 40 mg Ziprasidon für die 5HT_{2A}-Rezeptoren größer als 80% und für die D2-Rezeptoren größer als 50%. Ziprasidon wirkt auch als potenter Antagonist an 5HT_{2C}- und 5HT_{1D}-Rezeptoren und als Agonist an 5HT_{1A}-Rezeptoren. Es hemmt die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin und hat eine mittelstarke Affinität zu Histamin-H₁- und alpha₁-Rezeptoren [42].

Pharmakokinetik

Ziprasidon wird nach Einnahme per os gut absorbiert und hauptsächlich hepatisch metabolisiert und eliminiert. Die Bioverfügbarkeit des oralen Ziprasidon steht im Zusammenhang mit der Einnahme von Mahlzeiten. Nach oraler Mehrfachgabe von Ziprasidon zusammen mit Nahrung werden maximale Serumkonzentrationen typischerweise 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 20-mg-Dosis beträgt bei Einnahme zusammen mit Nahrung 60%. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Ziprasidon bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme um bis zu 100% steigt im Vergleich zu einer Einnahme ohne zeitlich zusammenhängende Nahrungsaufnahme. Es wird deshalb empfohlen, Ziprasidon in den oralen Applikationsformen immer mit Nahrung einzunehmen [43]. Die mittlere terminale Halbwertszeit nach oraler Gabe von Ziprasidon beträgt 6,6 Stunden. Ein Steady State stellt sich innerhalb von 1 bis 3 Tagen ein.

Anders stellt sich die Pharmakokinetik der intramuskulären Applikationsform dar. Die Bioverfügbarkeit von Ziprasidon nach intramuskulärer Gabe beträgt 100%. Nach intramuskulären Einzeldosen werden maximale Serumspiegel typischerweise bereits nach 30–60 min im Anschluss an die Injektion erreicht. An der Metabolisierung von Ziprasidon sind die CYP450-Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 beteiligt. Die Ausscheidung erfolgt zu 20% mit dem Urin und zu 66% mit den Faeces. Therapeutische Wirkspiegel werden mit einer Plasmakonzentration zwischen 50 und 120 ng/ml angegeben.

Klinische Studienlage

An dieser Stelle werden einzelne Studien mit in den Augen der Autoren besonderer klinischer Bedeutsamkeit dargestellt und in **Tab. 2** wird ein Gesamtüberblick gegeben.

Die Erstzulassung für die intramuskuläre Applikation wurde in den USA im Jahr 1998 aufgrund zu hoher Sicherheitsbedenken, insbesondere im Hinblick auf die Verlängerung der QT-Zeit, abgelehnt. Erst 2001 erfolgte nach weiteren Risikoanalysen die Zulassung in den USA durch die FDA. In Deutschland ist die intramuskuläre Applikationsform von Ziprasidon seit 04/2002 zugelassen.

Im Hinblick auf die Wirksamkeit einer intramuskulären Verabreichung von Ziprasidon führten Jangro und Mitarbeiter 2009 eine Fallkontrollstudie durch, die den Einsatz von Ziprasidon i. m. mit dem Einsatz von Haloperidol plus Lorazepam i. m. verglich [44]. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Fixierungsdauer der Patienten gefunden und es wurden keine Unterschiede in der Notwendigkeit von Zusatzmedikation beobachtet. Im Hinblick auf die Verträglichkeit wird ein günstiges Nebenwirkungsprofil mit fehlender Pulsverlangsamung nach Ziprasidon gesehen. Die Autoren kommen abschließend zu der Bewertung, dass Ziprasidon auch aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils eine gute Möglichkeit zur Behandlung akuter agitierter Zustände sein kann. Zu kritisieren sind die nur geringe Fallzahl sowie das Studiendesign mit retrospektiver Datenanalyse als Fallkontrollstudie.

Auch deutlich größer angelegte Studien aus dem Jahren 2000 und 2005 mit randomisiertem Design verglichen Ziprasidon i. m. und Haloperidol i. m. Die Ergebnisse glichen sich bezüglich des signifikanten Vorsprungs von Ziprasidon in der Senkung der Agitation sowie im Einfluss auf die Negativsymptomatik, der auch noch 6 Wochen nach Umstellung auf die orale Medikation messbar blieb. Darüber hinaus traten deutlich weniger EPMS unter der Behandlung mit Ziprasidon als mit Haloperidol auf [45, 46].

Gemäß Fachinformation ist unter Ziprasidon eine relevante Verlängerung der QT-Zeit möglich und eine EKG-Untersuchung vor der intramuskulären Verabreichung wird empfohlen [42].

Die kardiale Problematik im Hinblick auf die i. m. Applikation von Ziprasidon wurde in einer randomisierten einfach-verblindeten Parallelgruppenstudie von Miceli et al. untersucht. Es wurde die Auswirkung auf die QTc-Zeit durch eine Behandlung mit Ziprasidon oder Haloperidol verglichen [47]. Zwar zeigte sich in beiden Therapiearmen eine Verlängerung der QTc-Zeit, die Unterschiede waren jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Keiner der Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen hatte ein QTc-Intervall >480 msec. Zwei Patienten der Ziprasidon-Gruppe zeigten eine QTc-Prolongation auf >450 msec. Die Verlängerung betrug dabei 60 msec im Vergleich zum Zeitpunkt vor Injektion. Bei Haloperidol lagen alle QTc-Zeiten bei <450 msec und es gab keine Veränderung > 60 msec. Die Autoren schlussfolgerten, dass beide Medikamente in Hinsicht auf die QT-Zeit nur moderate Veränderungen hervorrufen, da kein Patient ein QTc-Intervall über 480 msec aufwies, darüber hinaus wurden beide Medikamente gut vertragen.

Eine 2011 von Mautone et al. [48] veröffentlichte Studie befasst sich mit der Oralisierungsphase nach Gabe von Ziprasidon i. m.

bei agitierten Patienten mit Schizophrenie. Es zeigte sich während der i. m. Therapiephase ein signifikanter Rückgang der PANSS. Unter oraler Therapie zeigte sich eine weitere kontinuierliche signifikante Reduktion der PANSS. Insgesamt wird geschlossen, dass es sich gerade beim aufeinanderfolgenden Einsatz von intramuskulärem und oralem Ziprasidon um eine gute Behandlungsmöglichkeit von akuten Exazerbationen der Schizophrenie handelt.

In einer 2001 veröffentlichten prospektiven, randomisierten und doppelblinden Studie wurde die Effektivität von intramuskulär verabreichtem Ziprasidon in den Dosierungen von 2 oder 20 mg auf die Schnelligkeit der Reduktion akuter Agitation bei psychotischen Patienten untersucht [49].

Die Gabe von 20 mg war der Gabe von 2 mg im Hinblick auf den primären Zielparame-ter „Reduktion der BARS“ bereits nach 30 min signifikant überlegen. Insgesamt wurde eine gute Verträglichkeit beobachtet. Insbesondere zeigte sich nur eine moderate Verlängerung der QT-Zeit, wobei das Maximum der Verlängerung in allen Fällen unter 475 msec blieb.

Diskussion



Anspannung, Erregung und Aggression sind häufige Symptome bei Patienten in (psychiatrischen) Notfallambulanzen und Akutstationen. Insbesondere Patienten mit psychotischen Störungen erleben häufig Situationen, in denen auch fremd- und eigengefährdende Aspekte eine umgehende psychopharmakologische Behandlung notwendig machen. Die Patienten können häufig aufgrund psychotischer Wahrnehmungen oder generell kritischer Einstellung gegenüber einer Pharmakotherapie nicht für eine orale Einnahme eines Psychopharmakons gewonnen werden und eine Behandlung gegen den Willen der Betroffenen kann notwendig werden. Gerade in diesen maximal die Freiheitsgrade der Patienten einschränkenden Situationen ist es wichtig, mit der verwendeten Psychopharmakotherapie eine rasche Wirkung mit Abfluten von Anspannung, Erregung und Aggression zu erzielen, um so akute Gefährdungen zu verhindern oder einzudämmen und eine Weiterführung der Behandlung im Konsens mit dem Patienten erreichen. Dabei stellen parenteral applizierbare Antipsychotika eine gute Möglichkeit dar, da sie nicht nur sedierende Eigenschaften besitzen, sondern auch die kausale Behandlung einer psychotischen Grunderkrankung einleiten.

Tab. 1 Vergleichende Darstellung parenteral applizierbarer Antipsychotika für die Akutbehandlung bei Anspannung, Erregung und Aggression: Synopsis möglicher Vor- und Nachteile der einzelnen Wirkstoffe.

	Aripiprazol	Ziprasidon	Loxapin	Benperidol	Haloperidol
Applikationsform akut	i. m.	i. m.	inhalativ	i. m. (i. v.)	i. m.
Wirksamkeit akut	+	+	+	+ ¹	+
Wirkeintritt	+	+	++	(+++)	+
Nebenwirkungsprofil insgesamt	++	+	–	--	--
Kardiale Erregungsleitungsstörungen	+	–	0	– (–)	–
EPMS	–	+	–	--	--
Übergang Erhaltungstherapie	+	+	Keine ET ²	--	--
Kosten Akuttherapie	–	–	--	+	+
Kosten Erhaltungstherapie	–	–	Keine ET ²	++	++
Darreichungsform Erhaltungstherapie	Tabl./Lsg./Schmelztabl./Depot	Kapseln/Lsg.	Keine ET ²	Tabl./Lsg.	Tabl./Lsg./Depot

+ günstig; ++ sehr günstig; +++ äußerst günstig; 0 neutrale Bewertung; – unvorteilhaft, -- äußerst unvorteilhaft; Lsg. = Lösung zum Einnehmen.

¹ geringe wissenschaftliche Datenlage, aber breite klinische Erfahrung.

² ET: keine Erhaltungstherapie mit dem Wirkstoff möglich.

Tab. 2 Akute Behandlung von Agitation und Aggression – Übersicht relevanter Studien.

Name/Jahr	Studiendesign	Wirkstoffe	Fallzahl	Beschreibung/Parameter	Ergebnisse und Bewertungen
Davies et al. [8]; 2004	Review	Aripiprazol oral	Keine Angabe	–	<ul style="list-style-type: none"> – Aripiprazol ist Partialagonist an D2- und 5HT1A-Rezeptor sowie 5HT2A-Rezeptor – wirkt auf Positiv- und Negativsymptome der Schizophrenie – gute Wirkung bei manischer Phase der bipolaren Störung – schneller Wirkeintritt, gute Verträglichkeit
Naber et al. [9]; 2004	Review	Aripiprazol oral, Haloperidol oral, Risperidon oral, Placebo	Keine Angabe	–	<ul style="list-style-type: none"> – Aripiprazol, Haloperidol und Risperidon gleich wirksam in Kurzzeitbehandlung – Auftreten von EPMS bei Aripiprazol vergleichbar mit Placebo, keine Hypercholesterinämie, Kardiotoxizität und nur geringe Gewichtszunahme – Aripiprazol verbessert Positiv- und Negativsymptomatik sowie kognitive Defizite
Boulton et al. [10]; 2008	Review	Aripiprazol oral und i. m.	Studienarm 1: n = 18 Studienarm 2: n = 32	–	<ul style="list-style-type: none"> – schnellere Aufnahme von Aripiprazol i. m. als Aripiprazol oral – hohe Effektivität von Aripiprazol i. m. bei agitierten Patienten
Volavka et al. [11]; 2005	Review	Aripiprazol i. m., Placebo	5 doppelblinde Studien (n = 1476)	– Änderung der PANSS innerhalb von max. 4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – deutliche Reduktion von Feindseligkeit durch Aripiprazol – Aripiprazol und Haloperidol gleich wirksam
Zimbroff et al. [12]; 2007	doppelblind, multizentrisch	Aripiprazol i. m., Lorazepam i. m., Placebo	n = 301	<ul style="list-style-type: none"> – 9,75 mg Aripiprazol i. m.; – 15 mg Aripiprazol i. m.; – 2 mg Lorazepam i. m.; – Placebo – bis zu 3 Injektionen/24 h – PANSS-EC 2 h nach 1. Injektion 	<ul style="list-style-type: none"> – Reduktion der PANSS-EC durch Aripiprazol i. m. (9,75 mg, –8,7; 15 mg, –8,7) und Lorazepam (–9,6) – Keine Übersiedierung bei Aripiprazol 9,75 mg – 17 % Übersiedierung bei Aripiprazol 15 mg und 19 % bei Lorazepam 2 mg
Tran-Johnson [13]; 2007	randomisiert, doppelblind, multizentrisch	Aripiprazol i. m., Haloperidol i. m., Placebo	n = 357	<ul style="list-style-type: none"> – Aripiprazol i. m. (1 mg, 5,25 mg, 9,75 mg oder 15 mg) – Haloperidol i. m. (7,5 mg) – Placebo i. m. – PANSS-EC 2 h nach 1. Injektion 	<ul style="list-style-type: none"> – Signifikante Reduktion des PEC unter Aripiprazol (5,25 mg, 9,75 mg und 15 mg) sowie Haloperidol 7,5 mg – nach 30 min Trend zur Reduktion des PEC-Werts unter Aripiprazol 9,75 mg im Vergleich zu Placebo, nach 45 min statistisch signifikant – Haloperidol erst nach 105 min signifikante Reduktion
Andrezina et al. [14]; 2006	doppelblind, placebokontrolliert	Aripiprazol i. m., Haloperidol i. m., Placebo	n = 448	<ul style="list-style-type: none"> – Haloperidol 6,5 mg vs. Aripiprazol 9,75 mg vs. Placebo – maximal 4 Applikationen der jeweiligen Prüfsubstanz/24 h – PANSS-EC 2 h nach 1. Injektion 	<ul style="list-style-type: none"> – gleichwertige Wirksamkeit von Haloperidol und Aripiprazol bei deutlich seltenerem Auftreten von EPMS unter Aripiprazol im Vergleich zu Haloperidol (1,7 % versus 12,6 %)
Daniel et al. [16]; 2007	randomisiert	Aripiprazol i. m., Haloperidol i. m.	n = 448	<ul style="list-style-type: none"> – Einmalige Gabe von Aripiprazol 9,75 mg i. m. oder Haloperidol 6,5 mg i. m. – Anschließende Umstellung auf Aripiprazol 10 – 15 mg/d oder Haloperidol, 7,5 – 10 mg/d – Änderung der PANSS-EC vor erster oraler Einnahme Phase und Tag 5 	<ul style="list-style-type: none"> – PANSS-EC-Wert senkte sich bei Aripiprazol um 1,37, bei Haloperidol um 1,40 – EPMS traten bei Aripiprazol (1,3 %) signifikant niedriger auf als unter Haloperidol (8,0 %)
Seiler [18]; 1994	Fallstudie	Benperidol i. v. und oral	n = 13	<ul style="list-style-type: none"> – Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Benperidol i. v., Applikationsform: Lösung oral und Tabletten oral 	<ul style="list-style-type: none"> – C_{max} im Blutplasma bei i. v. Applikation nach 3,2 min, Halbwertszeit 5,8 h. – C_{max} im Blutplasma bei oraler Applikation von Lösung erst nach 0,33 h und nach Tablette 1,1 h, die HWZ: 5,5 h respektive 4,7 h
Meyer-Masseti et al. [21]; 2010	Review	Haloperidol i. v.	Keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Angabe zur Gesamtzahl der Patienten – Suche in PubMed, EMBASE, Scopus databases (1823 bis 2009) u. FDA MedWatch reports 	<ul style="list-style-type: none"> – wenn die QTc nach dem Ereignis gemessen wurde, war sie in 96 % der Fälle > 450 msec – die Komplikation von TdP und/oder QT-Verlängerung unter Haloperidol i. v. trat

Tab. 2 (Fortsetzung)

Name/Jahr	Studiendesign	Wirkstoffe	Fallzahl	Beschreibung/Parameter	Ergebnisse und Bewertungen
				<ul style="list-style-type: none"> – 42 Fälle mit Verl. Qtc – 54 Fälle mit TdP 	<p>meistens bei gleichzeitigem Vorbestehen von Risikofaktoren auf (bei 97 % der Patienten bestanden Risikofaktoren und häufig eine antiarrhythmogene Medikation)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die Gabe von weniger als 2 mg Haloperidol i. v. kann bei nicht vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren auch ohne EKG-Monitoring ohne Sicherheitsbedenken appliziert werden
Calver [25]; 2014	randomisiert, verblindet, kontrolliert	Haloperidol i. m., Droperidol i. m.	Haloperidol i. m. (10 mg) n = 10 Droperidol i. m. (10 mg) n = 118	<ul style="list-style-type: none"> – einmalige Gabe von Droperidol 10 mg i. m. oder Haloperidol 10 mg i. m. – Einsetzen von Sedierung innerhalb von 120 min 	<ul style="list-style-type: none"> – effektive Sedierung bei insgesamt 210 Patienten (92 %) innerhalb von 120 min erreicht bei vergleichbarer Verträglichkeit – Übergriffe auf medizinisches Personal kamen in den beiden Behandlungsgruppen gleich häufig vor
Suzuki et al. [26]; 2014	naturalistische Vergleichsstudie	Haloperidol i. m., Olanzapin i. m., Levomepromazin i. m.	n = 122	<ul style="list-style-type: none"> – Vergleich: Olanzapin i. m., Levomepromazin i. m. und Haloperidol i. m. – Änderung der PANSS-EC 	<ul style="list-style-type: none"> – Olanzapin i. m. sowie Levomepromazin i. m. reduzierten die PANSS-EC stärker als Haloperidol i. m. – Olanzapin i. m. und Haloperidol i. m. reduzieren die Gesamt-PANSS stärker als Levomepromazin i. m.
Bosanac et al. [27]; 2013	Review	Haloperidol i. m., Aripiprazol i. m., Ziprasidon i. m., Olanzapin i. m.	Keine Angabe	– Vergleich: Einsatz intramuskulärer Antipsychotika bei akuter Agitation	<ul style="list-style-type: none"> – Haloperidol, Aripiprazol, Ziprasidon und Olanzapin sind vergleichbar wirksam – Ziprasidon und Olanzapin zeigten weniger EPMS als Haloperidol – Kardiale NW waren unter Ziprasidon, Olanzapin und Haloperidol vergleichbar
Powney [28]; 2012	Review	Haloperidol i. m., Aripiprazol i. m., Lorazepam i. m., Placebo	32 Studien wurden eingeschlossen, keine näheren Angaben	<ul style="list-style-type: none"> – Vergleichsstudie – Keine Angabe von Dosierungen 	<ul style="list-style-type: none"> – Verglichen mit Placebo schliefen deutlich mehr Patienten nach Gabe von Haloperidol innerhalb von 2 h, es kam in dieser Behandlungsgruppe jedoch häufiger zu Dystonien – Unter Aripiprazol traten im Vergleich zu Haloperidol deutlich weniger EPMS auf
Satterthwaite [29]; 2008	Metaanalyse	Haloperidol i. m.	7 RCTs, SGA i. m. oder Haloperidol i. m. (n = 2032) 18 non-RCT Haloperidol i. m. (n = 3425)	–	– EPMS sowie Akathisie traten unter SGA seltener auf als unter Haloperidol
Tuason et al. [34]; 1986	doppelblind, randomisiert	Loxapin i. m., Haloperidol i. m.	n = 54	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung über 24 h bis 72 h mit Loxapin oder Haloperidol i. m. – Anschlussbehandlung über 10 Tage mit Loxapin oder Haloperidol oral – Änderung CGI-I 	<ul style="list-style-type: none"> – in beiden Therapiearmen Rückgang der psychotischen Symptomatik (84 % Besserung bei Loxapin vs. 63 % bei Haloperidol in der Psychiatric Status Rating Scale) – unter parenteraler und auch unter anschließender oraler Applikation war die Verträglichkeit von Haloperidol sowie Loxapin vergleichbar
Lesem [36]; 2011	multizentrisch, placebokontrolliert	Loxapin 5 + 10 mg inh., Placebo	Loxapin 5 mg (n = 116) Loxapin 10 mg (n = 112) Placebo (n = 115)	– Änderung PANSS-EC und CGI-I zwischen Baseline und 2 h nach 1. Injektion	<ul style="list-style-type: none"> – signifikant größere Reduktion der PANSS-EC in beiden Therapiearmen im Vergleich zu Placebo – Loxapin wirkt bereits nach 10 min, der Effekt hält über 24 h an – Unter Loxapin kam es bei drei Patienten zu Bronchospasmus
Allen et al. [37]; 2011	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	Loxapin 5 + 10 mg inh., Placebo	n = 129	– Messung PANSS-EC, BARS und CGI-I 2 h nach 1. Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Nach Gabe von Loxapin 10 mg bereits nach 20 min signifikant größere Reduktion des CGI-I im Vergleich zu Placebo – Nach 2 h statistisch signifikante größere Reduktion des CGI-I in beiden Therapiearmen im Vergleich zu Placebo – Gute Verträglichkeit von Loxapin (keine schweren NW, v. a. Sedierung und Geschmacksänderung)

Tab. 2 (Fortsetzung)

Name/Jahr	Studiendesign	Wirkstoffe	Fallzahl	Beschreibung/Parameter	Ergebnisse und Bewertungen
Kwentus et al. [38]; 2012	multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	Loxapin 5 + 10 mg inh., Placebo	n = 314	– Messung PANSS-EC der CGI-I nach 2 h	– Reduktion der PANSS-EC und der CGI-I bereits nach 10 min nach Gabe von Loxapin 5 mg sowie 10 mg – Statistische größere Reduktion als Placebo nach 2 h
Jangro et al. [44]; 2009	Fallkontrollstudie	Ziprasidon i. m., Haloperidol i. m., Lorazepam i. m.	Ziprasidon i. m. (n = 28), Haloperidol i. m. und Lorazepam i. m. (n = 24)	– BARS und Fixierungszeit innerhalb 60 min nach Gabe	– keine signifikanten Unterschiede der Fixierungsdauer, Gabe von Zusatzmedikation bei fehlender Pulsverlangsamung nach Ziprasidon in beiden Dosierungen – Aussagen limitiert durch nur geringe Fallzahl und retrospektives Studiendesign als Fallkontrollstudie
Brook et al. [45]; 2000	randomisiert	Ziprasidon, Haloperidol (jeweils 3 Tage i. m., dann oral)	Ziprasidon i. m. (n = 90), Haloperidol i. m. (n = 42)	– Änderung BPRS gesamt, BPRS agitation-items und CGI-S von Baseline bis letzte Gabe i. m.	– signifikant stärkerer Rückgang von Agitation unter Ziprasidon i. m. im Vergleich zu Haloperidol i. m. – größerer Rückgang des CGI-S nach der Umstellung auf Ziprasidon oral im Vergleich zu Haloperidol oral
Brook et al. [46]; 2005	randomisiert	Ziprasidon, Haloperidol (jeweils 3 Tage i. m., dann oral)	Ziprasidon i. m. (n = 427), Haloperidol i. m. (n = 138)	– Änderung BPRS, der CGI-S und der CGI-I von Baseline nach 3 Tagen	– in beiden Gruppen eine Reduktion der μ BPRS gesamt (Ziprasidon –6,14; Haloperidol –4,13). – Die Reduktion in der BPRS war nach Gabe von Ziprasidon nach drei Tagen signifikant größer als unter Haloperidol ($p = 0,0018$) – Größere Reduktion der BPRS negative subscale nach Gabe von Ziprasidon i. m. im Vergleich zu Haloperidol (–1,15 versus –0,28)
Miceli et al. [47]; 2011	randomisiert	Ziprasidon i. m., Haloperidol i. m.	Ziprasidon i. m. (n = 31), Haloperidol i. m. (n = 27)	– Veränderung der QTc-Zeit zwischen Baseline und erster respektive zweiter Injektion (jeweils Tmax)	– Verlängerung der QTc-Zeit in beiden Therapiearmen (erste Injektion: Ziprasidon 4,6 msec; Haloperidol 6,0 msec; zweite Injektion: 12,8 msec versus 14,7 msec.) – kein Pat. hatte ein QTc-Intervall > 480 msec
Mautone et al. [48]; 2011	offene Studie	Ziprasidon (3 Tage i. m., dann oral)	n = 150	– Änderung PANSS, CGI-S, BARS, GAF und SAS zwischen Baseline Tag 3	– signifikanter Rückgang der PANSS unter Ziprasidon i. m. – NW bei 41,3 %. Psychiatrische NW (10 %), kardio-vaskuläre NW (8,7 %), darunter 2 % Verlängerung der QTc-Zeit, neurologische (7,3 %) und gastrointestinale NW (4 %)
Daniel et al. [49]; 2001	doppelblind, randomisiert	Ziprasidon i. m.	Ziprasidon i. m. 2 mg (n = 38), Ziprasidon i. m. 20 mg (n = 41)	– Änderung BARS, PANSS und CGI-S zwischen Baseline und nach 24 h	– Reduktion der BARS bereits nach 30 min unter Ziprasidon 20 mg i. m. größer als unter Ziprasidon 2 mg i. m. – nach 4 h und zum Endpunkt signifikante größere Reduktion der CGI-I und PANSS nach Gabe von Ziprasidon i. m. 20 mg – überwiegend moderat verlängerte QTc-Zeit, dabei in allen Fällen unter 475 msec

ACES: Agitation-Calmness Evaluation Scale; BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression of Illness Severity; EPMS: Extrapiramidalmotorische Symptome; HWZ: Halbwertszeit; i. m.: intramuskulär; inh.: inhalativ; NW: Nebenwirkungen; PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale; PANSS-EC: Positive And Negative Syndrome Scale – Excited Component; TdP: Torsades de Pointes.

Eine vergleichende Darstellung der Vor- und Nachteile der einzelnen Wirkstoffe ist in [Tab. 1](#) gegeben.

Wirksamkeit

In der Zusammenschau wird unter sämtlichen Wirkstoffen ein rasches Einsetzen der Wirkung gesehen. Loxapin ist mit seinem beschriebenen Wirkeintritt nach ca. 10 min an die erste Stelle zu setzen. Die Gabe von Aripiprazol i. m. und Ziprasidon i. m. ist im

Hinblick auf das Einsetzen der Wirkung, das bei etwa 20 – 30 min liegt, vergleichbar mit intramuskulär appliziertem Haloperidol. Benperidol i. v. wäre mit seinem Wirkeintritt innerhalb von 3 – 4 min an die Spitze zu setzen, ist jedoch unter Berücksichtigung der Rücknahme der Herstellerempfehlung für Haloperidol i. v. nicht zu empfehlen, da von einem Gruppeneffekt der Nebenwirkungen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse ausgegangen werden muss.

Aufgrund der notwendigen Compliance der Betroffenen unter der Gabe von Loxapin inhalativ ist die Behandlung Betroffener mit schwerster Anspannung, Erregung und Aggression limitiert. So ist die Zulassung auf Menschen mit leichter bis mittelgradiger Agitation beschränkt. Für eine schwere Agitation und Aggression stehen die Behandlungen mit Aripiprazol i. m., Ziprasidon i. m., Haloperidol i. m. und Benperidol i. m. zur Verfügung, wobei es Hinweise für eine geringere antipsychotische Wirkstärke für Ziprasidon im Vergleich zu anderen SGA in der Erhaltungstherapie gibt [51].

Verträglichkeit

Aripiprazol zeigt sich in den zitierten Studien im Nebenwirkungsprofil günstig, insgesamt kommt es nur selten zum Auftreten von EPMS, die häufigste unerwünschte Wirkung sind Kopfschmerzen. Bei Benperidol und Haloperidol kommt es, insbesondere im Vergleich zu SGA, häufig zum Auftreten von EPMS. Ziprasidon zeigt in der Zusammenschau deutlich weniger EPMS als Haloperidol oder Benperidol, die kardialen Nebenwirkungen werden hinsichtlich der i. m. Gabe etwa gleich bewertet, wobei bei Ziprasidon ausdrücklich ein EKG hinsichtlich der QT-Zeit vor dem Beginn der Therapie empfohlen wird. Bei Loxapin traten EPMS etwa gleich häufig auf wie bei den FGA und häufiger als bei den SGA. Kritisch zu diskutieren ist die bestehende Möglichkeit, Benperidol intravenös zu applizieren. Da ein dem Haloperidol strukturähnlicher Wirkstoff (Wirkstoffgruppe der Butyrophenone, ähnliches Rezeptorbindungsprofil), ist in den Augen der Autoren als Gruppeneffekt der Butyrophenone auch bei intravenöser Gabe durchaus das Auftreten maligner Reizleitungsstörungen zu erwarten, selbst wenn durch die FDA hier kein Warnhinweis ausgegeben wurde. Daher sollte der Einsatz von Benperidol i. v. nur unter kritischem Abwägen von Nutzen und Risiko erfolgen.

Übergang von der Akut- in die Erhaltungstherapie

Aufgrund einer allgemein besseren Verträglichkeit wird nach gängigen Leitlinien die Behandlung mittels SGA dem Gebrauch von FGA vorgezogen (z. B. DGPPN). Für die hier diskutierten Wirkstoffe bedeutet das, dass nach initialer Behandlung mittels Haloperidol, Benperidol und Loxapin eine Umstellung auf einen anderen Wirkstoff notwendig ist. Dieses gilt für Aripiprazol und Ziprasidon nicht. Dabei erscheint es günstig, wenn bei initialem Therapieansprechen kein Wechsel des Wirkstoffs beim Übergang in die Erhaltungstherapie vorgenommen werden muss. Dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass das Umstellen einer antipsychotischen Behandlung Risiken der Verschlechterung der psychotischen Störung und/oder Arzneimittelinteraktionen sowie ggf. auch potenzierte unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen mit sich bringt [52].

Arzneimittelkosten

Mit zunehmendem wirtschaftlichen Druck im Gesundheitswesen sind nicht zuletzt auch die Kosten einer Behandlung ihrem Nutzen kritisch gegenüberzustellen. Nachdem in vergleichenden Studien bzw. Metaanalysen keine Unterschiede zwischen verschiedenen FGA und SGA für mehrere Wirkstoffe im Hinblick auf die Wirksamkeit in der Akutbehandlung gezeigt werden konnten [53], ist der Einsatz von teureren Antipsychotika kritisch zu prüfen und zu hinterfragen.

Loxapin inhalativ verursacht zurzeit Kosten von ca. 99,50 € in der einmaligen Anwendung. Die einmalige Injektion von jeweils Aripiprazol i. m. 7,5 mg/ml kostet 16,91 €, Ziprasidon i. m. 20 mg/ml kostet ca. 39,40 €. Dem gegenüber stehen die Kosten von Benperidol 5 × 2 ml: 13,95 € und Haloperidol 5 × 1 ml: 13,79 € [54].

Abkürzungsverzeichnis

ACES	Agitation-Calmness Evaluation Scale
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI-I	Clinical Global Impression Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression of Illness Severity
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
EPMS	Extrapyramidalmotorische Symptome
FGA	First Generation Antipsychotics
GAF	Global Assessment of Functioning scale
NW	Nebenwirkungen
PANSS-EC	Positive And Negative Syndrom Scale – Excited Component
SAS	Simpson-Angus-Scale
SGA	Second Generation Antipsychotics

Take Home Message

Anspannung, Erregung und Aggression stellen ein häufiges Problem in der Behandlung psychiatrischer Patienten dar. Durch die Verfügbarkeit verschiedener parenteral applizierbarer Antipsychotika mit unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil besteht die Möglichkeit einer individualisierten Behandlung von Betroffenen mit Fokus auf Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die hier dargestellten Wirkstoffe zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit bei deutlich differentem Nebenwirkungsprofil. Daraus ergeben sich für einzelne Wirkstoffe Limitationen:

- ▶ Die vorteilhafte rasche Wirksamkeit von Benperidol i. v. geht dabei in den Augen der Autoren mit einem erhöhten Risiko kardialer Reizleitungsstörungen einher. Es ist so in der Akutsituation insbesondere auf Hinweise für kardiale Vorerkrankungen zu achten.
- ▶ Loxapin inhalativ zeichnet sich durch eine interessante Applikationsart aus, die von Patienten als weniger invasiv erlebt werden könnte. Limitierend sind die deutlich höheren Kosten im Vergleich zu den hier diskutierten Alternativen sowie die notwendige Compliance des Patienten bei der Applikation, sodass bei schweren Erregungszuständen der Einsatz nicht möglich ist.
- ▶ Die Verträglichkeit von Ziprasidon und Aripiprazol ist besser als die von Haloperidol und Benperidol, insbesondere im Hinblick auf EPMS.
- ▶ Vorteile bieten Aripiprazol und Ziprasidon, da diese nach der parenteralen Akutbehandlung oral als Erhaltungstherapie weiter gegeben werden können, während bei Benperidol, Loxapin und Haloperidol eine Umstellung erforderlich ist.
- ▶ Nicht zuletzt sei darauf hingewiesen, dass insbesondere deeskalierende Maßnahmen wie u. a. eine Reizabschirmung und eine verbale Deeskalation zur Beruhigung des Patienten führen können und so der Patient nicht selten auch von der Einnahme der Pharmakotherapie in oraler Gabe überzeugt werden kann.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2003; 327: 708–713
- 2 McAllister-Williams RH, Ferrier IN. Rapid tranquillisation: time for re-appraisal of options for parenteral therapy. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 485–489
- 3 Huf G, da Silva Freire Coutinho E et al. Current practices in managing acutely disturbed patients at three hospitals in Rio de Janeiro-Brazil: a prevalence study. *BMC Psychiatry* 2002; 2: 4
- 4 Fachinformation Aripiprazol intramuskulär (7,5 mg/ml Injektionslösung). Stand 04.2015
- 5 Leggio GM, Salomone S, Bucolo C et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *Eur J Pharmacol* 2013; 719: 25–33
- 6 Lee BJ, Lee SJ, Kim MK et al. Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013; 11: 60–66
- 7 Food and Drug Administration. Im Internet: www.fda.gov; Stand 2015
- 8 Davies MA, Sheffler DJ, Roth BL. Aripiprazole: A novel atypical anti-psychotic drug with a uniquely robust pharmacology. *CNS Drug Rev* 2004; 10: 317–336
- 9 Naber D, Lambert M. Aripiprazole: a new atypikal antipsychotic with a different pharmacological mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 1213–1219
- 10 Boulton DW, Kollia G, Mallikaarjun S et al. Pharmacokinetics and tolerability of intramuscular, oral and intravenous aripiprazole in healthy subjects and in patients with schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 475–485
- 11 Volavka J, Czobor P, Citome L et al. *J Clin Psychiatry*; 2005; 66: 1362–1366
- 12 Zimbhoff DL, Marcus RN, Manos G et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 171–176
- 13 Tran-Johnson TK, Sack DA, Marcus RN et al. Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 111–119
- 14 Andrezina R, Josiassen RC, Marcus RN et al. Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacology* 2006; 188: 281–292
- 15 AWMF. Leitlinie Schizophrenie; 2007
- 16 Daniel DG, Currier GW, Zimbhoff DL et al. Efficacy and safety of oral aripiprazole compared with haloperidol in patients transitioning from acute treatment with intramuscular formulations. *J Psychiatr Pract* 2007; 13: 170–177
- 17 Fachinformation Benperidol. Stand 04/2013
- 18 Seiler W, Wetzel H, Hillert A et al. Pharmacokinetics and bioavailability of benperidol in schizophrenic patients after intravenous and two different kinds of oral application. *Psychopharmacology* 1994; 116: 457–463
- 19 Garbow L. Comparative studies of Halothane anesthesia and neuroleptic analgesia in thoracic surgery. *Anaesthesist* 1964; 13: 220–225
- 20 Collard J. Benperidol and placebo: a double blind study in neuroses during ambulatory treatment. *Acta Neurol Belg* 1964; 64: 353–355
- 21 Fachinformation Haloperidol. Stand 09.2013
- 22 Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA et al. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? *J Hosp Med* 2010; 5: E8–E16
- 23 Granger B, Albu S. The haloperidol story. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17: 137–140
- 24 Dervaux A, Laqueille X. Tobacco and schizophrenia: therapeutic aspects. *Encephale* 2007; 33: 629–632
- 25 Calver L, Drinkwater V, Gupta R et al. Droperidol v. haloperidol for sedation of aggressive behaviour in acute mental health: randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* 2014; 13: 225
- 26 Suzuki H, Gen K, Takahashi Y. A naturalistic comparison study of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine, intramuscular haloperidol, and intramuscular levomepromazine in acute agitated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 83–88
- 27 Bosanac P, Hollander Y, Castle D. The comparative efficacy of intramuscular antipsychotics for the management of acute agitation. *Australas Psychiatry* 2013; 21: 554–562
- 28 Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11
- 29 Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA et al. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1869–1879
- 30 EMA assessment report; 2012, Im Internet: <http://www.ema.europa.eu>; Stand: 04.2015
- 31 Glazer WM. Does loxapine have “atypical” properties? Clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 42–46
- 32 Fachinformation Loxapin. Stand: 10.2014
- 33 Heel RC et al. Loxapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an antipsychotic agent. *Drugs* 1978; 15: 198–217
- 34 Tuason VB. A comparison of parenteral loxapine and haloperidol in hostile and aggressive acutely schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 126–129
- 35 Chakrabarti A et al. Loxapine for schizophrena. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001943
- 36 Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 51–58
- 37 Allen MH, Feifel D, Lesem MD et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1313–1321
- 38 Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord* 2012; 14: 31–40
- 39 Dolovich MB, Macintyre NR, Anderson PJ et al. Consensus statement: aerosols and delivery devices. *J Aerosol Med* 2000; 13: 291–300
- 40 Casas M. Smoking in affective psychosis: review about nicotine use in bipolar and schizoaffective disorders. *Adicciones* 2011; 23: 65–75
- 41 Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1189–1194
- 42 Fachinformation Ziprasidon. Stand: 01.2014
- 43 Citrome L. Using oral ziprasidone effectively: the food effect and dose-response. *Adv Ther* 2009; 26: 739–748
- 44 Jangro WC, Preval H, Southard R et al. Conventional intramuscular sedatives versus ziprasidone for severe agitation in adolescents: case-control study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009; 3: 9–14
- 45 Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone I.M. Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 933–841
- 46 Brook S, Walden J, Benattia I et al. Ziprasidone and haloperidol in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: comparison of intramuscular and oral formulations in a 6-week, randomized, blinded-assessment study. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 178: 514–523
- 47 Miceli JJ, Tensfeldt TG, Shiovitz T et al. Effects of high-dose ziprasidone and haloperidol on the QTc interval after intramuscular administration: a randomized, single-blind, parallel-group study in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Clin Ther* 2010; 32: 472–491
- 48 Mautone A, Scarone S. Transition from ziprasidone IM to oral formulation in agitated patients with acute exacerbation of schizophrenia: an open trial. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 173–178
- 49 Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR et al. Intramuscular (IM) ziprasidone 20mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology* 2001; 155: 128–134
- 50 Leucht S. Benperidol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2
- 51 Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; DOI: 10.1002/14651858
- 52 Benkert O. Wechsel des Antipsychotikums. In: Benkert O, Hippert H Hrsg Compendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Heidelberg: Springer Medizin; 2014: 347–349
- 53 Khanna P, Suo T, Komossa K et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: DOI: 10.1002/14651858.CD006569.pub5
- 54 Rote Liste. Im Internet: www.online.rote-liste.de; Stand: 06.2015

4. Diskussion

Seit dem Verfassen des Übersichtsartikels (Utzerath et al. 2015) wurden weitere Arbeiten und auch systematische Reviews zum Thema veröffentlicht. Aus diesem Grund wurde im Januar 2022 eine neue Recherche in pubmed zu der parenteralen Applikationsform der Medikamente Aripiprazol (i.m.), Benperidol (i.v.), Haloperidol (i.m.), Loxapin (inh.) und Ziprasion (i.m.) jeweils in Kombination mit dem Schlagwort „agitation“ durchgeführt. Diese ergab zwischen Erscheinen des Artikels und Januar 2022 folgende neue Suchergebnisse:

- Aripiprazol (i.m.) 5 neue Ergebnisse
- Benperidol (i.v.) keine neuen Ergebnisse
- Haloperidol (i.m.) 8 neue Ergebnisse
- Loxapin (inh.) 5 neue Ergebnisse
- Ziprasidon (i.m.) 5 neue Ergebnisse

Dabei ist festzuhalten, dass es Überschneidungen in den gefundenen Artikeln gibt, da sie sich alle mit der Akutmedikation bei Agitation befassen und teilweise die genannten Medikationen miteinander verglichen werden.

Im Folgenden möchte ich auf den aktuellen Wissensstand bezüglich des Einsatzes der oben genannten Medikationen in Akutsituationen eingehen und nachfolgend auf die möglichen neuen Erkenntnisse im Vergleich zum Stand im Jahr 2015 fokussieren. Die Studien werden in absteigender Evidenzklasse zum jeweiligen Medikament aufgeführt.

Aripiprazol i.m.

Paris und Mitarbeiter untersuchten im Jahr 2021 in einem systematischen Review und einer Netzwerk-Metaanalyse intramuskulär gegebene Antipsychotika bei akut agitierten Patienten mit Schizophrenie (Paris et al., 2021). Es wurden sowohl die SGAs untereinander sowie im Vergleich mit Haloperidol i.m. und mit Placebo i.m. beurteilt. Als erster Endpunkt wurde beurteilt, ob es innerhalb von 2h eine Reaktion auf das Medikament gab. Nachfolgend wurde die Reaktion innerhalb von 24h erfasst. Es wurden 10 Studien mit insgesamt 1964 Patienten inkludiert.

Gegenüber Placebo zeigten sich Ziprasidon i.m., Olanzapin i.m., Aripiprazol i.m. und Haloperidol i.m. hinsichtlich der Beruhigung innerhalb von 2h überlegen. Olanzapin i.m. zeigte

sich Aripiprazol i.m. in der Stärke der Beruhigung innerhalb von 2h überlegen. Innerhalb von 24h zeigten sich Aripiprazol i.m., Olanzapin i.m. und Haloperidol in der Beruhigung von Patienten gegenüber Placebo überlegen, zu Ziprasidon i.m. waren keine Daten erhältlich.

Ostinelli und Mitarbeiter legten im Jahr 2018 ein Cochrane Review in Bezug auf Einsatz von Aripiprazol i.m. bei psychosebedingter Aggression (Ostinelli, Jajawi, Spyridi, Sayal, & Jayaram, 2018) vor. Es wurden 3 randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 707 Patienten eingeschlossen. Zur Reduktion von Agitation und Aggression nach 30 Minuten wurden keine ausreichenden Daten gefunden. Nach 2h zeigte sich eine signifikante Besserung von Agitation, jedoch konnte dies nur in 2 RCTs (n = 382, RR 1.50, 95% CI 1.17- 1.92) nachgewiesen werden, was keine hohe Evidenz bedeute. Olanzapin war in einem RCT wirkungsvoller bei Aggression im Vergleich zu Aripiprazol (n = 80, RR 0.77, 95% CI 0.60 -0.99, low-quality evidence). Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Aripiprazol i.m. etwa die gleiche Wirksamkeit bezüglich Aggressionsreduktion besitzt wie Haloperidol, Olanzapin beiden Medikamenten jedoch überlegen sei. Die Datenlage wurde als nicht ausreichend für einen hohen Evidenzgrad gewertet.

Zun und Mitarbeiter verfassten im Jahr 2018 ein Review zum Wirkeintritt verschiedener parenteral verabreichter Antipsychotika. Hierzu wurde diagnosenübergreifend die Reduktion von akuter Agitation in der Notfallsituation - ohne eine Übersiedlung zu erreichen - beurteilt (Zun, 2018). Es wurden 21 einfach verblindete, randomisiert-kontrollierte Studien eingeschlossen. Ziprasidon i.m. und Olanzapin i.m. zeigten mit 15-30min den schnellsten Wirkeintritt, gefolgt von Haloperidol (30-60min). Der Wirkeintritt von Aripiprazol i.m. wurde bei 45-90min gemessen. Noch schnelleren Wirkeintritt bei anderen parenteralen Verabreichungsformen zeigten Loxapin inhalativ (10-20min) und Droperidol i.v. (5-10min).

In einer randomisierten doppelblinden Studie von Kittipeerachon und Chaichan aus dem Jahr 2016 (Kittipeerachon & Chaichan, 2016) wurden Olanzapin und Aripiprazol i.m. miteinander verglichen. Beide wurden hier in der Akutsituation bei 80 agitierten Patienten mit Schizophrenie eingesetzt. Die Patienten erhielten eine Dosis Aripiprazol i.m. oder Olanzapin i.m., gefolgt von der oralen Medikation. Es wurde die PANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component subscale) erhoben. Der Bereich der PANSS-EC der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 22-35. Die 40 Patienten mit Olanzapin i.m. zeigten eine deutlichere Besserung der PANSS-EC nach 2h, jedoch nicht nach 24h. Nach 24h waren beide PANSS-EC gesenkt, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikationen. Die Patienten mit Olanzapin i.m. zeigten mehr Somnolenz als die Patienten mit Aripiprazol i.m. Weitere nennenswerte Nebenwirkungen traten in keiner der

Gruppen auf. In der Zusammenschau werden beide Medikamente als wirkungsvoll bei akuter Agitation bei Schizophreniepatienten gesehen, wobei hervorgehoben wird, dass Olanzapin i.m. mehr Sedierung innerhalb der ersten Stunden bewirkte und auch aus diesem Grund innerhalb der ersten 2h zu etwas mehr Beruhigung führte.

In der PLACID Studie (San et al., 2018; einfach-verblindete Parallelgruppenstudie) aus dem Jahr 2018 wurde bei einer Gesamtpatientenzahl von 360 Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung bei akuter Agitation entweder Loxapin inhalativ oder Aripiprazol i.m. eingesetzt. Nachfolgend wurde von verblindeten Prüfern der CGI-I (clinical global impression) erhoben. Darüber hinaus wurden die Zeiträume bis zur weiteren Dosis des Initialmedikaments sowie der Zeitpunkt einer möglichen Hilfsmedikation erhoben. Außerdem wurde die Verträglichkeit erfasst. Das Hauptergebnis dieser Arbeit ist, dass Loxapin inhalativ signifikant schneller wirkt, als Aripiprazol intramuskulär.

Fazit:

In Ergänzung zu den im Artikel erwähnten Studienergebnissen (Utzerath et al. 2015) wird in den neueren Studien häufiger Olanzapin i.m. als Vergleichsmedikament herangezogen. Hier zeigte sich Aripiprazol i.m. als durchaus gleichwertig in der Reduktion von Agitation und Aggression, Olanzapin i.m. zeigte sich jedoch schneller im Erreichen der Sedierung der Patienten. Wie auch im Artikel beschrieben, kam eine weitere Studie zu dem Schluss, dass Aripiprazol i.m. und Haloperidol i.m. bei der Beherrschung von Akutsituationen als gleichwertig anzusehen sind, jedoch deutlich mehr EPMS unter Haloperidol i.m. zu erwarten sind. Im Wirkantritt zeigte sich Aripiprazol als hinter Haloperidol i.m. und deutlich hinter Ziprasidon i.m. liegend.

Haloperidol i.m.

Klein et al. untersuchten im Jahr 2019 in einer retrospektiven Übersichtsarbeit die intramuskuläre Verabreichung von Droperidol, Olanzapin und Haloperidol zur akuten Sedierung von agitierten und aggressiven Patienten im stationären Setting (Klein et al., 2019). Als erster Endpunkt wurde festgelegt, ob und wie viel zusätzliche sedierende Medikation die Patienten innerhalb der ersten Stunde erhalten hatten. Darüber hinaus wurde das Auftreten von Nebenwirkungen erfasst.

Es wurden die Akten von 15 918 Patienten analysiert, die über die Notaufnahme aufgenommen wurden. Der Einsatz von zusätzlicher sedierender Medikation war in der Droperidolgruppe bei 547/4947 Patienten notwendig (11%, 95% Konfidenzintervall [CI] 10-12%). In der Olanzapingruppe bei 988/8825 Patienten (11%, 95% CI 10-12%) und in der

Haloperidolgruppe bei 390/2146 (18%, 95% CI 17-20%). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Nebenwirkungen.

Zusammenfassend kommt die Studie zu dem Ergebnis, dass mit Olanzapin und Droperidol behandelte Patienten weniger zusätzliche sedierende Medikation innerhalb der ersten Stunde benötigten als Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden. Im Aufkommen von Nebenwirkungen wurde keine Unterschiede gesehen.

Im Jahr 2015 befasste sich die Arbeitsgruppe um Asadollahi mit der Effektivität des Einsatzes bei akuter Agitation von Valproinsäure i.v. im Vergleich zu Haloperidol i.m. (Asadollahi et al., 2015). Es wurden insgesamt 80 als Notfall vorgestellte akut agitierte Patienten diagnosesübergreifend in die randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie eingeschlossen, diese erhielten entweder 20mg/kg Valproinsäure i.v. oder 5mg Haloperidol i.m.. Die Agitation wurde vor der Applikation und 30min danach gemessen, es wurden folgende Skalen zur Messung eingesetzt: Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES), Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component subscale (PANSS-EC) und die Agitated Behavior Scale. Der mittlere ACES Score nach der Injektion betrug bei Valproinsäure 4.73, für die Haloperidolgruppe 5.45 ($P = 0.028$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Effektivität der Behandlung von Agitation zwischen den Gruppen. Sehr wohl gab es aber Unterschiede in der Verträglichkeit der beiden Präparate. In der Haloperidolgruppe zeigten sich bei einem höheren Prozentsatz der Patienten Übersedierungssymptome (36.2%, $P < 0.001$) sowie EPMS (8.7%, $P = 0.007$). In der Valproinsäuregruppe zeigten sich weniger Übersedierungssymptome (2.5%) und kein Patient mit EPMS. Insgesamt kommt die Studie zu dem Ergebnis, dass in psychiatrischen Notfallsituationen Valproinsäure i.v. genauso effektiv in der Behandlung von Agitation zu sehen ist wie Haloperidol i.m. und deutlich weniger Nebenwirkungen macht.

In einer randomisierten doppelblinden Studie von Lavania und Mitarbeitern wurde Levosulpirid i.m. mit Haloperidol i.m. bei Patienten mit akuter Psychose verglichen (Lavania, Praharaj, Bains, Sinha, & Kumar, 2016). 60 Patienten mit akuter Psychose wurden randomisiert entweder in die Haloperidolgruppe (10-20mg/d) oder die Levosulpiridgruppe (25-50mg/d) eingeteilt. Die Veränderungen des psychopathologischen Zustandes wurden mit den folgenden Skalen erfasst: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Overt Agitation Severity Scale (OASS), Overt Aggression Scale-Modified (OAS-M), Simpson Angus Scale (SAS) und Barnes Akathisia Rating Scale (BARS).

Haloperidol zeigte ein signifikant deutlicheres Absinken der Werte in der BPRS und in der OAS-M als Levosulpirid. Lorazepam wurde in der Haloperidolgruppe deutlich weniger

verabreicht als in der Levosulpiridgruppe ($P = 0.022$), wobei es in der Haloperidolgruppe zu mehr Auftreten von EPMS und Akathisie kam.

Insgesamt werteten die Autoren Haloperidol als effektiver in der Behandlung der psychotischen Symptome, der Aggression sowie der Agitation, sie zeigten jedoch auch auf, dass es in dieser Gruppe zu mehr Nebenwirkungen kam als bei Levosulpirid i.m..

Im Jahr 2018 untersuchten Heydari und Mitarbeiter den Einsatz von Haloperidol i.m. versus Ketamin i.m. im psychiatrischen Notfallsetting diagnosenübergreifend bei schwer agitierten Patienten (Heydari, Gholamian, Zamani, & Majidinejad, 2018). Es wurde eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie durchgeführt. Die insgesamt 90 Patienten erhielten entweder Haloperidol 5mg i.m. oder Ketamin i.m. 4mg/kg. Als erster Endpunkt wurde die Zeit bis zur ausreichenden Sedierung gemessen, darüber hinaus wurden die Notwendigkeit von zusätzlicher sedierender Medikation, Notwendigkeit einer Intubation, Zeitdauer des stationären Aufenthalts, die Zufriedenheit der behandelnden Ärzte mit der Behandlung und die Erfassung von Nebenwirkungen untersucht. In der Ketamingruppe zeigte sich die mittlere Zeit bis zur Sedierung als signifikant kürzer (7.73 ± 4.71 min) als in der Haloperidolgruppe (11.42 ± 7.20 min) ($p = 0.005$). Es gab keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen. Die behandelnden Ärzte zeigten sich jedoch deutlich zufriedener mit der durch Ketamin erreichten Aggressionskontrolle.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Ketamin eine Möglichkeit zur kurzzeitigen Behandlung von Agitation und Aggression bieten könnte (insbesondere im Hinblick auf die Effektivität der Sedierung und der erfassten Behandlerzufriedenheit), jedoch weiterführende Studien mit diesem Wirkstoff nötig seien.

Chan und Mitarbeiter untersuchten 2021 in einer randomisierten, doppelblinden Fall-Kontroll-Studie die Effektivität von intramuskulär eingesetztem Midazolam, Olanzapin oder Haloperidol hinsichtlich des Managements von akuter Agitation in Notfallsituationen (Chan et al., 2021). Es wurden Patienten mit akuter Agitation im Alter von 18-75 Jahren diagnoseübergreifend eingeschlossen. 56 Patienten erhielten Midazolam, 54 Patienten Olanzapin und 57 Patienten Haloperidol. Endpunkt war die Zeit bis zur adäquaten Sedierung, diese wurde in einer sechsstufigen validierten Skala erfasst. Die mittlere Zeit bis zur adäquaten Sedierung betrug bei Midazolam i.m. 8,5min, bei Olanzapin i.m. 11,5min und bei Haloperidol i.m. 23min. Nach 60min war der Sedierungsgrad der verschiedenen Gruppen etwa gleich (98%, 87% und 97%). Statistisch signifikante Unterschiede traten in der Zeit bis zur Sedierung mit Midazolam verglichen zu Olanzapin ($p = 0,03$) und Haloperidol ($p = 0,002$) auf. Nebenwirkungen waren in etwa gleichwertig den verschiedenen Armen vertreten, wobei es ausschließlich bei Haloperidol zu Dystonie ($n=1$) und Herzstillstand ($n=1$) kam. Zusammenfassend wird die Sedierung bei

Patienten mit undifferenzierter Agitation mit Midazolam schneller erreicht als mit Haloperidol oder Olanzapin. Die Autoren schlagen vor, dass Midazolam und Olanzapin bevorzugt gegenüber Haloperidol eingesetzt werden sollten; dies aufgrund der Schnelligkeit des Einsetzens der Sedierung und aufgrund des Nebenwirkungspotentials von Haloperidol.

Isenberg und Jacobs verglichen im Jahr 2015 in einer randomisierten Fall-Kontroll-Studie Haloperidol i.m. mit Midazolam i.m. in Bezug auf die Besserung von Agitation und Aggression (Isenberg & Jacobs, 2015). Die Agitation wurde diagnosenübergreifend anhand der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) gemessen. Diese wurde zusammen mit den Vitalparametern alle 5min während des Transports zur Notaufnahme im Krankenhaus gemessen. Es wurde die Zeit bis zu einem möglichen Erreichen von RASS +1 (erster Endpunkt) und bis zum Erreichen eines „ausgeglichenen mentalen Status“ (Englisch: „mean time for patients to return to baseline mental status“) (Endpunkt zwei) gemessen. Darüber hinaus wurden die Nebenwirkungen erfasst. Es wurden 5 Patienten in jede Gruppe eingeschlossen. In der Haloperidol Gruppe lag der Mittelwert zum Erreichen von RASS +1 bei 24.8min (95% CI, 8-49min) und bis zum Erreichen des zweiten Endpunktes 84min (95% CI, 0-202min). In der Midazolamgruppe im Mittel 13.5min (95% CI, 8-19min) und 105min (95% CI, 0-178min), ein Patient benötigte in dieser Gruppe eine zusätzliche Sedierung.

Zusammenfassend wurden Haloperidol i.m. und Midazolam i.m. als gleichwertig effektiv zur Besserung von Agitation und Aggression gewertet. Midazolam zeigte eine kürzere Zeit bis zum Erreichen der RASS < +1.

Dib und Mitarbeiter untersuchten 2021 in einer randomisierten Fall-Kontroll-Studie den intramuskulären Einsatz von Haloperidol plus Promethazin versus Haloperidol i.m. plus Promethazin i.m. plus Chlorpromazin i.m. hinsichtlich Sedierung in psychiatrischen Notfallsituationen (Dib et al., 2021).

Es wurden insgesamt 100 Patienten mit schwerem aggressivem Verhalten diagnoseübergreifend eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder die Dreifachkombination aus 100mg Chlorpromazin plus 5mg Haloperidol plus 25mg Promethazin intramuskulär oder die Zweifachkombination aus 5mg Halperidol i.m. plus 25mg Promethazin i.m.. Es zeigte sich kein Unterschied der beiden Gruppen nach 20min Beobachtungszeitraum (RR 0,84, CI 0,47-1,50). Die Arbeitsgruppe kam abschließend zu dem Ergebnis, dass keine der Kombinationen einen Vorteil gegenüber der Anderen (weder im Grad der Beruhigung, Schnelligkeit der Beruhigung, Einsatz von Zusatzmedikation oder Einsatz von Zwangsmaßnahmen) hatte und somit der zusätzliche Einsatz von Chlorpromazin keinen Zusatznutzen und nur das Risiko von Nebenwirkungen berge.

In einer verblindeten, randomisierten Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2021 verglichen Barbic und Mitarbeiter die Gabe von Ketamin i.m. versus einer Kombination aus Haloperidol und Midazolam i.m. (Barbic et al., 2021). Es wurden 80 Patienten mit schwerer psychomotorischer Agitation (gemessen mit der Richmond Agitation Scale, RASS) >3 diagnoseübergreifend eingeschlossen.

Es wurde die Schnelligkeit des Einsetzens der Wirkung, die Sedierung sowie die Nebenwirkungen erfasst. Patienten in der Ketamingruppe erhielten 5mg/kg i.m., in der Haloperidolgruppe erhielten die Patienten 5mg Haloperidol plus 5mg Midazolam i.m.. Erster Endpunkt war die Zeit bis zur adäquaten Sedierung (RASS < 1). Weitere Endpunkte waren die Notwendigkeit von zusätzlicher Akutmedikation und Nebenwirkungen.

Die mittlere Zeit von Haloperidol plus Midazolam bis zur adäquaten Sedierung betrug 14,4min, in der Ketamingruppe 5,8min. 5 Patienten im Ketaminarm (12,5%) und 2 Patienten im Haloperidolarm (5,0%) zeigten schwerwiegende Nebenwirkungen. Als Ergebnis wird die signifikant kürzere Zeit bis zur adäquaten Sedierung im Ketaminarm hervorgehoben.

Fazit:

Aufgrund der neuesten Recherche zu Haloperidol i.m. ergeben sich ähnliche Erkenntnisse, wie in der Übersichtsarbeit von 2015 (Utzerath et 2015). Auch die neueren Studien legen nahe, dass es bessere Mittel zur Behandlung von Agitation in Akutsituationen gibt, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten von EPMS. Hierbei ist natürlich zu beachten, dass hiermit auch die weitere Compliance des Patienten gefährdet ist, wenn er einmalig fulminante Nebenwirkungen erleiden musste. Midazolam zeigte sich als signifikant überlegen in der Behandlung von Agitation, Valproinsäure als gleichwertig. Ketamin zeigte eine deutlich schnellere Sedierung und eine Gleichwertigkeit in der Agitationskontrolle. Olanzapin und Droperidol waren hinsichtlich der Notwendigkeit der zusätzlichen sedierenden Medikation überlegen. Einzig im Vergleich zu Levosulprid zeigte sich die Haloperidolgruppe als überlegen in der Minderung von Agitation, jedoch zeigten sich auch hier mehr EPMS.

Loxapin inh.

Die Arbeitsgruppe um Zeller untersuchte in einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie den Einsatz von inhalativem Loxapin bei insgesamt 344 agitierten Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung (Zeller, Zun, Cassella, Spyker, & Yeung, 2017). Die Entwicklung der Agitation wurde mit der Positive and Negative Syndroms Scale - Excited Component (PANSS-EC) gemessen, ferner wurde der klinische Eindruck erfasst (hier wurde als ein Endpunkt die Reduktion der Agitation um 40% festgelegt). Beide Messungen wurden 2h nach Verabreichung vorgenommen.

Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Überlegenheit von Loxapin inhalativ gegenüber der Placebogabe. Alle Items der PANSS-EC der Verumgruppe lagen signifikant unter der Placebogruppe, auch der klinische Eindruck (minus 40% der Anfangsagitation) lag bei Loxapingabe signifikant unter der Placebogabe.

Die Studie kommt zu dem Schluss, dass Loxapin inhalativ ein gutes Mittel zur Behandlung von Agitation darstellt.

McDowell et al. verglichen im Jahr 2019 in einer naturalistischen Studie den Einsatz von Loxapin inhalativ mit Haloperidol i.m. und Ziprasidon i.m. in Notfallsituationen bei Patienten mit Schizophrenie und vorherrschender Agitation in einer retrospektiven Untersuchung (McDowell et al., 2019). Dabei wurden die Fallakten der Patienten analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, die mit Loxapin inh. behandelt worden waren, weniger zusätzliche sedierende Medikation (Benzodiazepine) benötigt hatten im Vergleich zu den Patienten der Vergleichsgruppen ($P < 0.01$, 35.2% vs 65.1%). Darüber hinaus waren zusätzliche Sicherungsmaßnahmen wie Fixierungen seltener in der Loxapingruppe ($P < 0.01$, 1.8% vs 19.8%). Insgesamt sehen die Autoren Loxapin inhalativ als eine sehr effiziente Methode, um Patienten in Akutsituationen zu behandeln.

In der von Ruch und Mitarbeitern 2021 veröffentlichten retrospektiven Fallstudie durch Aktenanalyse wurde die Effektivität von inhalativem Loxapin in der Beherrschung von Agitation und Aggression gegenüber „treatment as usual“ (TAU) mit oralen Antipsychotika analysiert (Ruch et al., 2021). 61 Patienten erhielten Loxapin inhalativ, und 29 Patienten erhielten TAU. Die Patienten wurden diagnoseübergreifend in die retrospektive Erfassung eingeschlossen. Die Patientengruppe mit inhalativem Loxapin zeigte eine deutlich schnellere Symptomreduktion (21min) (Rückgang in PANSS) als die TAU Patienten (121min). Insgesamt 89% der Loxapinpatienten zeigten eine Symptomreduktion, wohingegen bei TAU-Patienten eine Symptomreduktion nur bei 69% der Fälle eintrat. 10% der Loxapinpatienten zeigte keine Symptomreduktion und 1% eine Verschlechterung der Symptomatik. Bei den TAU-Patienten zeigten 14% keine Änderung der Symptomatik und 17% eine Verschlechterung. In der Zusammenschau kommt die Arbeitsgruppe zu der Einschätzung, dass Loxapin inhalativ eine sechsmal schnellere sowie sicherere Symptomreduktion bietet als orale Antipsychotika.

Im Jahr 2016 berichteten Roncero und Mitarbeiter eine Fallserie von 14 Patienten mit Doppeldiagnose (jeder Patient hatte eine oder mehrere dieser Diagnosen: Schizophrenie, drogeninduzierte Psychose, bipolare Störung, posttraumatische Belastungsstörung, Borderline oder antisoziale Persönlichkeitsstörung, Angststörung, Depression sowie gleichzeitig eine substanzgebundene Abhängigkeitserkrankung), bei denen der Einsatz von

Loxapin hinsichtlich der Behandlung von Agitation bewertet wurde (Roncero, Ros-Cucurull, Grau-López, Fadeuilhe, & Casas, 2016). Bei allen Patienten reichte eine einmalige Dosis von 9,1mg Loxapin inhalativ, um die Patienten zu beruhigen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Loxapin inhalativ ein gutes Medikament im Notfallsetting zur Behandlung von Agitation darstellt.

Ähnliche Ergebnisse ergab die Analyse einer Fallserie von Cester-Martínez und Mitarbeitern, welche ebenfalls 14 agitierte psychotische Patienten einschloss. Die Verbesserung der Agitation wurde mit der PANSS-EC und der CGI gemessen (Cester-Martínez, Cortés-Ramas, Borraz-Clares, & Pellicer-Gayarre, 2017). 12 von 14 Patienten zeigten eine signifikante Besserung der Agitation ($P < .001$).

Fazit:

Auch in den neueren Studien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Loxapin inh. ein gutes und sehr schnell wirksames Mittel zur Behandlung von Agitation ist. Im Vergleich zu Haloperidol i.m. und Ziprasidon i.m. brauchten mit Loxapin behandelte Patienten signifikant weniger zusätzliche sedierende Medikation und es kam weniger häufig zu Fixierungen.

Gleichzeitig ist die spezielle Applikationsform des Präparates zu bedenken, welche ein Mindestmaß an Compliance in einer Notfallsituation beim Patienten voraussetzt, was sich manchmal schwierig gestalten kann. Darüber hinaus ist Loxapin inh. nur für leichte bis mittelschwere Agitation zugelassen.

Ziprasidon i.m.

In einer Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2018 untersuchten Su und seine Arbeitsgruppe Ziprasidon, Haloperidol und Clonazepam intramuskulär in der Behandlung von akuter Agitation bei Patienten mit Schizophrenie (Su, Lu, Shi, & Xu, 2018). Es wurden insgesamt 15 Studien eingeschlossen, welche einen hohen Grad an Evidenz aufwiesen (gemessen nach Cochrane GRADE). 11 Studien befassten sich mit dem Vergleich von Ziprasidon und Haloperidol, 4 Studien mit dem Vergleich von Clonazepam und Haloperidol. Die Ergebnisse zeigten, dass Ziprasidon effektiver die Agitation und Aggression reduzierte als Haloperidol und Clonazepam. Folgende Effektgrößen (standardised mean difference (SMD)) zeigten sich in den drei Gruppen: Haloperidol: $SMD=2.278$, 95% CI 1.836 -2.719; Ziprasidon: $SMD=2.536$, 95% CI 2.082 - 2.990; und Clonazepam: $SMD=1.360$, 95% CI 0.127 -2.593.

Betrachtet man die Nebenwirkungen, zeigten Patienten mit Haloperidol und Ziprasidon weniger Zeichen einer Übersedierung. Es zeigten sich jedoch signifikant weniger EPMS bei Ziprasidon als bei Haloperidol.

Zusammenfassend kommt die Metaanalyse zu dem Schluss, dass Ziprasidon besser zur effektiven Therapie hinsichtlich Agitation bei schizophrenen Patienten geeignet ist als Haloperidol und Clonazepam. Ziprasidon zeigte zudem ein geringeres Spektrum an Nebenwirkungen.

Muir-Cochrane und Mitarbeiter beschäftigten sich im Jahre 2020 in einem systematischen Review mit der Effektivität der Behandlung von akuter Agitation und Aggression (Muir-Cochrane et al., 2020). Es wurden hierzu 21 RCTs (randomized controlled trials) herangezogen, welche insgesamt 3788 Patienten umfassten. Es wurde eine große Anzahl von Medikationen in Akutsituationen eingesetzt (Olanzapin, Haloperidol, Droperidol, Risperidon, Flunitrazepam, Midazolam, Promethazin, Ziprasidon, Valproinsäure oder Lorazepam), welche wahlweise intramuskulär, intravenös oder oral verabreicht wurden. Zwischen den Studien gab es keine Vergleichbarkeit bezüglich Auswahl des Medikaments, Dosierung, Methode der Verabreichung und Häufigkeit der Verabreichung. Auch die Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte waren uneinheitlich, so wurden insgesamt 31 verschiedene Endpunkte in den Studien genutzt. Am häufigsten wurden die Latenz bis zum Wirkeintritt (Zeit bis zur Beruhigung, Zeit bis zum Einschlafen) sowie Nebenwirkungen berichtet.. Weitere Endpunkte waren Verletzungen von Patienten und/ oder Personal und Dauer von Agitation und Aggression. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die vergleichenden Ergebnisse zur Behandlung von akuter Agitation und Aggression nicht eindeutig waren und dass sich kein Medikament als herausragend oder verschieden gezeigt hat, was aber vorrangig auf die geringe Vergleichbarkeit der Studien zurückgeführt wird.

In der 2018 veröffentlichten Literaturrecherche von Yeh Y. und Mitarbeitern wurde Ziprasidon intramuskulär mit verschiedenen Antipsychotika sowie Elektrokrampftherapie in ökonomischer Sicht verglichen (Yeh et al., 2018). Es wurde die Länge und die damit verbundenen Kosten des Krankenhausaufenthaltes sowie die Kosten der Medikation berücksichtigt. Alle Medikationen wurden bei akut verlaufender Schizophrenie eingesetzt, welche mit Agitation verbunden war. Ziprasidon i.m. zeigte mit 29 Tagen Krankenhausaufenthalt das niedrigste Ergebnis, gefolgt von Risperidon plus Benzodiazepin (33d), Olanzapin (32d) und mit Haloperidol (35d). Mit ebenfalls 29 Tagen Aufenthaltsdauer zeigte sich die EKT-Behandlung bezüglich der Aufenthaltsdauer als gleichwertig mit Ziprasidon i.m..

Verglichen mit den anderen Antipsychotika sowie mit der EKT waren bei Ziprasidon i.m. leicht höhere Medikationskosten zu verzeichnen als bei den anderen medikamentösen Therapieformen.

Zusammenfassend kommt die Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass aus ökonomischer Sicht, der Kostenunterschied der Medikationen durch den kürzeren Krankenhausaufenthalt ausgeglichen werde.

In der 2021 veröffentlichten randomisierten doppelblinden Studie von Martel und Mitarbeitern bei diagnoseübergreifend auftretender Agitation und Aggression in Notfallsituationen wurden Droperidol i.m. mit Ziprasidon i.m. und Lorazepam i.m. hinsichtlich ihrer Effektivität und Sicherheit in der Anwendung verglichen (Martel, Driver, Miner, Biro, & Cole, 2021). Die Patienten erhielten entweder 5mg Droperidol, 10mg Ziprasidon oder 2mg Lorazepam intramuskulär. Es wurde der Altered Mental Status Scale (AMSS) erfasst. Der primäre Endpunkt war die Anzahl/der Anteil von Patienten, die innerhalb von 15min einen AMSS von größer/gleich Null erreichten. Insgesamt 115 Patienten wurden eingeschlossen.

Bei der Droperidolgruppe zeigten 16 von 25 Patienten (64%) eine adäquate Sedierung innerhalb von 15min, in der Ziprasidongruppe waren es 7 von 28 Patienten (25%) und in der Lorazepamgruppe 11 von 31 Patienten (29%). Der paarweise Vergleich zeigte eine höhere Effektivität im Erreichen der Sedierung von Droperidol im Vergleich zu den anderen Medikamenten: 39% (95% CI = 3% zu 54%) mehr als Ziprasidon und 33% (95% CI = 8% zu 58%) mehr als Lorazepam. Zusammenfassend kommt die Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass Droperidol i.m. effektiver in der Behandlung von akuter Agitation und Aggression ist als Ziprasidon i.m. oder Lorazepam i.m..

Im Jahr 2018 befassten sich Klein et al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie mit dem intramuskulären Einsatz von Midazolam, Olanzapin, Ziprasidon und Haloperidol zur Besserung von Agitation im Setting von Akutaufnahmen (Klein et al., 2018). Welche Medikation initial und in den folgenden 3 Wochen gegeben wurde, war durch ein Protokoll bereits vorher festgelegt: Haloperidol 5 oder 10 mg, Ziprasidon 20 mg, Olanzapin 10 mg oder Midazolam 5 mg.

Es wurden 737 Patienten mit schwerer Agitation und Aggression diagnoseübergreifend in die Studie eingeschlossen.

Die Medikamente wurden mit der Altered Mental Status Scale (AMSS) untereinander verglichen. Als Endpunkt wurde die erreichte Sedierung innerhalb von 15min gewertet. Es wurden 5mg Midazolam, 20mg Olanzapin, 20mg Ziprasidon, Haloperidol 5mg oder 10mg i.m. verabreicht.

Nach 15min waren mit Midazolam mehr Patienten in einem sedierten Zustand (AMSS <1) im Vergleich zu Ziprasidon (Differenz 18%; 95% Konfidenzintervall (CI)6%-29%), Haloperidol 5mg (Differenz 30%; 95% CI 19%- 41%), Haloperidol 10 mg (Differenz 28%; 95% CI 17%-

39%), und Olanzapin (Differenz 9%; 95% CI -1%- 20%). Bei Olanzapin zeigte sich eine größere Patientenzahl als adäquat sediert im Vergleich mit Haloperidol 5 mg (Differenz 20%; 95% CI 10%- 31%), Haloperidol 10 mg (Differenz 18%; 95% CI 7% - 29%) und Ziprasidon (Differenz 8%; 95% CI -3%- 19%). Nebenwirkungen waren selten und zeigten sich gleichmäßig verteilt über die Gruppen.

Die Arbeitsgruppe kommt zu dem Schluss, dass Midazolam eine höhere Wirksamkeit in der Behandlung von Agitation in Akutsituationen zeigte als Haloperidol, Ziprasidon und Olanzapin, wobei Olanzapin eine etwas effektivere Sedierung zeigte als Haloperidol.

Fazit:

Gleichbleibend wie im vorangestellten Artikel (Utzerath et al, 2015) kommen die neueren Studien zu dem Schluss, dass Ziprasidon i.m. dem Haloperidol i.m. in der Behandlung akuter Agitation überlegen ist. Darüber hinaus werden unter Ziprasidon - wie zu erwarten - deutlich weniger EPMS beschrieben. Im Vergleich zu Midazolam zeigte sich Ziprasidon jedoch in der Beherrschung von Agitation unterlegen. Droperidol i.m. zeigte sich dem Ziprasidon i.m. in der Beherrschung von Agitation und Aggression überlegen; dies vor Allem in der Schnelligkeit des Erreichens einer adäquaten Sedierung. Aus krankenhausesökonomischer Sicht zeigte sich Ziprasidon den Vergleichsmedikamenten Haloperidol, Risperidon und Olanzapin überlegen, da es unter Ziprasidon die geringste Verweildauer gab und somit die teilweise höheren Arzneimittelkosten mehr als ausgeglichen wurden.

Abschließende Beurteilung:

Die Behandlung von Agitation und Aggression stehen in einigen psychiatrischen Notfallsituationen zunächst im Fokus. In diesen Situationen kommt eine orale Medikation häufig nicht in Frage. Die Abwägung, welches parenteral applizierbare Medikament zur möglichst sanft und schnell einsetzenden Sedierung des Patienten führen kann, sollte insbesondere unter Kenntnis der spezifischen Wirkweise der in Frage kommenden Medikamente und im Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen (in Zusammenhang mit der Konstitution des Patienten) geführt werden.

Aus diesem Grund ist ein genauer Blick auf die bisher vorliegenden Studien zur parenteralen Akutmedikation im Hinblick auf den Vergleich der Medikationen ein wichtiger Schritt, um im klinischen Alltag valide, wissenschaftlich gestützte Entscheidungen zu treffen.

In der Zusammenschau aller Wirkstoffe ist der Wirkeintritt bei Benperidol i.v. und Loxapin inh. am schnellsten, wobei Benperidol i.v. als Butyrophenon ähnlich dem Haloperidol i.v. einzuordnen ist und hier von kritischen kardialen Nebenwirkungen als Gruppeneffekt auszugehen ist. Loxapin ist als inhalativer Wirkstoff durch die Applikationsform begrenzt einsetzbar, da es eine gewisse Compliance beim Patienten voraussetzt. Loxapin inh. ist daher auch nur für leichte bis mittelschwere Agitation zugelassen. Der Wirkeintritt von Aripiprazol i.m., Haloperidol i.m. und Ziprasidon i.m. liegt in etwa gleichauf (zwischen 25 und 60min).

Bezüglich der Wirkstärke auf Agitation und Aggression zeigte sich Aripiprazol i.m. in vielen Studien gleichwertig mit Haloperidol i.m., wobei in den Aripiprazolgruppen deutlich weniger EPMS auftraten. Insgesamt kommt es bei Haloperidol und Benperidol deutlich häufiger zu EPMS als bei SGA.

Ziprasidon i.m. zeigte in einigen neueren Studien einen etwas schnelleren Wirkeintritt als Aripiprazol i.m. bei gleicher Verträglichkeit.

Ziprasidon und Aripiprazol bieten den Vorteil, dass diese Medikationen mit gleichem Wirkstoff in der Erhaltungstherapie fortgesetzt werden können, im Fall von Aripiprazol ist im Verlauf sogar die Verabreichung als Depotform möglich.

Natürlich stellen die genannten parenteralen Akutmedikationen eine ultima ratio im Umgang mit aggressiven und agitierten Patienten dar und sollten nur dann eingesetzt werden, wenn deeskalierende und um Compliance werbende Maßnahmen versagen und der Patient nicht von einer oralen Gabe überzeugt werden kann oder Abwarten keine mögliche Option aufgrund der akuten Gefährdungslage darstellt. Obwohl grundsätzlich bisher keine ausreichende Evidenz für einen Unterschied in der Wirksamkeit von parenteraler und oraler Gabe von Medikamenten bei akuter Erkrankung vorliegt, kann der etwas schnellere Wirkungseintritt bei parenteraler Gabe in manchen Fällen nach klinischer Erfahrung von Vorteil sein. Darüber hinaus können diese parenteralen Applikationsformen selbstverständlich auch in einer

freiwilligen Therapie eingesetzt werden und stellen zum Teil eine gute Form der schnellen Aufdosierung eines Wirkstoffes dar, welcher später in oraler Form weitergegeben werden kann.

Limitationen der Arbeit:

Vor Beginn der Recherche zum Artikel wurden die Schlagworte zur Suche in pubmed festgelegt. Hierbei wurde immer „Agitation und Aggression“ im Zusammenhang gesucht und die Begriffe nicht einzeln in Kombination mit den Medikamenten als Suchbegriffe eingegeben. Die Autorin entschied sich für die Kombination dieser Begriffe, da diese häufig in englischsprachigen Veröffentlichungen mit dem deutschen Begriff „psychomotorischer Erregungszustand“ gleichzusetzen waren. Außerdem ging es vorrangig um psychiatrische Notfallsituationen, bei denen diese Zustände häufig wechseln und meist auch untrennbar ineinander übergehen.

Eine neue Recherche zur genaueren Betrachtung der Begrifflichkeiten ergab in der AWMF-S3- Leitlinie zur Verhinderung von Zwang: Prävention und Therapie aggressiven Verhaltens bei Erwachsenen aus dem Jahr 2018 folgende vorgeschlagene Einteilungsgrade:

Ruhe < Ängstlichkeit < Agitation < Aggression < Gewalt.

Hier wurde jedoch auch angeführt, dass es im Englischen eine Unterscheidung zwischen „aggression“ (böswilliges Verhalten/ Drohen) und „violence“ (Gewalt) gäbe, die im Deutschen eher so nicht vorgenommen werde.

Es könnte also somit zu möglicherweise eine noch differenziertere Aussage in der Bewertung der Medikationen gemacht werden, wenn man die Begriffe Agitation und Aggression voneinander trennt und dann im Zusammenhang mit den Medikationen nach Veröffentlichungen sucht.

Als weitere Limitation im veröffentlichten Artikel von 2015, der dieser Dissertation zugrunde liegt ist zu nennen, dass im beschreibenden Text zu den einzelnen Medikationen nur exemplarisch auf einige ausgewählte Publikationen eingegangen wird. Es wurde nur von der „Auswahl durch die Autoren“ gesprochen, jedoch nicht erwähnt, woraus diese Auswahl begründet war.

Die damalige Auswahl stützte sich auf folgende Kriterien:

Evidenzklassen der Studien, entweder (und/ oder)

- **Metaanalysen**
- **Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien**
- **Studien mit einer hohen Fallzahl**
- Sollte (wie z.B. bei Ziprasidon) eine Studie zitiert werden, die den obigen Kriterien nicht entsprach, wurde ausdrücklich darauf hingewiesen
- „**klinischer Blick**“ der AutorInnen aufgrund langjähriger Praxiserfahrung

Gleichzeitig wurden in die im Artikel eingebetteten Tabellen sowie natürlich in die Beurteilung/ Bewertung der einzelnen Medikationen alle erfassten Studien aufgenommen/ einbezogen.

In der nachfolgenden Recherche zur Dissertation und nochmaligen damit verbundenen Literaturrecherche wurden die Schlagworte nicht geändert (damit Vergleichbarkeit bestehen blieb), im beschreibenden Text diesmal jedoch alle erfassten Veröffentlichungen in absteigender Evidenzklasse beschrieben.

5. Literaturverzeichnis

- Allen, M. H., Feifel, D., Lesem, M. D., Zimbroff, D. L., Ross, R., Munzar, P., Cassella, J. V. (2011). Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 72(10), 1313-1321. doi:10.4088/JCP.10m06011yel
- Andrezina, R., Josiassen, R. C., Marcus, R. N., Oren, D. A., Manos, G., Stock, E., Iwamoto, T. (2006). Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)*, 188(3), 281-292. doi:10.1007/s00213-006-0541-x
- Asadollahi, S., Heidari, K., Hatamabadi, H., Vafaei, R., Yunesian, S., Azadbakht, A., & Mirmohseni, L. (2015). Efficacy and safety of valproic acid versus haloperidol in patients with acute agitation: results of a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 30(3), 142-150. doi:10.1097/yic.0000000000000064
- Barbic, D., Andolfatto, G., Grunau, B., Scheuermeyer, F. X., Macewan, B., Qian, H., Honer, W. G. (2021). Rapid Agitation Control With Ketamine in the Emergency Department: A Blinded, Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med*, 78(6), 788-795. doi:10.1016/j.annemergmed.2021.05.023
- Benkert, O. (2015). Antipsychotika. In O. Benkert & H. Hippus (Eds.), *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (pp. 257-461). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Benperidol, F. (2015). Fachinformation 04.2015
- Bosanac, P., Hollander, Y., & Castle, D. (2013). The comparative efficacy of intramuscular antipsychotics for the management of acute agitation. *Australas Psychiatry*, 21(6), 554-562. doi:10.1177/1039856213499620
- Boulton, D. W., Kollia, G., Mallikaarjun, S., Komoroski, B., Sharma, A., Kovalick, L. J., & Reeves, R. A. (2008). Pharmacokinetics and tolerability of intramuscular, oral and intravenous aripiprazole in healthy subjects and in patients with schizophrenia. *Clin Pharmacokinet*, 47(7), 475-485. doi:10.2165/00003088-200847070-00004
- Brook, S., Lucey, J. V., & Gunn, K. P. (2000). Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone I.M. Study Group. *J Clin Psychiatry*, 61(12), 933-941. doi:10.4088/jcp.v61n1208
- Brook, S., Walden, J., Benattia, I., Siu, C. O., & Romano, S. J. (2005). Ziprasidone and haloperidol in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: comparison of intramuscular and oral formulations in a 6-week, randomized, blinded-assessment study. *Psychopharmacology (Berl)*, 178(4), 514-523. doi:10.1007/s00213-004-2082-5
- Calver, L., Drinkwater, V., Gupta, R., Page, C. B., & Isbister, G. K. (2015). Droperidol v. haloperidol for sedation of aggressive behaviour in acute mental health: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 206(3), 223-228. doi:10.1192/bjp.bp.114.150227
- Cester-Martínez, A., Cortés-Ramas, J. A., Borraz-Clares, D., & Pellicer-Gayarre, M. (2017). [New medical approach to out-of-hospital treatment of psychomotor agitation in psychiatric patients: a report of 14 cases]. *Emergencias*, 29(3), 182-184.
- Chan, E. W., Lao, K. S. J., Lam, L., Tsui, S. H., Lui, C. T., Wong, C. P., Wong, I. C. K. (2021). Intramuscular midazolam, olanzapine, or haloperidol for the management of acute agitation: A multi-centre, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*, 32, 100751. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100751
- Citrome, L. (2009). Using oral ziprasidone effectively: the food effect and dose-response. *Adv Ther*, 26(8), 739-748. doi:10.1007/s12325-009-0055-0
- Collard, J., & Lecoq, R. (1964). Benperidol and Placebo: a double blind study in neuroses during ambulatory treatment. *Acta Neurol Psychiatr Belg*, 64, 353-355.
- Daniel, D. G., Currier, G. W., Zimbroff, D. L., Allen, M. H., Oren, D., Manos, G., Crandall, D. T. (2007). Efficacy and safety of oral aripiprazole compared with haloperidol in patients transitioning from acute treatment with intramuscular formulations. *J Psychiatr Pract*, 13(3), 170-177. doi:10.1097/01.pra.0000271658.86845.81

- Daniel, D. G., Potkin, S. G., Reeves, K. R., Swift, R. H., & Harrigan, E. P. (2001). Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 155(2), 128-134. doi:10.1007/s002130000658
- Davies, M. A., Sheffler, D. J., & Roth, B. L. (2004). Aripiprazole: a novel atypical antipsychotic drug with a uniquely robust pharmacology. *CNS drug reviews*, 10(4), 317-336. doi:10.1111/j.1527-3458.2004.tb00030.x
- Dib, J. E., Yaacoub, H. E., Ikdais, W. H., Atallah, E., Merheb, T. J., Ajaltouni, J., Adams, C. E. (2021). Rapid tranquillisation in a psychiatric emergency hospital in Lebanon: TREC-Lebanon - a pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol and promethazine v. intramuscular haloperidol, promethazine and chlorpromazine. *Psychol Med*, 1-9. doi:10.1017/s0033291720004869
- Dolovich, M. B., Macintyre, N. R., Anderson, P. J., Camargo, C. A., Chew, N., Cole, C. H., Smaldone, G. C. (2000). Consensus statement: aerosols and delivery devices. *J Aerosol Med*, 13(3), 291-300. doi:10.1089/jam.2000.13.291
- Fachinformation Aripiprazol intramusulär (2015). Stand 04.2015.
- Glazer, W. M. (1999). Does loxapine have "atypical" properties? Clinical evidence. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 10, 42-46.
- Goff, D. C., Henderson, D. C., & Amico, E. (1992). Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry*, 149(9), 1189-1194. doi:10.1176/ajp.149.9.1189
- Grabow, L., & Allemand, H. L. (1964). Comparative studies of halothane anesthesia and neuroleptic analgesia in thoracic surgery. *Anaesthetist*, 13, 220-225.
- Granger, B., & Albu, S. (2005). The haloperidol story. *Ann Clin Psychiatry*, 17(3), 137-140. doi:10.1080/10401230591002048
- Group, T. C. (2003). Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ*, 327, 708-713.
- Haloperidol: Fachinformation, www.rote-liste.de
- Heel, R. C., Brogden, R. N., Speight, T. M., & Avery, G. S. (1978). Loxapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an antipsychotic agent. *Drugs*, 15(3), 198-217. doi:10.2165/00003495-197815030-00002
- Heydari, F., Gholamian, A., Zamani, M., & Majidinejad, S. (2018). Effect of Intramuscular Ketamine versus Haloperidol on Short-Term Control of Severe Agitated Patients in Emergency Department; A Randomized Clinical Trial. *Bull Emerg Trauma*, 6(4), 292-299. doi:10.29252/beat-060404
- Huf, G., da Silva Freire Coutinho, E., Fagundes, H. M., Jr., Oliveira, E. S., Lopez, J. R. R. A., Gewandszajder, M., Adams, C. E. (2002). Current practices in managing acutely disturbed patients at three hospitals in Rio de Janeiro-Brazil: a prevalence study. *BMC psychiatry*, 2, 4-4. doi:10.1186/1471-244x-2-4
- Isenberg, D. L., & Jacobs, D. (2015). Prehospital Agitation and Sedation Trial (PhAST): A Randomized Control Trial of Intramuscular Haloperidol versus Intramuscular Midazolam for the Sedation of the Agitated or Violent Patient in the Prehospital Environment. *Prehosp Disaster Med*, 30(5), 491-495. doi:10.1017/s1049023x15004999
- Jangro, W. C., Preval, H., Southard, R., Klotz, S. G., & Francis, A. (2009). Conventional intramuscular sedatives versus ziprasidone for severe agitation in adolescents: case-control study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 3(1), 9. doi:10.1186/1753-2000-3-9
- Khanna, P., Suo, T., Komossa, K., Ma, H., Rummel-Kluge, C., El-Sayeh, H. G., Xia, J. (2014). Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(1), Cd006569. doi:10.1002/14651858.CD006569.pub5
- Kittipeerachon, M., & Chaichan, W. (2016). Intramuscular olanzapine versus intramuscular aripiprazole for the treatment of agitation in patients with schizophrenia: A pragmatic double-blind randomized trial. *Schizophr Res*, 176(2-3), 231-238. doi:10.1016/j.schres.2016.07.017

- Klein, L. R., Driver, B. E., Horton, G., Scharber, S., Martel, M. L., & Cole, J. B. (2019). Rescue Sedation When Treating Acute Agitation in the Emergency Department With Intramuscular Antipsychotics. *J Emerg Med*, *56*(5), 484-490. doi:10.1016/j.jemermed.2018.12.036
- Klein, L. R., Driver, B. E., Miner, J. R., Martel, M. L., Hessel, M., Collins, J. D., Cole, J. B. (2018). Intramuscular Midazolam, Olanzapine, Ziprasidone, or Haloperidol for Treating Acute Agitation in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*, *72*(4), 374-385. doi:10.1016/j.annemergmed.2018.04.027
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schwarz, S., Bhoopathi, P. S., Kissling, W., & Leucht, S. (2009). Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd006627. doi:10.1002/14651858.CD006627.pub2
- Kwentus, J., Riesenber, R. A., Marandi, M., Manning, R. A., Allen, M. H., Fishman, R. S., Cassella, J. V. (2012). Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord*, *14*(1), 31-40. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00975.x
- Lavania, S., Praharaj, S. K., Bains, H. S., Sinha, V., & Kumar, A. (2016). Efficacy and Safety of Levosulpiride Versus Haloperidol Injection in Patients With Acute Psychosis: A Randomized Double-Blind Study. *Clin Neuropharmacol*, *39*(4), 197-200. doi:10.1097/wnf.0000000000000161
- Lee, B. J., Lee, S. J., Kim, M. K., Lee, J. G., Park, S. W., Kim, G. M., & Kim, Y. H. (2013). Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, *11*(2), 60-66. doi:10.9758/cpn.2013.11.2.60
- Leggio, G. M., Camillieri, G., Platania, C. B. M., Castorina, A., Marrazzo, G., Torrisi, S. A., . . . Salomone, S. (2014). Dopamine D3 receptor is necessary for ethanol consumption: an approach with buspirone. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *39*(8), 2017-2028. doi:10.1038/npp.2014.51
- Lesem, M. D., Tran-Johnson, T. K., Riesenber, R. A., Feifel, D., Allen, M. H., Fishman, R., Cassella, J. V. (2011). Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry*, *198*(1), 51-58. doi:10.1192/bjp.bp.110.081513
- López-Ortiz, C., Roncero, C., Miquel, L., & Casas, M. (2011). [Smoking in affective psychosis: review about nicotine use in bipolar and schizoaffective disorders]. *Adicciones*, *23*(1), 65-75.
- Loxapin, Fachinformation, www.rote-liste.de
- Martel, M. L., Driver, B. E., Miner, J. R., Biros, M. H., & Cole, J. B. (2021). Randomized Double-blind Trial of Intramuscular Droperidol, Ziprasidone, and Lorazepam for Acute Undifferentiated Agitation in the Emergency Department. *Acad Emerg Med*, *28*(4), 421-434. doi:10.1111/acem.14124
- Mautone, A., & Scarone, S. (2011). Transition from ziprasidone im to oral formulation in agitated patients with acute exacerbation of schizophrenia: an open trial. *Pharmacopsychiatry*, *44*(5), 173-178. doi:10.1055/s-0031-1280794
- McAllister-Williams, R. H., & Ferrier, I. N. (2002). Rapid tranquillisation: time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br J Psychiatry*, *180*, 485-489. doi:10.1192/bjp.180.6.485
- McDowell, M., Nitti, K., Kulstad, E., Cirone, M., Shah, R., Rochford, D., Hesse, K. (2019). Clinical Outcomes in Patients Taking Inhaled Loxapine, Haloperidol, or Ziprasidone in the Emergency Department. *Clin Neuropharmacol*, *42*(2), 23-26. doi:10.1097/wnf.0000000000000325
- Meyer-Massetti, C., Cheng, C. M., Sharpe, B. A., Meier, C. R., & Guglielmo, B. J. (2010). The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? *J Hosp Med*, *5*(4), E8-16. doi:10.1002/jhm.691
- Miceli, J. J., Tensfeldt, T. G., Shiovitz, T., Anziano, R. J., O'Gorman, C., & Harrigan, R. H. (2010). Effects of high-dose ziprasidone and haloperidol on the QTc interval after

- intramuscular administration: a randomized, single-blind, parallel-group study in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Clin Ther*, 32(3), 472-491. doi:10.1016/j.clinthera.2010.03.003
- Muir-Cochrane, E., Oster, C., Gerace, A., Dawson, S., Damarell, R., & Grimmer, K. (2020). The effectiveness of chemical restraint in managing acute agitation and aggression: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Ment Health Nurs*, 29(2), 110-126. doi:10.1111/inm.12654
- Naber, D., & Lambert, M. (2004). Aripiprazole: a new atypical antipsychotic with a different pharmacological mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(8), 1213-1219. doi:10.1016/j.pnpbp.2004.06.020
- Ostinelli, E. G., Jajawi, S., Spyridi, S., Sayal, K., & Jayaram, M. B. (2018). Aripiprazole (intramuscular) for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), Cd008074. doi:10.1002/14651858.CD008074.pub2
- Paris, G., Bighelli, I., Deste, G., Siafis, S., Schneider-Thoma, J., Zhu, Y., Leucht, S. (2021). Short-acting intramuscular second-generation antipsychotic drugs for acutely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Res*, 229, 3-11. doi:10.1016/j.schres.2021.01.021
- Powney, M. J., Adams, C. E., & Jones, H. (2012). Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*, 11, Cd009377. doi:10.1002/14651858.CD009377.pub2
- Roncero, C., Ros-Cucurull, E., Grau-López, L., Fadeuilhe, C., & Casas, M. (2016). Effectiveness of Inhaled Loxapine in Dual-Diagnosis Patients: A Case Series. *Clin Neuropharmacol*, 39(4), 206-209. doi:10.1097/wnf.0000000000000153
- Ruch, T., Nuss, S., Yeruva, R. R., Gao, Y., Tegin, G., Terrell, C., & El-Mallakh, R. S. (2021). Inhaled loxapine for acute agitation in a psychiatric emergency service. *Ann Clin Psychiatry*, 33(3), 162-167. doi:10.12788/acp.0032
- San, L., Estrada, G., Oudovenko, N., Montañés, F., Dobrovolskaya, N., Bukhanovskaya, O., Vieta, E. (2018). PLACID study: A randomized trial comparing the efficacy and safety of inhaled loxapine versus intramuscular aripiprazole in acutely agitated patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 28(6), 710-718. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.03.010
- Satterthwaite, T. D., Wolf, D. H., Rosenheck, R. A., Gur, R. E., & Caroff, S. N. (2008). A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry*, 69(12), 1869-1879. doi:10.4088/jcp.v69n1204
- Seiler, W., Wetzel, H., Hillert, A., Schöllnhammer, G., Langer, M., Barlage, U., & Hiemke, C. (1994). Pharmacokinetics and bioavailability of benperidol in schizophrenic patients after intravenous and two different kinds of oral application. *Psychopharmacology (Berl)*, 116(4), 457-463. doi:10.1007/bf02247478
- Su, L., Lu, Z., Shi, S., & Xu, Y. (2018). Ziprasidone, haloperidol and clonazepam intramuscular administration in the treatment of agitation symptoms in Chinese patients with schizophrenia: A network meta-analysis. *Gen Psychiatr*, 31(2), e000016. doi:10.1136/gpsych-2018-000016
- Suzuki, H., Gen, K., & Takahashi, Y. (2014). A naturalistic comparison study of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine, intramuscular haloperidol, and intramuscular levomepromazine in acute agitated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, 29(1), 83-88. doi:10.1002/hup.2376
- Tran-Johnson, T. K., Sack, D. A., Marcus, R. N., Auby, P., McQuade, R. D., & Oren, D. A. (2007). Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 68(1), 111-119. doi:10.4088/jcp.v68n0115
- Tuason, V. B. (1986). A comparison of parenteral loxapine and haloperidol in hostile and aggressive acutely schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*, 47(3), 126-129.

- Utzerath, G., Reske, D., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2015). [Parenteral Antipsychotics in the Treatment of Agitation and Aggression]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 83(12), 665-675. doi:10.1055/s-0041-109986
- Volavka, J., Czobor, P., Citrome, L., McQuade, R. D., Carson, W. H., Kostic, D., Marcus, R. (2005). Efficacy of aripiprazole against hostility in schizophrenia and schizoaffective disorder: data from 5 double-blind studies. *J Clin Psychiatry*, 66(11), 1362-1366. doi:10.4088/jcp.v66n1103
- Yeh, Y. C., Yu, X., Zhang, C., Hao, W., Du, F., Liu, D., Gao, X. (2018). Literature review and economic evaluation of oral and intramuscular ziprasidone treatment among patients with schizophrenia in China. *Gen Psychiatr*, 31(3), e100016. doi:10.1136/gpsych-2018-100016
- Zeller, S., Zun, L., Cassella, J. V., Spyker, D. A., & Yeung, P. P. (2017). Response to inhaled loxapine in patients with schizophrenia or bipolar I disorder: PANSS-EC responder analyses. *BJPsych Open*, 3(6), 285-290. doi:10.1192/bjpo.bp.117.005363
- Zimbhoff, D. L., Marcus, R. N., Manos, G., Stock, E., McQuade, R. D., Auby, P., & Oren, D. A. (2007). Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*, 27(2), 171-176. doi:10.1097/JCP.0b13e318033bd5e
- Ziprasidon: Fachinformation, www.rote-liste.de
- Zun, L. S. (2018). Evidence-Based Review of Pharmacotherapy for Acute Agitation. Part 1: Onset of Efficacy. *J Emerg Med*, 54(3), 364-374. doi:10.1016/j.jemermed.2017.10.011