

Neuere Antipsychotika

Unterschiede im Nebenwirkungsprofil bei Frauen und Männern

Zahlreiche Untersuchungen brachten das Nebenwirkungsprofil neuerer Antipsychotika (AP) immer mehr in den Blickpunkt des klinisch tätigen Arztes. Inzwischen wurden für die neueren AP eine Reihe von Nebenwirkungen (NW) beschrieben, die deren Einsatz einschränken können. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen wird zunehmend zum individuellen Auswahlkriterium. Nur wenig Aufmerksamkeit wurde bisher geschlechtsspezifischen Unterschieden gewidmet.

In diesem Übersichtsartikel werden die veröffentlichten Daten über geschlechtsspezifische Unterschiede von Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon diskutiert.

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Variablen spielen eine entscheidende Rolle für die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln. Bereits die Resorption von Arzneimitteln unterscheidet sich bei Frauen und Männern. Frauen haben eine geringere Magensäureproduktion, eine niedrigere Magendurchblutung und eine verlängerte Magenentleerungszeit [19, 70]. Konsekutiv ist eine verzögerte Resorption mit verspäteten und erniedrigten Maximalkonzentrationen (T_{max} und C_{max}) von Medikamenten möglich. Aufgrund des im Schnitt 10–15% höheren Fettanteils ist das Verteilungsvolumen für lipophile Substanzen bei Frauen vergrößert [9, 78]. Allein schon die Größen- und Gewichtsunterschiede zwischen

Frauen und Männern haben einen wesentlichen Anteil am unterschiedlichen Verteilungsvolumen. So zeigten sich bei Plasmaspiegelstudien von AP immer wieder höhere Plasmaspiegel bei Frauen, die erst nach entsprechender mathematischer Gewichtsadjustierung der gemessenen Plasmawerte einen statistischen Vergleich möglich machten [1]. Auch eine erhöhte zerebrale Durchblutung, wie sie bei Frauen gefunden wird, könnte eine im Verhältnis zu Männern vermehrte zerebrale Umverteilung von psychotropen Substanzen bewirken und diesen Effekt noch verstärken [29, 72].

Höhere Plasmaspiegel bei Frauen auch nach Gewichtskorrektur sind bisher nur für Clozapin und Olanzapin nachgewiesen [24, 36, 53, 85]. Verantwortlich hierfür sind unterschiedliche Metabolisierungsraten der einzelnen Zytochromenzyme der Leber. Das Zytochrom-P450-System (CYP) ist einer der wesentlichsten Metabolisierungsschritte beim oxidativen Abbau von Psychopharmaka. CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 spielen dabei für den Abbau von atypischen Antipsychotika die größte Rolle [71]. So ist für CYP1A2 eine geringere Aktivität bei Frauen im Vergleich zu Männern nachgewiesen und erklärt auch die höheren Plasmaspiegel für Clozapin und Olanzapin. Weiters sind niedrigere Metabolisierungsraten für CYP2C19, CYP2E1 und Phase-II-Enzyme wie die Glukoronyltransferase bei Frauen bekannt. Eine höhere Enzymaktivität bei Frauen wurde für CYP3A4 und CYP2D6 gefunden, insbesondere bei schwangeren und prämenopausalen Frauen (für einen Über-

blick siehe **Tab. 1**) [35, 57, 68, 79, 81]. Dies spricht für einen direkten hormonellen Einfluss auf die Enzymexpression und könnte auch für die hormonelle Kontrazeption gelten. Ein Nachweis differierender Plasmaspiegel ist aber aufgrund der hohen intraindividuellen Enzymaktivitätsunterschiede grundsätzlich schwierig. Für Risperidon, Ziprasidon, Quetiapin und Aripiprazol konnte daher auch bisher kein direkter Einfluss des Geschlechts auf den Plasmaspiegel nachgewiesen werden [1, 38, 87].

Frauen haben im Durchschnitt eine ca. 10% geringere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bezogen auf die Körperoberfläche im Vergleich zu Männern [90]. Bei Medikamenten, die nicht durch aktive tubuläre Sekretion oder Rückresorption beeinflusst ausgeschieden werden, ist die GFR weiters direkt proportional dem Körpergewicht und daher zusätzlich bei Männern meist höher als bei Frauen. Geschlechtsunterschiede bei der renalen Ausscheidung hängen daher hauptsächlich von Gewichtsunterschieden zwischen Männern und Frauen ab [9, 57]. Für AP, wie Amisulprid, Risperidon oder Quetiapin die primär über die Nieren ausgeschieden werden, könnte dieser Effekt durchaus eine Rolle spielen. In eigenen Untersuchungen wurden auch entsprechend höhere Plasmaspiegel bei Frauen sowohl für Risperidon [1] als auch für Quetiapin [2] gefunden, die aber nach Gewichtskorrektur nicht mehr signifikant blieben.

Tab. 1 Geschlechtsunterschiede des Cytochrom-P450-Systems

| Phase I | |
|---|-----|
| CYP 3A4 | F>M |
| CYP 2D6 | F≥M |
| CYP 2C19 | F<M |
| CYP 1A2 | F<M |
| Phase II | |
| Konjugation | F<M |
| CYP Zytochrom-P450-System, F Frauen, M Männer. | |

Menstruationszyklus, orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie

Diskutiert wird eine Zunahme des Gesamtkörperwassers und eine Reduktion der renalen Clearance durch hormonelle Schwankungen während des Menstruationszyklus [44]. Manche Autoren sehen in den monatlich schwankenden Östrogen- und Gestagenspiegeln von Frauen eine der Hauptursachen für Unterschiede im Ansprechen auf Pharmaka [22, 32, 43, 44]. In mehreren Studien konnte auch ein antidopaminerges Effekt von Östrogenen gezeigt werden [33, 34, 76]. Inwieweit sich schwankende Östrogenspiegel auf die Wirksamkeit beziehungsweise Nebenwirkungen von Antipsychotika auswirken, bleibt jedoch aufgrund der fehlenden Daten spekulativ. Die meisten oralen Kontrazeptiva enthalten eine Kombination von Östrogenen und Gestagenen. Gut dokumentiert ist ihr hemmender Einfluss auf CYP1A2, 2C19 und 3A4 [28, 79, 91]. Zahlreiche potenzielle Medikamenteninteraktionen mit erhöhten Spiegeln von AP wie Olanzapin, Clozapin oder Quetiapin könnten dadurch verursacht sein. Da bei der Hormonersatztherapie deutlich geringere Dosierungen und zumeist konjugierte Östrogene verwendet werden, ist ein Einfluss auf das Zytochromsystem eher unwahrscheinlich.

Hyperprolaktinämie, sexuelle Dysfunktionen und Osteoporose

Lange Zeit ging man von der Annahme aus, dass eine gute antipsychotische Wirksamkeit auch mit einer Prolaktinspiegelerhöhung assoziiert ist [54], wie sie bei den alten AP beobachtet werden kann [15, 62].

Wie sich in vielen Studien zeigte, ist das Ausmaß der tuberoinfundibulären Dopaminblockade für die Prolaktinerhöhung nicht jedoch für die antipsychotische Wirksamkeit verantwortlich. Erhöhte Prolaktinspiegel können mit Galaktorrhö, Amenorrhö, sexuellen Funktionsstörungen, Brustspannen und als möglichen Langzeiteffekt mit Osteoporose verbunden sein [26, 41]. Aus der Gruppe der neueren AP führen Amisulprid [48] und Risperidon [31] zu signifikanten Prolaktinerhöhungen. Für Risperidon wurde ein dosisabhängiger Anstieg von Prolaktin beobachtet [83]. Speziell für Amisulprid sind höhere Prolaktinspiegel bei Frauen gut dokumentiert [27, 77]. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon führen zu keiner oder einer nur geringen Prolaktinerhöhung [16, 58, 69]. Für das neu zugelassene Aripiprazol wurde sogar eine prolaktinsenkende Wirkung und ein damit verbundener günstiger Einfluss auf Sexualfunktionsstörungen beschrieben [55]. Erst kürzlich fanden Montgomery und Mitarbeiter deutlich höhere Prolaktinspiegel bei Frauen im Vergleich zu Männern unter antipsychotischer Therapie. Dieser Effekt war bei prämenopausalen Frauen besonders stark ausgeprägt, blieb, wenn auch etwas eingeschränkt, bis ins hohe Alter erhalten [62]. Versuche, einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Prolaktinspiegelerhöhung und spezifischen Nebenwirkungen herzustellen, blieben aber bisher erfolglos [17, 46].

Wie Wang und Mitarbeiter in einer retrospektive Untersuchung an 52.819 Frauen fanden, könnte eine Assoziation zwischen Dopaminantagonisten, erhöhten Prolaktinspiegeln und einer geringfügig aber signifikant erhöhten Mammakarzinomrate bestehen [84]. Oksberg-Dalton und Mitarbeiter konnten aber, indem sie weitere Variablen wie Alter bei der ersten Geburt und die Zahl der Geburten insgesamt in die Untersuchung inkludierten, dieses erhöhte Brustkrebsrisiko nicht bestätigen [65].

Ob eine Hyperprolaktinämie zu einer verminderten Knochendichte führt, wird kontrovers diskutiert. Eine Assoziation zwischen erhöhten Prolaktinwerten und verminderter Knochendichte, wurde bei postmenopausalen Frauen berichtet [64]. Hummer und Mitarbeiter fan-

den niedrigere Knochendichtewerte bei Männern und nur einen statistischen Trend mit der Einnahme prolaktinerhöhender AP [42]. Die Autoren sehen ihre Ergebnisse im Zusammenhang mit dem früheren Beginn schizophrener Erkrankung bei Männern und einem vermutlich gesünderen Lebensstil bei Frauen. 30–60% schizophrener Patienten unter der Behandlung mit AP klagen, ob spontan oder nach Befragung, über sexuelle Funktionsstörungen. Die Folge ist häufig ein selbstständiges Absetzen des Medikaments mit der Gefahr von Rezidiven. Patienten mit schizophrenen Störungen leiden häufiger unter sexuellen Funktionsstörungen – mit und ohne Medikation [3], so dass AP nicht als einzige Ursache gesehen werden können. Trotzdem, AP reduzieren die Libido, verursachen Orgasmusstörungen und führen zu Problemen bei sexuellen Aktivitäten bei Patienten beiderlei Geschlechts. Es ist derzeit noch unklar, ob die neueren AP hier einen Vorteil bieten, da bei beiden Substanzgruppen sexuelle Nebenwirkungen beschrieben wurden [4, 88]. Die unterschiedlichen Rezeptoraffinitäten der neueren AP würden daher durchaus für Unterschiede in der Prävalenz sexueller NW sprechen. Knegetring und Mitarbeiter berichteten z. B. von weniger sexuellen NW unter Quetiapin im Vergleich zu Risperidon [47].

Gewichtszunahme, Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Frauen sind von einem Gewichtsanstieg unter der Behandlung mit alten aber auch neueren AP signifikant häufiger betroffen als Männer [40, 75]. In den meisten Untersuchungen werden Clozapin und Olanzapin mit der stärksten Gewichtszunahme assoziiert. Risikofaktoren für eine hohe Gewichtszunahme unter antipsychotischer Therapie sind: ein niedriger Body-Mass-Index (BMI) zu Behandlungsbeginn, das jugendliche Alter und das weibliche Geschlecht [5, 23, 82, 86]. Verglichen mit Clozapin und Olanzapin ist die Gewichtszunahme unter Risperidon und Quetiapin weniger deutlich ausgeprägt [11, 14] und unter Ziprasidon scheint es, soweit dies bisher beurteilbar ist, zu keiner Gewichtszunahme zu kommen [25, 80].

Spekulativ ist derzeit, inwiefern Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit oder auch erhöhte Blutfettwerte sekundär als Konsequenz der Gewichtszunahme zu sehen sind oder doch direkt durch AP verursacht werden. Einige kontrollierte Studien unterstützen die Hypothese, dass Clozapin und Olanzapin einen direkten Einfluss auf die Glukoseregulation haben, der unabhängig von der Gewichtszunahme zu sehen ist [63]. Verschiedene Studien weisen auch darauf hin, dass Insulinspiegel unter Clozapin und Olanzapin höher sind als unter Therapie mit konventionellen AP [21, 59, 60]. Insbesondere Clozapin und Olanzapin führen schon sehr kurz nach Behandlungsbeginn zu einem erheblichen Anstieg der Serumkonzentration von Leptin mit einer darauf folgenden Appetitzunahme, noch bevor das Körpergewicht merklich ansteigt [49]. Die erhöhten Spiegel des anorexigenen Leptins bei gleichzeitiger Zunahme des Appetits könnte einen gegenregulatorischen Mechanismus darstellen [49]. Die Veränderungen unter Quetiapin und Risperidon waren dagegen weniger deutlich ausgeprägt [6]. Bobes und Mitarbeiter untersuchten antipsychotisch behandelte Patienten auf Risikofaktoren für eine Gewichtszunahme. Für Olanzapin waren dies das weibliche Geschlecht und ein höherer BMI zu Behandlungsbeginn, für Risperidon hingegen konnte nur das weibliche Geschlecht als Risikofaktor identifiziert werden [10]. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu zwei kontrollierten Studien von Basson und Mitarbeitern [8]. Diese Autoren verglichen Olanzapin mit Haloperidol und Olanzapin mit Risperidon während einer 6-wöchigen Behandlung. In ihrer Untersuchungsgruppe nahmen Männer signifikant mehr an Gewicht zu als Frauen. Diese Diskrepanz zu anderen Beobachtungen könnte sowohl in der kurzen Studiendauer als auch in unterschiedlichen Ausgangs-BMIs begründet sein.

Mehrere retrospektive Studien haben die Inzidenz von neu aufgetretenem Diabetes mellitus sekundär zur Behandlung mit AP untersucht. Ollendorf und Mitarbeiter fanden dabei ein höheres Diabetes-Risiko für atypische AP im Vergleich zu konventionellen AP [66]. Einige Autoren berichteten darüber hinaus, dass dieses

Nervenarzt 2007 · 78:45–52 DOI 10.1007/s00115-006-2112-0
© Springer Medizin Verlag 2006

W. Aichhorn · A. B. Whitworth · E. M. Weiss · H. Hinterhuber · J. Marksteiner
Neuere Antipsychotika. Unterschiede im Nebenwirkungsprofil bei Frauen und Männern

Zusammenfassung

In dieser Übersichtsarbeit diskutieren wir, ob es geschlechtsspezifische Unterschiede im Nebenwirkungsprofil von Antipsychotika (AP) der 2. Generation gibt. Die Ergebnisse stützen sich auf eine Medline-Suche für die Jahre 1974 bis Dezember 2005. Obwohl sich Frauen und Männer in ihrer Pharmakokinetik unterscheiden, wurden höhere Plasmaspiegel bei Frauen bisher nur für Clozapin und Olanzapin nachgewiesen. Eine Hyperprolaktinämie, die besonders unter Risperidon und Amisulprid gefunden wird, ist bei Frauen im Vergleich zu Männern stärker ausgeprägt. Die meisten Studien zeigen, dass Clozapin und Olanzapin mit der stärksten Gewichtszunahme einhergehen und dass diese bei Frauen tendenziell stärker ist. Die wenigen Studien, die es gibt, geben weiter eine höhere Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Frauen an. Für die neueren AP gibt es sehr wahrscheinlich keine geschlechtsspezifischen Un-

terschiede in der Häufigkeit und Schwere von akuten oder chronischen Bewegungsstörungen. Frauen besitzen hingegen ein erhöhtes Risiko einer Störung der kardialen Repolarisation (QT-Verlängerung) mit der Gefahr von Torsades-de-Pointes-Arrhythmien unter antipsychotischer Therapie. Zusammenfassend finden sich zwar deutliche Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede im Nebenwirkungsprofil der neueren AP, doch gerade in der Beurteilung etwaiger klinischer Konsequenzen bleibt vieles zurzeit noch spekulativ. Wir benötigen prospektive Studien, die geschlechtsspezifische Aspekte als primäre Untersuchungsparameter haben, um die Bedeutung dieser Unterschiede für die Behandlung von Frauen verlässlich abschätzen zu können.

Schlüsselwörter

Antipsychotika der 2. Generation · Geschlechtsspezifische Aspekte · Nebenwirkung

Differences between men and women in side effects of second-generation antipsychotics

Summary

In this review we investigate whether sex differences exist for side effects of second-generation antipsychotics. Results are based on a MEDLINE search for the years 1974 through 2005. Even if pharmacokinetics differ between females and males, significantly higher plasma levels for women have been demonstrated only for olanzapine and clozapine. Hyperprolactinaemia is mainly induced by treatment with risperidone and amisulpride, and there is evidence for more pronounced prolactin levels in females. Most studies reviewed indicate that clozapine and olanzapine are associated with more body weight gain, once more especially in female patients. Furthermore, the few published studies indicate that metabolic syndrome is more frequent in females and there are likely no gen-

der-specific differences between the new antipsychotic medications concerning frequency and degree of acute or chronic movement disturbance. The risk of QT prolongation with torsades de pointes arrhythmia is again higher in females. In conclusion, there is some evidence of sex differences in the side effects of second-generation antipsychotics. For better understanding of the basic mechanisms in sex differences, future studies with a primary focus on this topic are required. More specific data will help to determine how these differences shall affect clinical management.

Keywords

Second-generation antipsychotics · Gender-specific differences · Side effects

Tab. 2 Empfehlungen zur Verwendung von neueren Antipsychotika während der Schwangerschaft und Laktation

| |
|--|
| Sorgfältige Evaluation der mütterlichen Erkrankung mit Schweregrad und Langzeitverlauf |
| Soweit möglich, Exposition im 1. Trimenon vermeiden |
| Beurteilung des kindlichen Zustandes vor Einstellung durch Neonatologen |
| Regelmäßige Beurteilung von Nebenwirkungen und der Kindesentwicklung durch PädiaterIn |
| Monotherapie mit geringstmöglicher Dosis |
| Aufgeteilte Tagesdosen, um hohe Konzentrationen zu vermeiden |
| Medikamenteneinnahme vor oder während des Stillens, um Konzentration in der Muttermilch möglichst gering zu halten |
| Regelmäßige Plasmaspiegelkontrollen (Mutter und Neugeborenes) |
| Clozapin vermeiden |

Tab. 3 Geschlechtsspezifische Unterschiede für atypische Antipsychotika

| |
|--|
| ↑ Stärkere Prolaktinerhöhungen |
| ↑ Größere Gewichtszunahme |
| ↑ Höhere Prävalenz für metabolisches Syndrom |
| ↑ Höhere Prävalenz von Torsade de Pointes |
| ↑ Größeres Osteoporoserisiko |
| ↑ bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern. |

Risiko nach Kombination von mehreren AP noch weiter ansteigt [13, 50]. Nur eine Studie fand eine höhere Inzidenz für Diabetes bei Männern [67]. Es ist bisher noch nicht gelungen, ein eindeutiges Risikoprofil für die einzelnen Substanzen festzulegen. Möglicherweise ist ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren wie fortgeschrittenes Alter, familiäre Belastung, Fettleibigkeit, Mangel an Bewegung, aber auch die schizophrene Erkrankung selbst, die ursächlich zur Entstehung von Diabetes beitragen. Diese Faktoren könnten durchaus eine größere Rolle spielen als die direkte antipsychotische Behandlung [12].

QTc-Zeitverlängerung und Herzrhythmusstörungen

Zwei Drittel der durch Medikamente induzierten Torsades de Pointes treten bei Frauen auf. Frauen zeigen bereits bei Behandlungsbeginn ein längeres QT-Intervall und reagieren empfindlicher auf Medikamente, die durch ihre kaliumkanalblockierende Wirkung Arrhythmien auslösen können [20]. Zu diesen Kaliumkanalblockern und damit QT-Intervallverlängernden Substanzen gehören neben zahlreichen Antiarrhythmika, Antihistaminika und Antibiotika leider aber

auch die atypischen AP [89]. Insbesondere können Östrogene zu einer Verlängerung der QT-Strecke führen. Wie Rodriguez und Mitarbeiter unter der Behandlung mit QT-Intervallverlängernden Medikamenten zeigen konnten, tritt dieser Effekt besonders in der ersten Zyklushälfte auf [73]. Zwar sterben Frauen statistisch gesehen immer noch seltener am plötzlichen Herztod, das Risiko einer QT-Verlängerung unter der Behandlung mit AP ist für Frauen und hier besonders in der ersten Zyklushälfte, aber deutlich erhöht [7]. Androgene wiederum scheinen das QT-Intervall zu verkürzen und damit einen Schutz vor Torsades de Pointes zu bieten [89].

In einer rezenten Studie zeigte sich, dass Thioridazin mit der stärksten QT-verlängernden Wirkung assoziiert ist, gefolgt von Ziprasidon. Die geringsten Veränderungen in diese Untersuchung fanden sich bei Quetiapin, Risperidon, Olanzapin und Haloperidol. Wichtig ist jedoch, dass ausnahmslos alle bisher untersuchten AP eine messbare QTc-Verlängerung zeigten [37]. Hinzu kommt, dass, obwohl Frauen bereits ein erhöhtes Risiko für substanzinduzierte Torsades de Pointes besitzen, Frauen häufiger als Männer polypragmatisch mit mehreren QT-verlängernden Medikamenten behandelt werden. Diese Praxis erhöht noch zusätzlich das Risiko für Arrhythmien [74]. Es empfiehlt sich daher besonders Frauen, bereits vor der Einstellung auf ein atypisches AP, nach kardialen Risikofaktoren zu explorieren und sowohl vor als auch während der Therapie regelmäßig EKG-Kontrollen durchzuführen. Zeigt sich vor der Neueinstellung bereits eine QTc-Zeit über 440 ms sollten AP mit QT-verlängernder Wirkung grundsätzlich

vermieden werden [61]. Tritt während der Behandlung eine QTc-Zeit-Verlängerung von über 500 ms auf oder kommt es zu einem Anstieg von >60 ms, so sollte das AP sofort abgesetzt werden [30]. Kombinationen von QT-verlängernden Medikamenten sind von vornherein zu vermeiden.

Neuere Antipsychotika während der Gravidität

Ein sehr hoher Anteil schwangerer Frauen nimmt Medikamente ein [51, 52]. Unter der Einnahme von Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin sind bisher keine erhöhten Missbildungsraten oder andere Schwangerschaftskomplikationen beobachtet worden – allerdings wurde ein erniedrigtes Geburtsgewicht in der antipsychotikaexponierten Gruppe gefunden [56]. Für Olanzapin gibt es einzelne Fallberichte, die zeigen, dass es zu keiner erhöhten Gefährdung des Kindes kommt [45]. Clozapin kann auch aufgrund der Akkumulations-, Agranulozytosegefahr und einer erhöhten Gefahr neonataler Anfälle nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen werden. Zu Aripiprazol, Amisulprid und Ziprasidon liegen noch keine Daten vor. Nach wie vor fehlen jedoch Studien zur Beurteilung von Langzeitauswirkungen auf Kinder, die während verschiedener pränataler Entwicklungsabschnitte exponiert waren.

Neuere Antipsychotika während der Laktation

In mehreren Fallberichten konnte für Olanzapin [18] und Risperidon [39] gezeigt werden, dass die Plasmaspiegel der genannten Substanzen bei Säuglingen sehr niedrig oder zum Teil unter der Nachweisgrenze lagen. Auch während der Laktation sollte die Verwendung von Clozapin vermieden werden, da Clozapin in der Muttermilch akkumuliert und im kindlichen Serum in hohen Konzentrationen gemessen wird. Zu Aripiprazol, Amisulprid, Quetiapin und Ziprasidon gibt es derzeit noch keine Daten.

Für generelle Empfehlungen zur Verwendung neuerer Antipsychotika während der Schwangerschaft und Stillperiode siehe **Tab. 2**.

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Fazit für die Praxis

Geschlechtsspezifische Unterschiede sind in [Tab. 3](#) zusammengefasst. Frauen haben auch nach Gewichts-anpassung der Dosis höhere Clozapin- und Olanzapinplasmaspiegel als Männer. Diese sind hauptsächlich durch die geringere CYP1A2-Aktivität von Frauen zu erklären. Auch für die anderen neueren AP wurden wiederholt höhere Plasmaspiegelwerte gefunden. Diese dürften aber primär durch das geringere Körpergewicht von Frauen bedingt sein. Diese höheren Plasmaspiegelkonzentrationen könnten eine der Hauptursachen, wenngleich nicht die einzige, für die häufigeren und stärkeren Nebenwirkungen sein, die bei Frauen gefunden werden. Frauen profitieren von einer Dosisanpassung, abgestimmt auf das Körpergewicht.

Um Folgen von Nebenwirkungen zu minimieren, sind während einer Behandlung mit Olanzapin und Clozapin ein regelmäßiges Monitoring von Körpergewicht, Blutzucker und von Blutfetten und unter Risperidon und Amisulprid regelmäßige Prolaktin Spiegelbestimmungen, im Weiteren auch eine Knochendichtemessung zu empfehlen. Aufgrund des allgemein erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung bei Frauen sollten EKG-Kontrollen für alle Substanzen Standard sein. Auch sexuelle Dysfunktionen und menstruelle Beschwerden sollten bei den ärztlichen Visiten zur Sprache kommen.

Korrespondierender Autor

Dr. J. Marksteiner

Abteilung Allgemeine Psychiatrie,
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck
j.marksteiner@uibk.ac.at

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J et al. (2005) Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 19:395–401
2. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T et al. (2006) Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 21:81–85
3. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P et al. (1995) Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 56:137–141
4. Aizenberg D, Modai I, Landa A et al. (2001) Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin Psychiatry* 62:541–544
5. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. (1999) Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156:1686–1696
6. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E et al. (2003) Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* 60:99–100
7. Bailey MS, Curtis AB (2002) The effects of hormones on arrhythmias in women. *Curr Womens Health Rep* 2:83–88
8. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC et al. (2001) Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 62:231–238
9. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H (1999) Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 37:529–547
10. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M et al. (2003) Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res* 62:77–88
11. Casey DE, Zorn SH (2001) The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 62(Suppl 7):4–10
12. Citrome LL (2004) The increase in risk of diabetes mellitus from exposure to second-generation antipsychotic agents. *Drugs Today (Barc)* 40:445–64
13. Citrome L, Jaffe A, Levine J et al. (2004) Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv* 55:1006–1013
14. Claus A, Bollen J, De Cuyper H et al. (1992) Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 85:295–305
15. Clemens JA, Smalstig EB, Sawyer BD (1974) Antipsychotic-Drugs stimulate prolactin-release. *Psychopharmacologia* 40:123–127
16. Compton MT, Miller AH (2002) Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 36:143–164
17. Conley RR (2000) Risperidone side effects. *J Clin Psychiatry* 61(Suppl 8):20–23
18. Croke S, Buist A, Hackett LP et al. (2002) Olanzapine excretion in human breast milk: estimation of infant exposure. *Int J Neuropsychopharmacol* 5:243–247
19. Datz FL, Christian PE, Moore J (1987) Gender-related differences in gastric-emptying. *J Nucl Med* 28:1204–1207
20. Drici MD, Clement N (2001) Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf* 24:575–585
21. Ebenbichler CF, Laimer M, Eder U et al. (2003) Olanzapine induces insulin resistance: results from a prospective study. *J Clin Psychiatry* 64:1436–1439
22. Flores PJ, Juarez OH, Flores PC et al. (2003) Effect of menstrual cycle on the pharmacokinetics of ranitidine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 43:1026
23. Frankenburg FR, Zanarini MC, Kando J et al. (1998) Clozapine and body mass change. *Biol Psychiatry* 43:520–524
24. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP (2003) Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 25:46–53
25. Goff DC, Posever T, Herz L et al. (1998) An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 18:296–304
26. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O (2002) Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* 3:1381–1391
27. Grunder G, Wetzel H, Schlosser R et al. (1999) Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 45:89–97
28. Guengerich FP (1990) Inhibition of oral-contraceptive steroid metabolizing enzymes by steroids and drugs. *Am J Obstet Gynecol* 163:2159–2163
29. Gur RC, Gur RE, Obrist WD et al. (1982) Sex and handedness differences in cerebral blood-flow during rest and cognitive activity. *Science* 217:659–661
30. Haddad PM, Anderson IM (2002) Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 62:1649–1671
31. Haddad PM, Wieck A (2004) Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 64:2291–2314
32. Haddad L, Milke P, Zapata L et al. (1998) Effect of the menstrual cycle in ethanol pharmacokinetics. *J Appl Toxicol* 18:15–18
33. Hafner H (2003) Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28:17–54
34. Hafner H, an der Heiden W, Behrens S et al. (1998) Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24:99–113
35. Hagg S, Spigset O, Dahlqvist R (2001) Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 51:169–173
36. Haring C, Meise U, Humpel C et al. (1989) Dose-related plasma-levels of clozapine – influence of smoking-behavior, sex and age. *Psychopharmacology* 99:538–540
37. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R et al. (2004) A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 24:62–69
38. Hasselstrom J, Linnet K (2004) Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 26:486–491
39. Hill RC, McIvor RJ, Wojnar-Horton RE et al. (2000) Risperidone distribution and excretion into human milk: case report and estimated infant exposure during breast-feeding. *J Clin Psychopharmacol* 20:285–286
40. Homel P, Casey D, Allison DB (2002) Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987–1996. *Schizophr Res* 55:277–284

41. Hummer M, Huber J (2004) Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 20:189–197
42. Hummer M, Malik P, Gasser RW et al. (2005) Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162:162–167
43. Kamimori GH, Joubert A, Otterstetter R et al. (1999) The effect of the menstrual cycle on the pharmacokinetics of caffeine in normal, healthy eumenorrhic females. *Eur J Clin Pharmacol* 55:445–449
44. Kashuba ADM, Nafziger AN (1998) Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 34:203–218
45. Kirchheiner J, Berghofer A, Bolk-Weischel D (2000) Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 33:78–80
46. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R et al. (1999) Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 19:57–61
47. Knegtering R, Castelein S, Bous H et al. (2004) A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 24:56–61
48. Kopecek M, Bares M, Svarc J et al. (2004) Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett* 25:419–422
49. Kraus T, Haack M, Schuld A et al. (1999) Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 156:312–314
50. Lamberti JS, Crilly JF, Maharaj K et al. (2004) Prevalence of diabetes mellitus among outpatients with severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 65:702–706
51. Lanczik M, Knoche M, Fritze J (1998) [Psychopharmacotherapy during pregnancy and lactation. 1: Pregnancy]. *Nervenarzt* 69:1–9
52. Lanczik M, Knoche M, Fritze J (1998) [Psychopharmacotherapy in pregnancy and lactation. 2: Lactation]. *Nervenarzt* 69:10–14
53. Lane HY, Chang YC, Chang WH et al. (1999) Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 60:36–40
54. Langer G, Sachar EJ, Gruen PH et al. (1977) Human prolactin responses to neuroleptic drugs correlate with anti-schizophrenic potency. *Nature* 266:639–640
55. Marder SR, McQuade RD, Stock E et al. (2003) Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 61:123–136
56. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M et al. (2005) Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 66:444–449
57. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H (2002) How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 41:329–342
58. Melkersson K (2005) Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 66:761–767
59. Melkersson KI, Dahl ML (2003) Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)* 170:157–166
60. Melkersson KI, Dahl ML, Hulting AL (2004) Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism. *Psychopharmacology (Berl)* 175:1–6
61. Meltzer HY, Davidson M, Glassman AH et al. (2002) Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment. *J Clin Psychiatry* 63:25–29
62. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M et al. (2004) Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 65:1491–1498
63. Newcomer JW (2005) Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects – A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 19:1–93
64. O’Keane V, Meaney AM (2005) Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 25:26–31
65. Oksbjerg DS, Munk LT, Mellemkjaer L et al. (2003) Schizophrenia and the risk for breast cancer. *Schizophr Res* 62:89–92
66. Ollendorf DA, Joyce AT, Rucker M (2004) Rate of new-onset diabetes among patients treated with atypical or conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Med Gen Med* 6:5
67. Ostbye T, Curtis LH, Masselink LE et al. (2004) Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in a large outpatient population: a retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 14:403–405
68. Parkinson A, Mudra DR, Johnson C et al. (2004) The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 199:193–209
69. Petty RG (1999) Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res* 35: S67–S73
70. Pollock BG (1997) Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacol Bull* 33:235–241
71. Prior TI, Baker GB (2003) Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 28:99–112
72. Ragland JD, Coleman AR, Gur RC et al. (2000) Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia* 38:451–461
73. Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK et al. (2001) Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 285:1322–1326
74. Roe CM, Odell KW, Henderson RR (2003) Concomitant use of antipsychotics and drugs that may prolong the QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 23:197–200
75. Russell JM, Mackell JA (2001) Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 15:537–551
76. Salokangas RKR (2004) Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 66:41–49
77. Schlosser R, Grunder G, Angheliescu I et al. (2002) Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiology* 46:33–40
78. Seeman MV (2004) Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 161:1324–1333
79. Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B et al. (1999) CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. *Eur J Clin Pharmacol* 55:175–184
80. Tandon R (2002) Safety and tolerability: how do newer generation “atypical” antipsychotics compare? *Psychiatr Q* 73:297–311
81. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD et al. (2005) Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 192:633–639
82. Umbricht DS, Wirshing WC, Wirshing DA et al. (2002) Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 63:420–424
83. Volavka J, Czobor P, Cooper TB et al. (2004) Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry* 65:57–61
84. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT et al. (2002) Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 59:1147–1154
85. Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G et al. (2005) Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 25:570–574
86. Wetterling T, Mussigbrodt HE (1999) Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 19:316–321
87. Wilner KD, Demattos SB, Anziano RJ et al. (2000) Ziprasidone and the activity of cytochrome P450 2D6 in healthy extensive metabolizers. *Br J Clin Pharmacol* 49(Suppl 1):435–475
88. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR et al. (2002) Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 56:25–30
89. Wolbrette D (2002) Gender differences in the proarrhythmic potential of QT-prolonging drugs. *Curr Womens Health Rep* 2:105–109
90. Wright CE, Sisson TL, Ichniowski AK et al. (1997) Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 37:520–525
91. Zhang ZY, Kaminsky LS (1995) Characterization of Human Cytochromes P450 Involved in Theophylline 8-Hydroxylation. *Biochem Pharmacol* 50:205–211