

# Quellenlage zu Aripiprazol-Bupropion-Citalopram-Trimipramin Kombination bei Schizophrenie

## Forschungsbericht: Kombination von Aripiprazol, Bupropion, Citalopram und Trimipramin bei Schizophrenie

### Einleitung

Die Behandlung der Schizophrenie stellt weiterhin eine große Herausforderung dar, insbesondere im Hinblick auf die anhaltenden Negativsymptome und die Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Psychopharmaka. Während Antipsychotika die Positivsymptomatik meist effektiv kontrollieren, bleiben Negativsymptome wie Antriebslosigkeit, Affektverflachung und soziale Rückzugsneigung oft bestehen und schränken die Lebensqualität erheblich ein<sup>1</sup>. In den letzten Jahren wurden zunehmend Kombinationsstrategien diskutiert, die neben einem Antipsychotikum auch Antidepressiva verschiedener Klassen einbeziehen. Besonders die Kombination von Aripiprazol (einem Partialagonisten an Dopamin- und Serotoninrezeptoren), Bupropion (einem Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer), Citalopram (einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) und Trimipramin (einem sedierenden trizyklischen Antidepressivum) rückt in den Fokus, da sie verschiedene neurobiologische Zielstrukturen adressiert und potenziell synergistische Effekte aufweist.

Ziel dieses Berichts ist es, die pharmakologischen Grundlagen, die Evidenzlage, Leitlinienempfehlungen, Expertenmeinungen, Nebenwirkungsprofile, Interaktionsrisiken und das therapeutische Monitoring dieser spezifischen Kombination umfassend darzustellen und kritisch zu bewerten. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Rolle von Bupropion bei Schizophrenie, der Intervalltherapie mit Aripiprazol, der Bedeutung von Trimipramin als sedierendes TZA sowie der Bewertung von Risiken wie QT-Verlängerung und Serotonin-Syndrom.

# 1. Pharmakologische Grundlagen: Rezeptorbindungsprofile, pKi-Werte und Transporterhemmung

## 1.1 Übersicht der vier Substanzen

Die vier betrachteten Substanzen unterscheiden sich grundlegend in ihrem Rezeptorbindungsprofil, ihrer Pharmakodynamik und ihren klinischen Effekten. Die folgende Tabelle fasst die wichtigsten Rezeptorbindungsaffinitäten (pKi-Werte) und Transporterhemmungen zusammen:

Substanz	D2 (pKi)	D3 (pKi)	5-HT1A (pKi)	5-HT2A (pKi)	H1 (pKi)	M1 (pKi)	SERT (pKi)	DAT (pKi)	NET (pKi)
Aripiprazol	8.6	8.9	7.6	8.7	7.1	6.7	6.2	5.6	6.2
Bupropion	<5	<5	<5	<5	5.5	<5	<5	6.7	6.3
Citalopram	<5	<5	<5	6.4	5.2	<5	9.8	<5	<5
Trimipramin	6.0	<5	6.9	7.3	8.4	8.0	6.3	<5	6.0

Quelle: PDSP Ki Database, AGNP-Leitlinien 2018

Die pKi-Werte geben die Affinität eines Wirkstoffs zu einem Rezeptor an (je höher der Wert, desto stärker die Bindung). Diese Werte sind entscheidend für die klinische Wirkung und das Nebenwirkungsprofil.

## **Aripiprazol**

Aripiprazol ist ein atypisches Antipsychotikum mit einem einzigartigen Wirkmechanismus: Es wirkt als Partialagonist an Dopamin-D2- und D3-Rezeptoren sowie an Serotonin-5-HT1A-Rezeptoren und als Antagonist an 5-HT2A-Rezeptoren<sup>34</sup>. Die hohe Affinität zu D2/D3 und 5-HT1A/5-HT2A ist klinisch bedeutsam, da sie sowohl antipsychotische als auch antidepressive und anxiolytische Effekte vermittelt. Die geringe Affinität zu H1, M1 und  $\alpha$ 1-Rezeptoren erklärt das günstige Nebenwirkungsprofil hinsichtlich Sedierung, anticholinerger und kardiovaskulärer Effekte.

## **Bupropion**

Bupropion ist ein selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) mit moderater Affinität zum Dopamintransporter (DAT) und Noradrenalintransporter (NET), aber praktisch keiner Wirkung auf den Serotonintransporter (SERT)<sup>2</sup>. Es wirkt zudem als nicht-kompetitiver Antagonist an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, was seine Wirksamkeit bei der Rauchentwöhnung erklärt. Die geringe Affinität zu serotonergen, histaminergen und muskarinischen Rezeptoren resultiert in einem günstigen Nebenwirkungsprofil (kaum Sedierung, keine sexuelle Dysfunktion, geringes Gewichtszunahmerisiko).

## **Citalopram**

Citalopram ist ein hochselektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) mit sehr hoher Affinität zum SERT (pKi 9,8) und nur geringer Affinität zu anderen Rezeptoren<sup>2</sup>. Die serotonerge Wirkung ist verantwortlich für die antidepressive und anxiolytische Wirkung, birgt aber das Risiko für serotonerge Nebenwirkungen und QT-Verlängerung.

## **Trimipramin**

Trimipramin ist ein trizyklisches Antidepressivum mit ausgeprägter Affinität zu H1- (pKi 8,4), M1- (pKi 8,0) und moderater Affinität zu D2- (pKi 6,0), 5-HT2A- (pKi 7,3) und  $\alpha$ 1-Rezeptoren<sup>2</sup>. Es unterscheidet sich von anderen TZA durch eine geringe Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin, wirkt aber stark sedierend und anxiolytisch. Die D2-Affinität erklärt eine gewisse antipsychotische Komponente.

## 1.2 Pharmakokinetik und Metabolisierung

Substanz	CYP-Enzyme	Halbwertszeit (t1/2)	Aktive Metaboliten
Aripiprazol	CYP2D6, CYP3A4	60-80 h (bis 146 h)	Dehydro-Aripiprazol
Bupropion	CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 (Inhibitor)	1-15 h (BUP), 17-47 h (Hydroxybupropion)	Hydroxybupropion, Threohydro- und Erythrohydrobupropion
Citalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	38-48 h	Desmethylcitalopram
Trimipramin	CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4	23-24 h	N-Desmethyltrimipramin

Quelle: AGNP-Leitlinien 2018, Fachinformationen

Die Metabolisierung über verschiedene CYP-Enzyme ist klinisch relevant für Interaktionen. Besonders Bupropion als starker CYP2D6-Inhibitor kann die Plasmaspiegel von Aripiprazol und anderen CYP2D6-Substraten deutlich erhöhen<sup>6</sup>.

## 2. Pharmakodynamische Rationale der Kombination

Die Kombination der vier Substanzen adressiert unterschiedliche neurobiologische Systeme und Symptomdimensionen der Schizophrenie:

- **Aripiprazol** wirkt als Dopamin-System-Stabilisator und kann sowohl Positiv- als auch Negativsymptome beeinflussen, ohne die typischen Nebenwirkungen klassischer Antipsychotika<sup>7</sup>.
- **Bupropion** adressiert durch DAT/NET-Hemmung vor allem Antrieb, Motivation und Kognition, also die Negativsymptomatik, und wirkt zudem unterstützend bei der Raucherentwöhnung<sup>8</sup>.
- **Citalopram** ergänzt die emotionale und vegetative Regulation, kann depressive Überlagerungen und Affektlabilität glätten, birgt aber das Risiko für QT-Verlängerung und serotonerge Nebenwirkungen<sup>9</sup>.
- **Trimipramin** dient als sedierendes TZA zur Behandlung von Schlafstörungen, innerer Unruhe und Suchtdruck, mit zusätzlicher anxiolytischer und antipsychotischer Komponente<sup>5</sup>.

Die rationale Kombination zielt darauf ab, sowohl die Positiv- als auch die Negativsymptomatik, depressive und kognitive Symptome sowie Schlafstörungen und vegetative Dysregulationen zu adressieren, wobei durch die gezielte Auswahl das Nebenwirkungsprofil optimiert werden soll<sup>10</sup>.

### 3. Evidenz zu Bupropion bei Schizophrenie

#### 3.1 Systematische Reviews, Metaanalysen und klinische Studien

Die Wirksamkeit von Bupropion bei Schizophrenie, insbesondere auf die Negativsymptomatik, wurde in mehreren systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und Fallserien untersucht:

- **Systematische Übersichtsarbeit (Englisch et al., 2013):** Einschluss von 13 RCTs, 3 offenen Studien, 5 Fallserien, 22 Einzelfallberichten und 6 Reviews. Insgesamt wurden 229 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffectiver Störung erfolgreich mit Bupropion behandelt, meist als Add-on zu Antipsychotika. Psychotische Exazerbationen traten fast ausschließlich bei fehlender Antipsychotika-Begleitmedikation auf. Die Nebenwirkungen waren mild und unterschieden sich nicht signifikant von Placebo<sup>8</sup>.
- **Metaanalyse (Fusar-Poli et al., 2015):** In einer Metaanalyse von 168 RCTs zu Negativsymptomen zeigte sich, dass Antidepressiva als Add-on einen kleinen bis moderaten Effekt auf Negativsymptome haben können, wobei die Effekte für Bupropion uneinheitlich waren.
- **RCT (Yassini et al., 2014):** In einer placebokontrollierten Studie mit 40 chronisch stationären Patienten zeigte Bupropion keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo bei ausgeprägten Negativsymptomen<sup>11</sup>.
- **Fallserien und Kasuistiken:** Mehrere Fallberichte und kleine Serien dokumentieren eine Verbesserung der Negativsymptomatik (Anhedonie, Apathie, affektive Verflachung) unter Bupropion-Add-on, insbesondere bei depressiv überlagerten Negativsymptomen<sup>8</sup>.
- **RCT (Evins et al., 2005):** Bupropion zeigte positive Effekte auf kognitive Funktionen und war das einzige Medikament, das bei schizophrenen Rauchern die Abstinenzrate signifikant erhöhte, ohne die psychotische Symptomatik zu verschlechtern<sup>8</sup>.
- **Weitere RCTs:** Einzelne Studien fanden einen signifikanten Effekt von Bupropion auf den SANS-Subscore „Avolition-Apathie“, während andere keinen Unterschied zu Placebo fanden<sup>11</sup>.

## Zusammenfassung der Wirksamkeit

Die Evidenzlage ist insgesamt heterogen: Während einige Studien und Fallserien eine Verbesserung der Negativsymptomatik (insbesondere Antrieb, Motivation, Kognition) unter Bupropion-Add-on zeigen, bleibt der Effekt in größeren RCTs oft aus oder ist auf bestimmte Subgruppen beschränkt (z. B. Patienten mit depressiver Überlagerung der Negativsymptome)<sup>111</sup>. Die Wirkung auf die Positivsymptomatik ist gering, und es gibt keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Psychose bei gleichzeitiger Antipsychotika-Gabe.

## Sicherheit und Pharmakovigilanz

- **Psychoseinduktion:** Bupropion kann in Einzelfällen psychotische Exazerbationen auslösen, insbesondere bei fehlender Antipsychotika-Begleitmedikation, Überdosierung, schneller Dosissteigerung oder individueller Vulnerabilität<sup>1213</sup>.
- **Krampfisiko:** Das Krampfisiko ist dosisabhängig und steigt bei Kombination mit anderen prokonvulsiven Substanzen<sup>8</sup>.
- **Interaktionen:** Bupropion hemmt CYP2D6 und kann die Plasmaspiegel von Antipsychotika (z. B. Aripiprazol) deutlich erhöhen (siehe Abschnitt 5).

## Fazit

Bupropion ist bei Schizophrenie als Add-on zu Antipsychotika in stabilen Phasen grundsätzlich sicher und kann insbesondere bei Negativsymptomatik mit depressiver Überlagerung oder bei komorbider Tabakabhängigkeit sinnvoll eingesetzt werden. Die Evidenz für eine generelle Wirksamkeit auf Negativsymptome ist jedoch begrenzt und widersprüchlich, sodass weitere hochwertige Studien erforderlich sind<sup>111</sup>.

## 4. Leitlinienempfehlungen: Nationale und internationale Standards

### 4.1 S3-Leitlinie Schizophrenie (2025)

Die aktuelle S3-Leitlinie Schizophrenie (2025) der DGPPN gibt folgende Empfehlungen:

- **Antidepressiva bei Negativsymptomatik:** Bei unzureichendem Ansprechen auf eine antipsychotische Monotherapie sollte Patienten mit prädominanten Negativsymptomen eine

zusätzliche Behandlung mit Antidepressiva angeboten werden (Empfehlung 40, schwache Empfehlung, 97% Konsens). Dies stellt einen Off-Label-Use dar<sup>14</sup>.

- **Persistierende depressive Symptome:** Bei persistierenden depressiven Symptomen trotz Optimierung der antipsychotischen Therapie soll eine zusätzliche antidepressive Therapie angeboten werden (Empfehlung 101, starke Empfehlung, 100% Konsens).
- **Sedierende Antidepressiva:** Antidepressiva mit sedierender Komponente können nach Risiko-Nutzen-Evaluation zur Behandlung von Schlafstörungen angeboten werden (Empfehlung 92, 100% Konsens).
- **Kombinationsbehandlung:** Polypharmazie soll mit Indikation dokumentiert und bei fehlendem Ansprechen wieder eingestellt werden (Empfehlung 44d).
- **Tabakabhängigkeit:** Menschen mit komorbider Tabakabhängigkeit sollen dieselben medikamentösen und psychotherapeutischen Prinzipien wie andere Raucher erhalten, unter Berücksichtigung möglicher Spiegelveränderungen der Antipsychotika (Empfehlung 106)<sup>14</sup>.
- **Intervalltherapie:** Bei Stabilität und vorliegenden Gründen gegen eine kontinuierliche Langzeitmedikation kann eine begleitete intermittierende Therapie mit gezielter Frühintervention bei Prodromen angeboten werden (Empfehlung 23, 100% Konsens).

#### 4.2 Internationale Leitlinien (NICE, APA)

- **NICE (UK):** Die NICE-Guideline empfiehlt primär eine Monotherapie mit Antipsychotika. Antidepressiva können bei komorbider Depression oder ausgeprägter Negativsymptomatik in Erwägung gezogen werden, jedoch nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Beachtung von Interaktionen<sup>15</sup>.
- **APA (USA):** Die APA-Leitlinie sieht die Augmentation mit Antidepressiva bei Schizophrenie als Option bei komorbider Depression oder therapieresistenter Negativsymptomatik, betont aber die begrenzte Evidenz und das Risiko von Interaktionen.

#### 4.3 Evidenzbewertung und Off-Label-Use

Die Leitlinien betonen, dass die Kombination von Antipsychotika und Antidepressiva, insbesondere Bupropion, ein Off-Label-Use ist und eine sorgfältige Aufklärung, Nutzen-Risiko-Abwägung und engmaschige Überwachung erfordert<sup>14</sup>.

## 5. Pharmakokinetische Interaktionen und therapeutisches Monitoring

### 5.1 Bupropion als CYP2D6-Inhibitor: Auswirkungen auf Aripiprazol

Bupropion ist ein starker Inhibitor des Enzyms CYP2D6, das für den Metabolismus vieler Psychopharmaka, insbesondere Aripiprazol, von zentraler Bedeutung ist<sup>162</sup>. Die gleichzeitige Gabe von Bupropion kann die Plasmaspiegel von Aripiprazol um das 1,5- bis 5,6-fache erhöhen, wie sowohl tierexperimentelle als auch klinische Studien zeigen<sup>6</sup>. Dies erhöht das Risiko für dosisabhängige Nebenwirkungen wie Akathisie, Unruhe, Übelkeit und Sedierung.

#### Klinische Konsequenzen:

- Bei Kombination von Bupropion und Aripiprazol wird empfohlen, die Aripiprazol-Dosis zu halbieren und regelmäßige Blutspiegelkontrollen (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) durchzuführen<sup>17</sup>.
- Die therapeutischen Referenzbereiche für Aripiprazol liegen bei 100-350 ng/ml (Summe aus Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol: 150-500 ng/ml)<sup>17</sup>.
- Bei CYP2D6-Poor-Metabolisierern oder gleichzeitiger Gabe starker CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Bupropion, Fluoxetin, Paroxetin) sollte die maximale Tagesdosis von Aripiprazol 10 mg nicht überschreiten<sup>4</sup>.

### 5.2 Weitere Interaktionen

- **Citalopram und Trimipramin:** Beide werden über CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert. Die Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegeln und verstärkten Nebenwirkungen führen, insbesondere bei CYP2D6-Inhibition durch Bupropion<sup>2</sup>.
- **Serotonin-Syndrom:** Die Kombination von SSRI (Citalopram) und TZA (Trimipramin) erhöht das Risiko eines Serotonin-Syndroms (siehe Abschnitt 6).
- **QT-Verlängerung:** Citalopram und Trimipramin können dosisabhängig das QT-Intervall verlängern. Die gleichzeitige Gabe mit Aripiprazol (selten QT-prolongierend) erfordert regelmäßige EKG-Kontrollen<sup>185</sup>.

### 5.3 Monitoring-Empfehlungen

- **TDM:** Regelmäßige Messung der Plasmaspiegel von Aripiprazol, Bupropion (Hydroxybupropion), Citalopram und Trimipramin wird empfohlen, insbesondere bei

Kombinationstherapie, Rückfall unter Erhaltungstherapie, Nebenwirkungen oder genetischen Besonderheiten im Metabolismus<sup>17</sup>.

- **EKG:** Vor und während der Therapie mit QT-prolongierenden Substanzen (Citalopram, Trimipramin) sollten regelmäßige EKG-Kontrollen erfolgen.
- **Blutdruck, Puls, metabolische Parameter:** Insbesondere bei Bupropion (Blutdrucksteigerung), Aripiprazol (metabolische Effekte) und Trimipramin (anticholinerge Effekte) sind regelmäßige Kontrollen angezeigt.

## 6. Kardiovaskuläre Sicherheit und Risiko des Serotonin-Syndroms

### 6.1 QT-Verlängerung

- **Citalopram:** Dosisabhängige QT-Verlängerung, insbesondere bei Dosen >20 mg/Tag (bei älteren Patienten) bzw. >40 mg/Tag (bei Erwachsenen). Die gleichzeitige Anwendung mit anderen QT-prolongierenden Substanzen (z. B. Trimipramin) ist kontraindiziert oder nur unter strenger Überwachung zulässig<sup>1819</sup>.
- **Trimipramin:** Kann ebenfalls das QT-Intervall verlängern, insbesondere bei Überdosierung, Elektrolytstörungen oder Kombination mit anderen QT-prolongierenden Medikamenten<sup>20</sup>.
- **Aripiprazol:** Zeigt in klinischen Studien keine signifikante QT-Verlängerung im Vergleich zu Placebo, sollte aber bei Risikopatienten mit Vorsicht eingesetzt werden<sup>4</sup>.

**Empfehlung:** Regelmäßige EKG-Kontrollen, insbesondere bei Kombination von Citalopram und Trimipramin sowie bei vorbestehenden kardialen Risikofaktoren.

### 6.2 Serotonin-Syndrom

Das Serotonin-Syndrom ist eine potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung, die durch eine Überstimulation serotonerger Rezeptoren entsteht. Es tritt typischerweise bei Kombination mehrerer serotonerger Substanzen auf, z. B. SSRI (Citalopram) + TZA (Trimipramin) + weitere serotonerge Wirkstoffe<sup>95</sup>.

#### Symptome:

- Mentale Veränderungen (Agitiertheit, Verwirrtheit, Delir)
- Vegetative Dysfunktion (Hyperthermie, Tachykardie, Schwitzen, Blutdruckschwankungen)
- Neuromuskuläre Symptome (Tremor, Myoklonus, Hyperreflexie)

## Risikofaktoren:

- Kombination von SSRI und TZA
- CYP2D6-Inhibition (z. B. durch Bupropion) mit erhöhten Plasmaspiegeln serotonerger Substanzen
- Dosiserhöhungen oder schnelle Dosissteigerung

## Prävention und Management:

- Vermeidung unnötiger serotonerger Polypharmazie
- Engmaschige klinische Überwachung bei Kombinationstherapie
- Sofortiges Absetzen aller serotonerger Substanzen bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom

## 7. Nebenwirkungsvergleiche: Antipsychotika vs. Antidepressiva

### 7.1 Extrapyramidale Symptome (EPS) und motorische Nebenwirkungen

- **Aripiprazol:** Geringes Risiko für EPS, Akathisie tritt häufiger auf als bei anderen SGAs, aber deutlich seltener als bei klassischen Antipsychotika<sup>4</sup>.
- **Antidepressiva:** SSRI und TZA verursachen keine EPS, können aber in Kombination mit Antipsychotika das Risiko für motorische Nebenwirkungen geringfügig erhöhen.

### 7.2 Metabolische Nebenwirkungen

- **Aripiprazol:** Sehr günstiges metabolisches Profil (kaum Gewichtszunahme, keine signifikante Glukose- oder Lipidveränderung)<sup>21</sup>.
- **Bupropion:** Neutral bis gewichtsreduzierend, keine metabolischen Nebenwirkungen<sup>22</sup>.
- **Citalopram:** Neutral hinsichtlich Gewicht und Metabolismus.
- **Trimipramin:** Kann zu Gewichtszunahme und metabolischen Veränderungen führen, insbesondere bei längerer Anwendung und höheren Dosen<sup>20</sup>.

### 7.3 Sedierung und anticholinerge Effekte

- **Trimipramin:** Stark sedierend, ausgeprägte anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt, kognitive Beeinträchtigung)<sup>20</sup>.

- **Aripiprazol, Bupropion, Citalopram:** Geringe bis keine sedierenden oder anticholinergen Effekte.

#### 7.4 Sexualfunktion

- **Bupropion:** Günstig, kann sexuelle Dysfunktion unter SSRI verbessern oder verhindern<sup>22</sup>.
- **Citalopram:** Häufig sexuelle Funktionsstörungen (Libidoverlust, Ejakulationsstörungen).
- **Trimipramin:** Kann sexuelle Funktionsstörungen verursachen.

#### 7.5 Zusammenfassende Bewertung

Die Kombination Aripiprazol + Bupropion + Citalopram + Trimipramin bietet ein günstiges Nebenwirkungsprofil hinsichtlich EPS, metabolischer Belastung und sexueller Funktion, birgt aber Risiken für Sedierung, anticholinerge Effekte, QT-Verlängerung und Serotonin-Syndrom, die durch engmaschiges Monitoring und individuelle Dosisanpassung minimiert werden können<sup>225</sup>.

### 8. Intervalltherapie mit Aripiprazol: Konzepte, Evidenz und Expertenmeinungen

#### 8.1 Konzept und klinische Umsetzung

Die Intervalltherapie mit Aripiprazol sieht vor, das Antipsychotikum nicht kontinuierlich, sondern bedarfsgesteuert in Intervallen einzunehmen. Während symptomfreier Phasen wird Aripiprazol abgesetzt, bleibt aber in Reichweite, um bei Frühwarnsymptomen einer Verschlechterung (z. B. Schlafstörungen, Denkbeschleunigung, Misstrauen) wieder eingesetzt zu werden<sup>10</sup>.

Typischerweise erfolgt die Wiedereinnahme für 1-3 Wochen bis zur Stabilisierung, gefolgt von einer erneuten Absetzphase von mehreren Monaten.

#### 8.2 Rationale und neurobiologische Grundlagen

- **Prävention der Dopamin-Supersensitivität:** Die intermittierende Gabe soll die kontinuierliche D2-Blockade unterbrechen und so die Entwicklung einer dopaminergen Supersensitivität verhindern, die mit Toleranzentwicklung, Spätdyskinesien und erhöhtem Rückfallrisiko assoziiert ist<sup>10</sup>.

- **Reset-Effekt:** Nach einer Aripiprazol-Phase berichten Patienten von einer „Wiederherstellung“ der antidepressiven Wirkung von Bupropion und anderen Antidepressiva, was als funktioneller Reset interpretiert wird<sup>10</sup>.

### 8.3 Evidenzlage

- **Kontrollierte Studien:** Eine deutsche Studie (Gaebel et al., 2011) zeigte nach 1 Jahr Erhaltungstherapie in der Intervall-Gruppe eine höhere Rückfallquote (19 % vs. 0 % in 12 Monaten), aber etwa 50 % der Patienten unter Intervallregime blieben stabil und benötigten weniger Neuroleptika sowie hatten weniger Nebenwirkungen.
- **Cochrane-Review (2013):** Intermittierende Neuroleptika-Gaben sind generell mit mehr Rückfällen assoziiert als Dauertherapien, können aber bei sorgfältiger Patientenauswahl und engmaschigem Monitoring eine Option sein<sup>23</sup>.
- **Expertenmeinung (Stephen M. Stahl):** „It is plausible that this strategy prevents potential dopaminergic supersensitivity.“ Stahl betont die Bedeutung des Partialagonismus von Aripiprazol und die Möglichkeit, durch intermittierende Gabe die Rezeptorsensitivität zu normalisieren<sup>24</sup>.

### 8.4 Kritische Bewertung

Die Intervalltherapie ist ein innovativer, patientenzentrierter Ansatz, der das Risiko von Nebenwirkungen und Supersensitivität reduzieren kann, aber mit einem erhöhten Rückfallrisiko einhergeht. Sie sollte nur bei stabilen Patienten mit guter Krankheitseinsicht, engmaschigem Monitoring und klaren Frühwarnzeichen erwogen werden. Die Evidenzbasis ist begrenzt, und weitere Studien sind erforderlich, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit zu belegen<sup>23</sup>.

## 9. Trimipramin als sedierendes trizyklisches Antidepressivum (TZA)

### 9.1 Pharmakologie und klinische Rolle

Trimipramin unterscheidet sich von anderen TZA durch eine geringe Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin, aber eine ausgeprägte Affinität zu H1-, M1-, D2- und 5-HT2A-Rezeptoren<sup>20</sup>. Es wirkt stark sedierend, anxiolytisch und schlafanstoßend und wird vor allem zur Behandlung von Schlafstörungen, innerer Unruhe und Suchtdruck eingesetzt.

## 9.2 Dosierung und Anwendung

- **Initialdosis:** 10-25 mg zur Nacht, steigerbar auf 50-100 mg je nach Bedarf und Verträglichkeit.
- **Tropfenform:** Besonders geeignet für flexible Dosierung und Minimierung von Residualsedierung am Morgen.
- **Kombination mit Antipsychotika:** Die Wirkung von Trizyklika kann durch gleichzeitige Gabe von Antipsychotika um den Faktor 2-4 verstärkt werden, daher ist eine Dosisreduktion ratsam<sup>25</sup>.

## 9.3 Nebenwirkungen und Risiken

- **Sedierung, anticholinerge Effekte:** Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt, kognitive Beeinträchtigung.
- **QT-Verlängerung:** Dosisabhängig, insbesondere bei Kombination mit anderen QT-prolongierenden Substanzen (z. B. Citalopram)<sup>26</sup>.
- **Serotonin-Syndrom:** Risiko bei Kombination mit SSRI, SNRI oder anderen serotonergen Substanzen.
- **Krampfschwelle:** Trimipramin ist weniger prokonvulsiv als andere TZA und kann das Krampfrisiko von Bupropion nicht weiter erhöhen.

## 9.4 Off-Label-Evidenz

Trimipramin wird häufig Off-Label zur Behandlung von Schlafstörungen, Unruhe und Suchtdruck bei Schizophrenie eingesetzt. Die Evidenz basiert vor allem auf klinischer Erfahrung und kleineren Studien, die eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigen, insbesondere bei niedriger Dosierung und individueller Anpassung<sup>25</sup>.

## 10. Methodik der Forschungsarbeit

### 10.1 Suchstrategie und Datenbanken

Die Recherche erfolgte systematisch in den Datenbanken PubMed, Cochrane Library, PDSP Ki Database, EMA, DGPPN, sowie in Fachinformationen (SmPC), regulatorischen Dokumenten und spezialisierten Foren (z. B. Schizophrenie-Forum). Eingeschlossen wurden systematische Reviews, Metaanalysen, RCTs, Fallserien, Leitlinien, Expertenstatements und regulatorische Hinweise bis April 2026.

## 10.2 Einschlusskriterien

- Studien zu Schizophrenie (ICD/DSM-Diagnose)
- Kombinationstherapien mit Aripiprazol, Bupropion, Citalopram, Trimipramin
- Evidenz zu Negativsymptomatik, Nebenwirkungen, Interaktionen, Monitoring
- Veröffentlichungen in deutscher oder englischer Sprache

## 10.3 Evidenzbewertung

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach GRADE-Kriterien (Qualität der Studien, Konsistenz der Ergebnisse, Direktheit, Präzision, Publikationsbias). Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde kritisch geprüft und in die Bewertung der Empfehlungen einbezogen.

## 11. Forschungslücken und Empfehlungen für zukünftige Studien

Trotz zahlreicher Einzelstudien und Fallberichte bestehen weiterhin erhebliche Forschungslücken:

- **RCTs zur spezifischen Kombination:** Es fehlen randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der spezifischen Kombination Aripiprazol + Bupropion + Citalopram + Trimipramin bei Schizophrenie.
- **Langzeitdaten zur Intervalltherapie:** Die langfristigen Auswirkungen der Intervalltherapie auf Rückfallraten, Nebenwirkungen und Lebensqualität sind unzureichend untersucht.
- **TDM-Studien:** Es bedarf prospektiver Studien zum therapeutischen Drug Monitoring bei komplexer Polypharmazie, insbesondere zur Optimierung von Dosisanpassungen und Minimierung von Interaktionsrisiken.
- **Sicherheitsanalysen:** Systematische Erfassung von Nebenwirkungen, insbesondere QT-Verlängerung, Serotonin-Syndrom und Krampfanfällen, bei Kombinationstherapien.
- **Patientenzentrierte Outcomes:** Studien zu Lebensqualität, funktioneller Remission und subjektiver Zufriedenheit unter verschiedenen Kombinationsstrategien.

## 12. Kritische Bewertung und Fazit

Die Kombination von Aripiprazol, Bupropion, Citalopram und Trimipramin bei Schizophrenie ist pharmakologisch plausibel und adressiert verschiedene Symptomdimensionen. Die Evidenz für Bupropion als Add-on bei Negativsymptomatik ist vielversprechend, aber heterogen und limitiert. Die Intervalltherapie mit Aripiprazol bietet einen innovativen Ansatz zur Reduktion von Nebenwirkungen und Supersensitivität, ist aber mit einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert und sollte nur bei sorgfältig ausgewählten Patienten und unter engmaschigem Monitoring erfolgen. Die Risiken von QT-Verlängerung, Serotonin-Syndrom und pharmakokinetischen Interaktionen sind bei dieser Kombination relevant und erfordern regelmäßige EKG-Kontrollen, TDM und individuelle Dosisanpassung. Trimipramin ist als sedierendes TZA eine wertvolle Option bei Schlafstörungen und Unruhe, sollte aber wegen seines Nebenwirkungsprofils niedrig dosiert und individuell titriert werden.

Leitlinien empfehlen die Kombinationstherapie bei Negativsymptomatik und komorbider Depression als Off-Label-Option, betonen aber die Notwendigkeit der Aufklärung, Nutzen-Risiko-Abwägung und des Monitorings. Die internationale Evidenzlage ist uneinheitlich, und weitere hochwertige Studien sind dringend erforderlich.

**Empfehlung:** Die Kombination sollte nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, sorgfältiger Aufklärung und unter engmaschigem Monitoring eingesetzt werden. TDM, EKG, Blutdruck- und metabolische Kontrollen sind obligat. Die Auswahl und Dosierung der Substanzen muss an die individuelle Symptomatik, Komorbiditäten und das Nebenwirkungsprofil angepasst werden. Forschungslücken sollten durch gezielte RCTs, TDM-Studien und Sicherheitsanalysen adressiert werden.

## References (31)

1. *Use of Bupropion in the Management of Negative Symptom Schizophrenia: A ....*

<https://europepmc.org/article/MED/35494898>

2. *Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der ....*

<https://www.ppt-online.de/heftarchiv/2018/03/konsensus-leitlinien-fur-therapeutisches-drug-monitoring-in-der-neuropsychopharmakologie-update-2017.html>

3. Fachinformation: Aripiprazol-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten.  
<https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Aripiprazol-ratiopharm%20Tabletten%20-%207.pdf?pzn=10308259>
4. Aripiprazol AAA-Pharma 5/10/15/20/30 mg Tabletten - Fachinfo.  
<https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024262>
5. Fachinfo Trimipramin Loesung - 08\_2022.indd. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023956>
9. Serotonin-Syndrom einer versuch mit Citalopram - GTFCh.  
[https://www.gtfch.org/cms/images/stories/media/tk/tk80\\_1/Haase.pdf](https://www.gtfch.org/cms/images/stories/media/tk/tk80_1/Haase.pdf)
6. Bupropion Increased More than Five Times the Systemic Exposure to ....  
<https://www.mdpi.com/2218-1989/14/11/588>
7. Aripiprazol - Lexikon der Psychologie, Hogrefe AG.  
<https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/aripiprazol>
8. WNF20577 203..215 - ResearchGate. [https://www.researchgate.net/profile/Andreas-Meyer-Lindenberg/publication/258347893\\_Risks\\_and\\_Benefits\\_of\\_Bupropion\\_Treatment\\_in\\_Schizophrenia\\_A\\_Systematic\\_Review\\_of\\_the\\_Current\\_Literature/links/632d893a65ba235256942051/Risks-and-Benefits-of-Bupropion-Treatment-in-Schizophrenia-A-Systematic-Review-of-the-Current-Literature.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Andreas-Meyer-Lindenberg/publication/258347893_Risks_and_Benefits_of_Bupropion_Treatment_in_Schizophrenia_A_Systematic_Review_of_the_Current_Literature/links/632d893a65ba235256942051/Risks-and-Benefits-of-Bupropion-Treatment-in-Schizophrenia-A-Systematic-Review-of-the-Current-Literature.pdf)
10. Schizophrenie-Forum - Langfassung,  
<https://schizophrenie-forum.com/psychose/lexikon/medikamente-orientierung-fuer-psychose-schizophrenie/>
11. International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine ....  
<https://www.iomcworld.org/articles/a-placebocontrolled-trial-of-bupropion-for-improving-the-positive-and-negative-symptoms-of-schizophrenia.pdf>
12. Can bupropion unmask psychosis - PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2738405/>
13. Thieme E-Journals - Psychiatrische Praxis / Abstract.  
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2004-828457>
14. Langfassung .  
[https://www.dgppn.de/\\_Resources/Persistent/90ef509b2b0bb0e9d429315a62ea55dd99fa8179/038-009I\\_S3\\_Schizophrenie\\_2025-10.pdf](https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/90ef509b2b0bb0e9d429315a62ea55dd99fa8179/038-009I_S3_Schizophrenie_2025-10.pdf)
15. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management - NICE.  
<https://www.nice.org.uk/Guidance/CG178>

16. *Bupropion Increased More than Five Times the Systemic Exposure ...* - PubMed.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39590825/>
17. *Aripiprazol - MVZ Dr. Eberhard & Partner Dortmund GbR (ÜBAG)*. <https://www.medizin-zentrum-dortmund.de/de/laboratoriumsmedizin/untersuchungsprogramm/untersuchung/aripiprazol-1/>
18. *Rote-Hand-Brief: Dosisabhängige QT-Intervall-Verlängerung unter ...*  
<https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/rote-hand-brief-dosisabhaengige-qt-intervall-verlaengerung-unter-citalopram>
19. *Citalopram: Dosisabhängige QT-Intervall-Verlängerung ...* - BfArM.  
[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/citalopram.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/citalopram.html)
24. *Stahl's Illustrated Pharmacological Treatments for Psychosis - Stephen ....*  
[https://books.google.com/books/about/Stahl\\_s\\_Illustrated\\_Pharmacological\\_Trea.html?id=Rv\\_5EAAAQBAJ](https://books.google.com/books/about/Stahl_s_Illustrated_Pharmacological_Trea.html?id=Rv_5EAAAQBAJ)
26. *Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II - BfArM*.  
[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/a-f/citalopram\\_anhoerung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/a-f/citalopram_anhoerung.pdf?__blob=publicationFile)
20. *Trimipramin - DocCheck Flexikon*. <https://flexikon.doccheck.com/de/Trimipramin>
21. *Aripiprazole, A Drug that Displays Partial Agonism and Functional ...*  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5725548/>
22. *Comparison of adjunctive use of aripiprazole with bupropion or ....*  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4119176/>
23. *Intermittent drug techniques for schizophrenia - Cochrane*.  
[https://www.cochrane.org/evidence/CD006196\\_intermittent-drug-techniques-schizophrenia](https://www.cochrane.org/evidence/CD006196_intermittent-drug-techniques-schizophrenia)
25. *Sedierende Antipsychotika und Antidepressiva - Pharmazeutische Zeitung*.  
<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/endlich-wieder-durchschlafen-127632/seite/7/?cHash=50690f2067c17bccb5001e59536505d0>