

Neuroleptika minimal

Warum und Wie

Volkmar Aderhold

Hamburg

Institut für Sozialpsychiatrie
an der Universität Greifswald

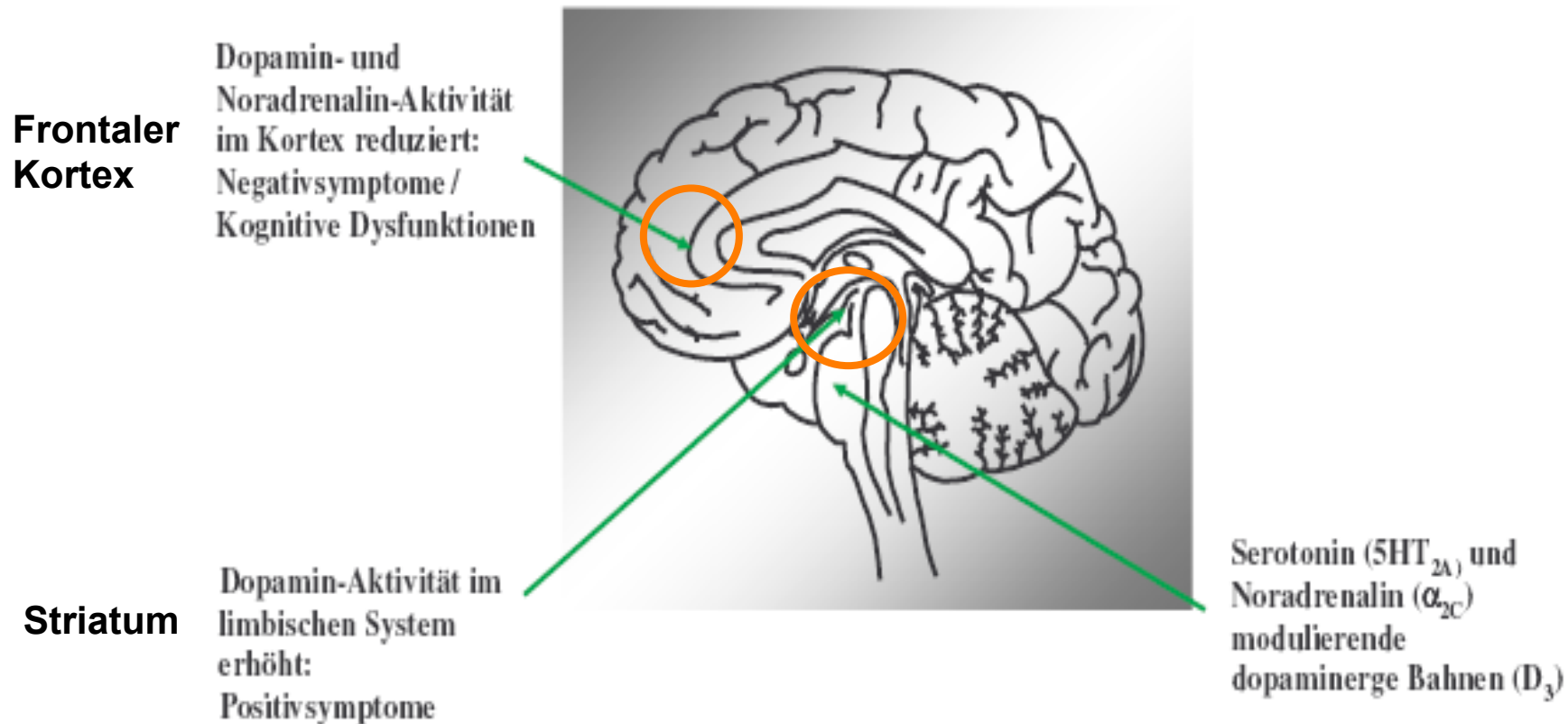
Gliederung

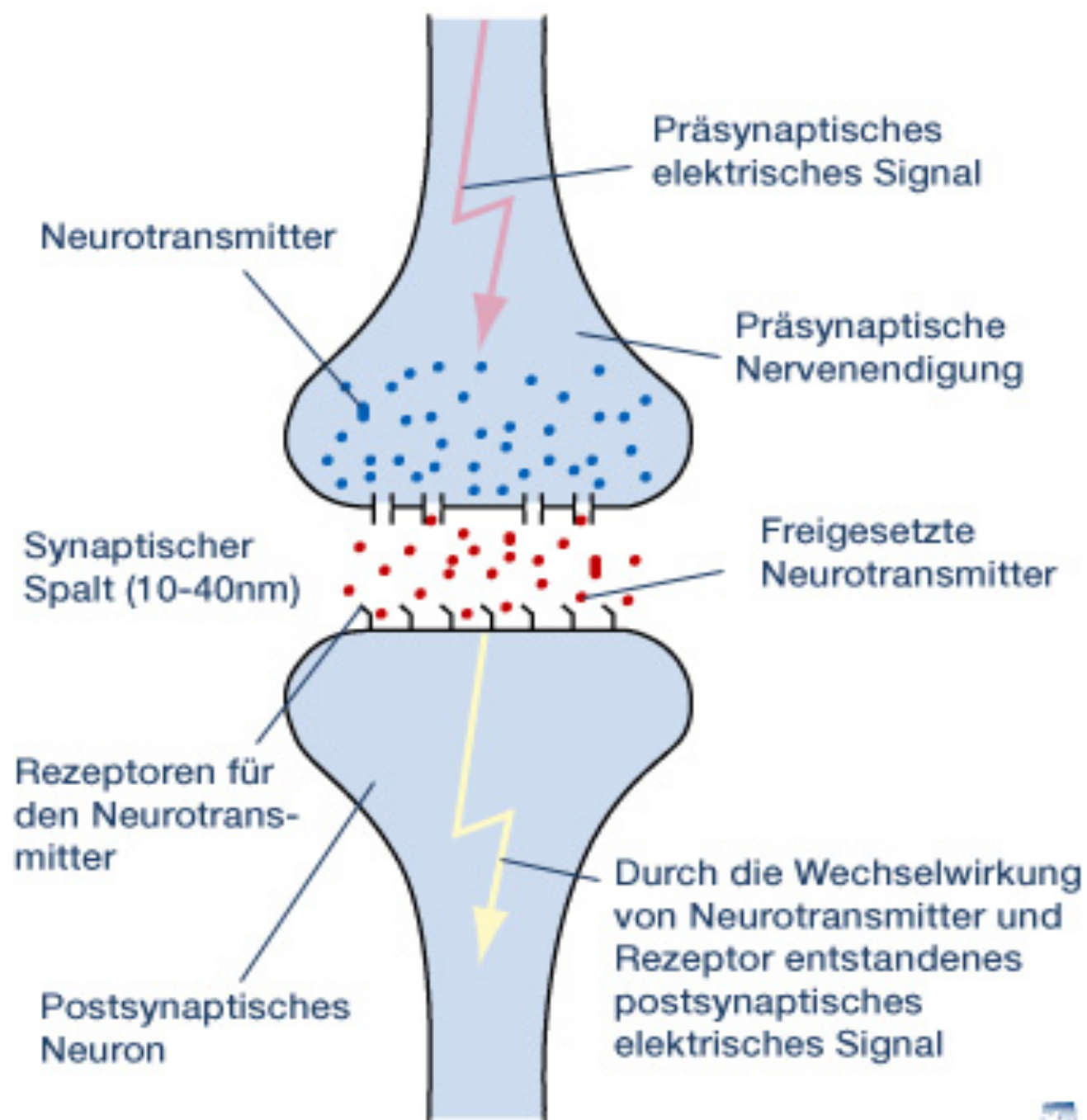
- Dopaminsystem und „Schizophrenie“
- Dopaminsystem und Neuroleptika
- Wirksamkeit
- Dosisabhängige Nebenwirkungen
- Upregulation/Super-Sensibilisierung
- Polypharmazie
- Niedrigdosierung
- Begleitetes Reduzieren und Absetzen
- Selektive Behandlung mit Neuroleptika
- Zusammenfassung

Ein Gehirn
muss sein



Neurochemische Basis der Schizophrenie – Basis der neuroleptischen Behandlung

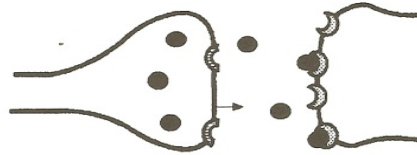




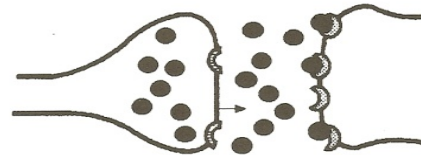
Wirkungsweise von Neuroleptika



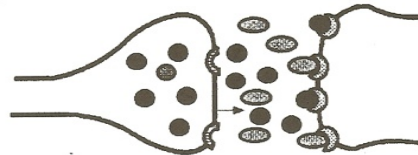
1. Netzwerk von Nervenzellen



2. Normale
Dopaminfreisetzung



3. Überregung durch
vermehrte
Dopaminausschüttung



4. Akute Neuroleptika-
wirkung mit Hemmung
der Reizübertragung

● Dopamin

● Neuroleptikum

Neuroleptika Wirkmechanismus

Bei psychotischen Symptomen besteht eine:

präsynaptisch erhöhte Dopaminausschüttung

im ventralen Striatum

in 60 - 70% episodischer Verlauf

Neuroleptikawirkung:

postsynaptische Dopaminrezeptorblockade

„D2 Blocker“

therapeutisches Fenster = **50 - 70%** D2-Blockade

Neuroleptika wirken nicht „kurativ“

Dosisbereiche

Ersterkrankte

Akutdosis in Haldoläquivalenten

1 - 3 mg pro Tag

Mehrfach Erkrankte

Durchschnittliche Akutdosis Haloperidoläquivalente

3.3 – 4 mg pro Tag - bis 10 mg nur wenige

von unten langsam Aufdosieren

Langfristige Wirksamkeit von Neuroleptika

Wirksamkeit NL bei **Ersterkrankten**

N = 491

über 6 Monate

Levine et al 2010 Schizo Bull

Trajektor	Anteil an Gesamtgruppe	Bewertung	PANSS ↓ in % nach 6 Mo	Abbruch
1	14.9%	milde Symptome	um 59%	29,7%
2	17,1 %	erhebliche Symptome stärkste Verbesserung	um 75%	37,6%
3	22,3 %	milde Symptome	um 29%	46,8%
4	14,5%	erhebliche Symptome geringe Verbesserung	um 20%	65,3%
5	31,3 %	geringste Verbesserung	um 19%	65,8%

32%



46%



Levine et al 2010

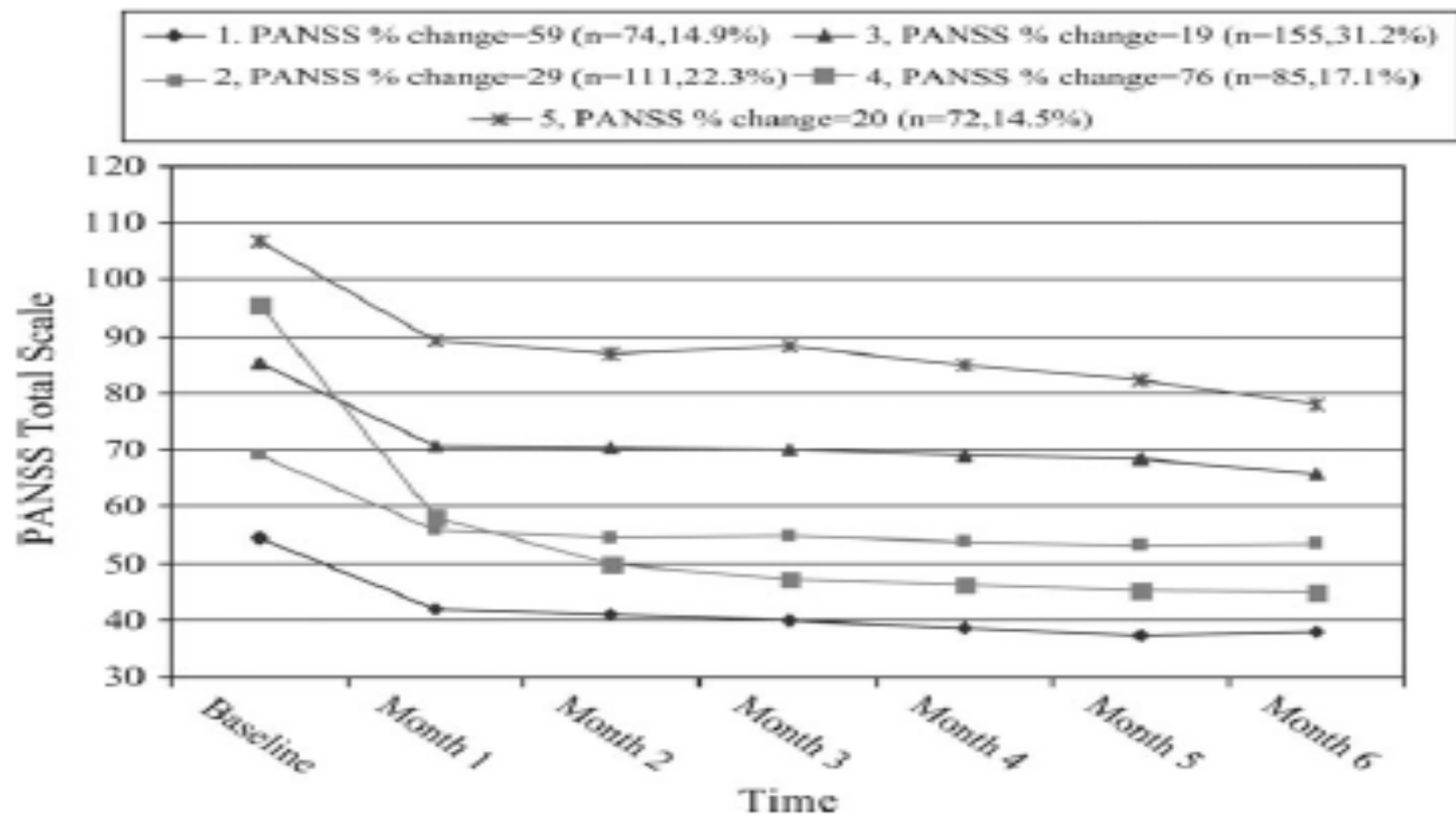


Fig. 1. Symptom Severity Trajectories at 4 wk and 6 mo.

Wirksamkeit NL **mehrere Episoden**

N = 420

über 6 Wochen

Marques et al 2011

Trajektor	Anteil an Gesamtgruppe	Bewertung	PANSS ↓ in % nach 6 Wo
1	10%	„dramatische“ Responder	74%
2	22%	Responder	50% ≅ Placebo
3	48%	partielle Responder	20% ≅ Placebo
4	20%	Non-Responder	keine Reduktion

Wirksamkeit Neuroleptika

N = 308 über 18 Monate - CATIE-Studie

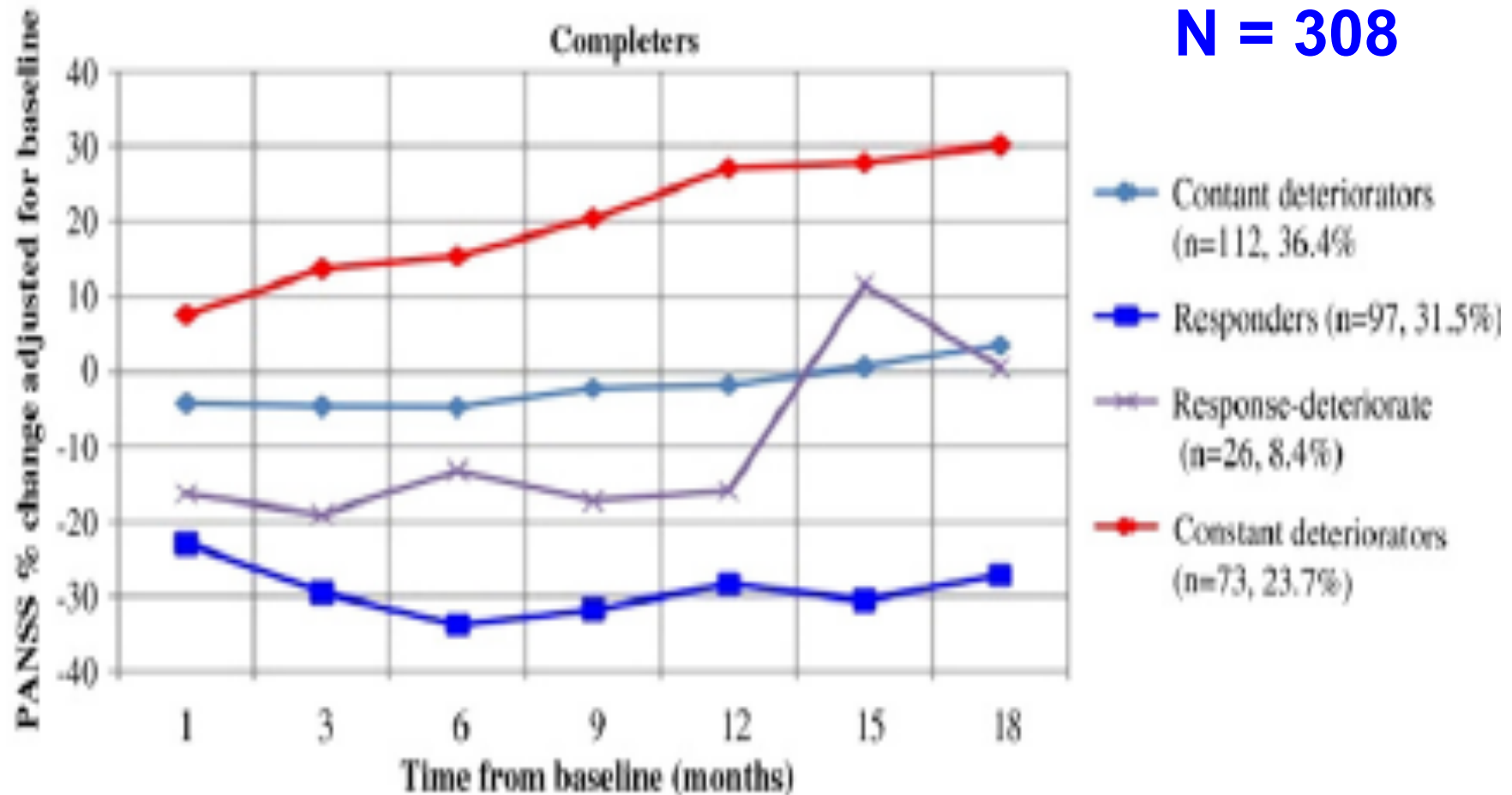
Trajektor	Anteil an Gesamtgruppe	Bewertung	PANSS ↓ o ↑ in % nach 18Mon.
1	31.5%	Responder <i>Olanzapin, Perphenazin</i>	↓ 28%
2	8.4%	initiale Response, dann Verschlechterung	↓↑ um 20%
3	36.4%	konstante leichte Verschlechterung	↑ 5-10%
4	23,7%	konstante erhebliche Verschlechterung	↑ 30% Levine et al 2012

68,5%

CATIE „completers“

Levine et al 2012

N = 308

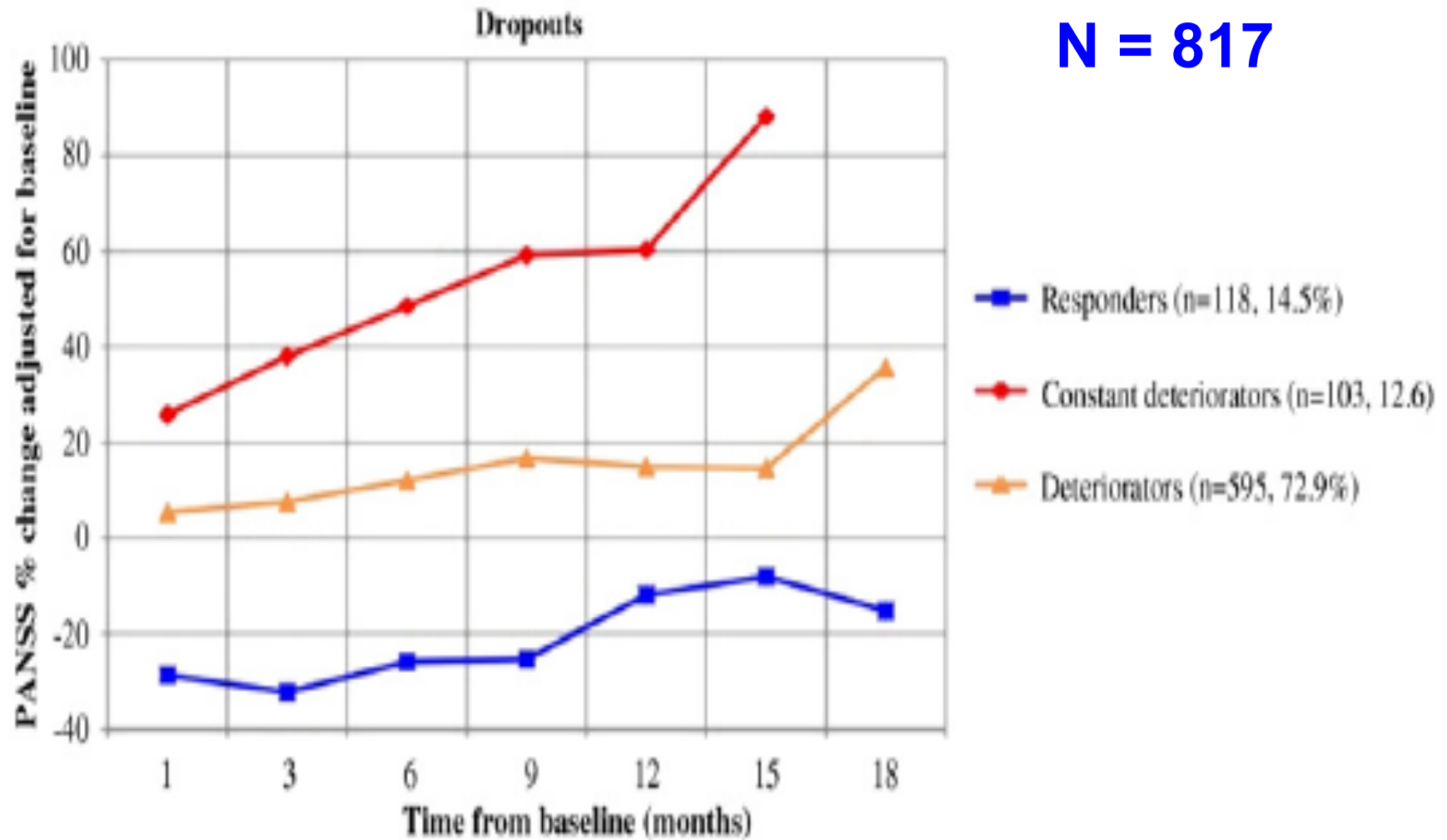


Responder insgesamt = 8,6% = 97 von 1125

CATIE Studienabbrecher

Levine 2012

N = 817



Response trajectories in “real-world” naturalistically treated schizophrenia patients

Rebecca Schennach ^{a,*}, Sebastian Meyer ^a, Florian Seemüller ^a, Markus Jäger ^a, Max Schmauss ^b, Gerd Laux ^c, Herbert Pfeiffer ^d, Dieter Naber ^e, Lutz G. Schmidt ^f, Wolfgang Gaebel ^g, Joachim Klosterkötter ^h, Isabella Heuser ⁱ, Wolfgang Maier ^j, Matthias R. Lemke ^k, Eckart Rüther ^l, Stefan Klingberg ^m, Markus Gastpar ⁿ, Richard Musil ^a, Hans-Jürgen Möller ^a, Michael Riedel ^{a,o}

Schizophrenia Research 139 (2012) 218–224

N = 399

Stationäre Akutbehandlung

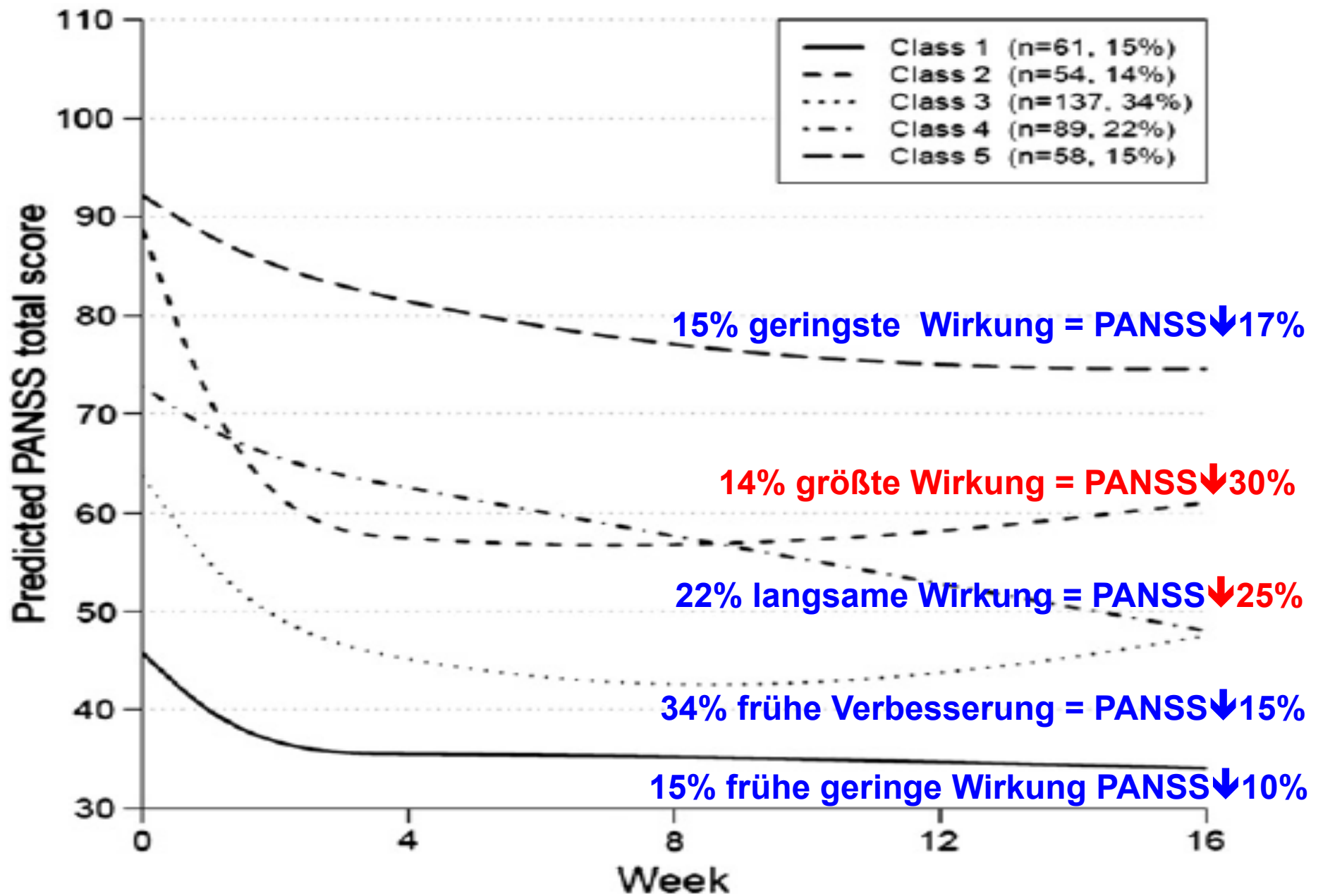


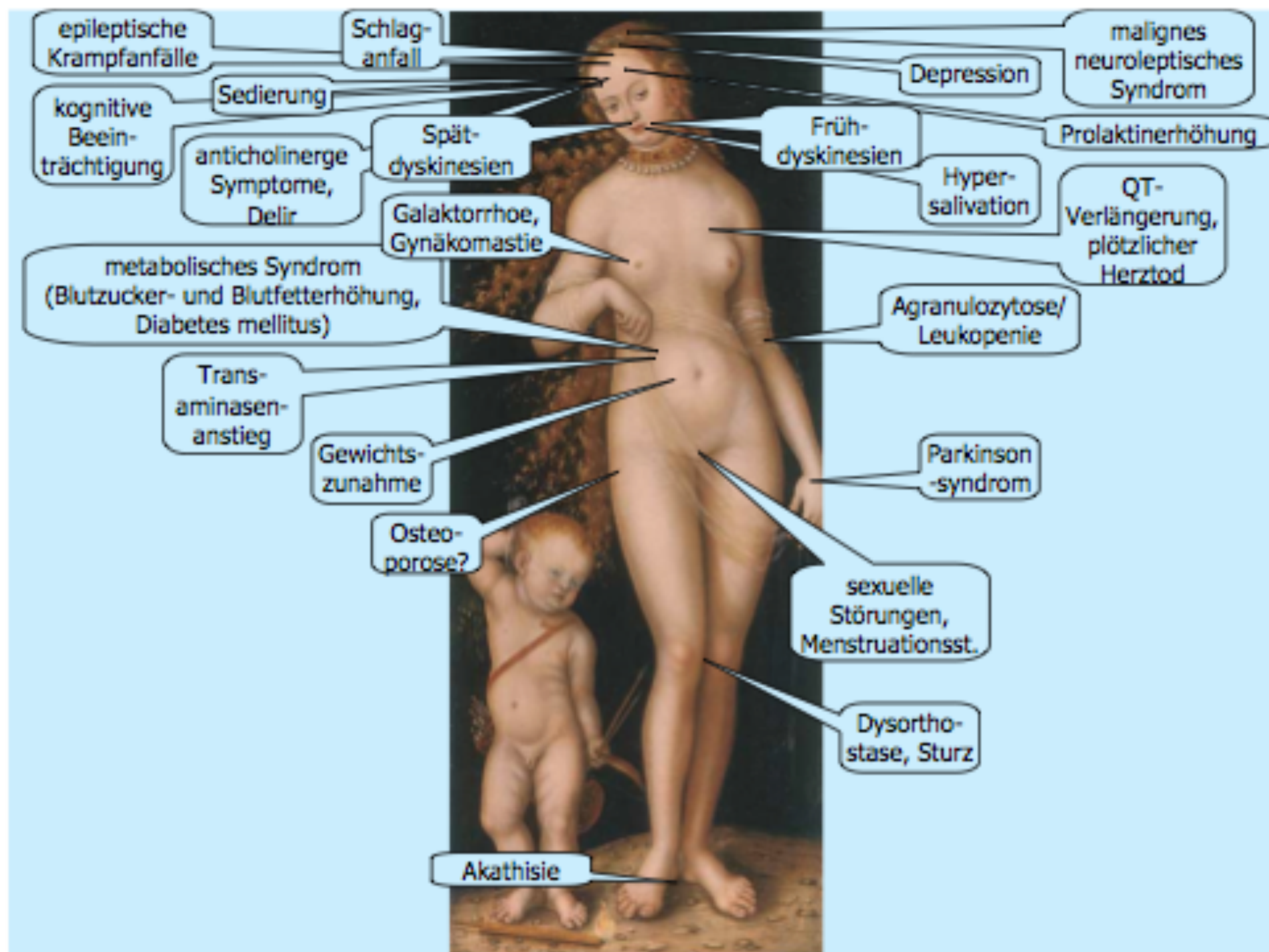
Fig. 1. Response trajectories of naturalistically treated schizophrenia inpatients.

Nebenwirkungen

Dopamin

Dopamin als Neurotransmitter beteiligt an

- Motivation, Neugierde, Bedeutung von Neuem
- Lebensfreude, Emotionen
- Aktivierung von Handlung, Belohnung
- Aufmerksamkeit
- Reaktion auf aversive Reize
- Bedeutungsfindung
- Abweichende Bedeutungszuschreibung



Nebenwirkungen durch DA-Blockade mit Schwellenwert

Nebenwirkungen treten auf ab:

Prolaktinerhöhung ab **72%**

extrapyramidalmotorischen Störungen, Akathisie ab **78%**

Dysphorie und kognitive Beeinträchtigungen ab **70%**

verstärkte depressive und negative Symptome ab **70%**

Gilt für Typika wie Atypika

besonders hohes Risiko:

Menschen mit geringgradig erhöhter DA-Ausschüttung

Langsame Metabolisierer des Cytochrom P 450

Dosisabhängige Nebenwirkungen

- weitere -

- plötzlicher Herztod
- Herzinfarkt (1 nat. Registerstudie 2014)
- metabolische Nebenwirkungen
- kardiovaskuläre Nebenwirkungen
- kardiovaskuläre Mortalität
- sexuelle Nebenwirkungen

Dosisabhängige Nebenwirkungen

- initiale Dysphorie → **Non-Compliance**
- motorische Nebenwirkungen
- kognitive Beeinträchtigung
- pharmakogene Negativ-Symptome
- metabolische Nebenwirkungen
- kardiovaskuläre Nebenwirkungen
- kardiovaskuläre Mortalität
- Herzinfarkt (1 nat. Registerstudie)
- plötzlicher Herztod
- sexuelle Nebenwirkungen

Substanzabhängige Nebenwirkungen

Systematic Review of Early Cardiometabolic Outcomes of the First Treated Episode of Psychosis

Debra L. Foley, PhD; Katherine I. Morley, PhD

Arch Gen Psychiatry. Published online February 7, 2011.

Vor der Behandlung

Übergewicht und Adipositas 36% - 42%

Nach 6 Monaten

Übergewicht und Adipositas 58% - 71%

Anstieg des BMI von 23.9 auf 27.6 kg/m²

Systematic Review of Early Cardiometabolic Outcomes of the First Treated Episode of Psychosis

Debra L. Foley, PhD; Katherine I. Morley, PhD

Arch Gen Psychiatry. Published online February 7, 2011.

Nach 12 Monaten Anstieg von

Insulin, Insulinresistenz

Cholesterin

LDL-Cholesterin

Triglyceride

Leptin

Systematic Review of Early Cardiometabolic Outcomes of the First Treated Episode of Psychosis

Debra L. Foley, PhD; Katherine I. Morley, PhD

Arch Gen Psychiatry. Published online February 7, 2011.

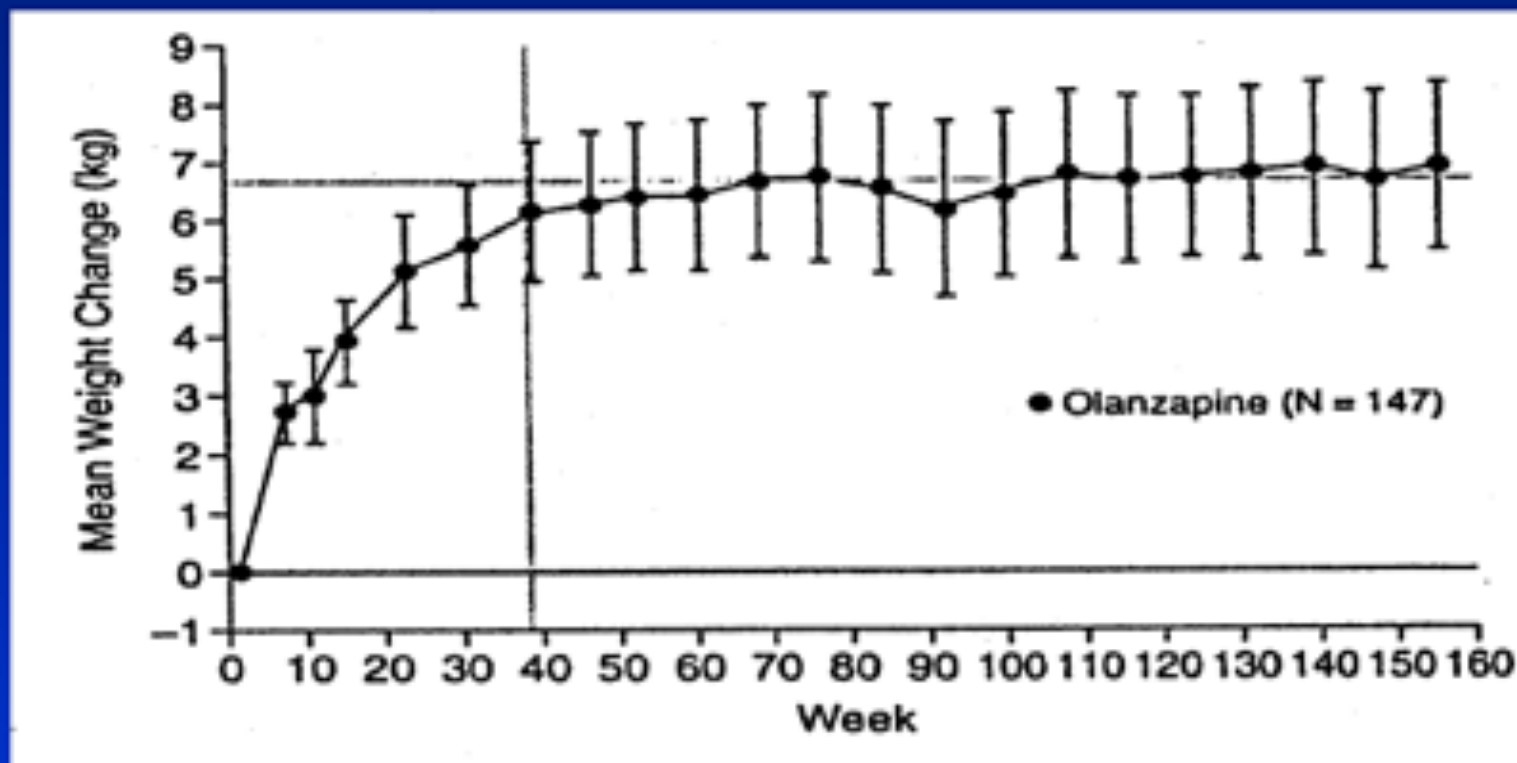
Gewichtszunahme nach Ø 1 Jahr

Olanzapin	+ 11-17 kg
Amisulprid	+ 10 kg
Clozapin	+ 10 kg
Quetiapin	+ 10 kg
Risperidon	+ 8 - 9 kg
Haloperidol	+ 4 -11 kg
Chlorpromazin	+ 6 kg
Ziprasidon	+ 5 kg
Perphenazin	+ 1 kg

Non-Compliance nicht kontrolliert

Gewichtszunahme unter Olanzapin

Bruce J. et al., J Clin Psychiatry 62:2, February 2001



LANCET Editorial 2011

„Die Kombination **antipsychotischer Nebenwirkungen** mit schlechter **Ernährung**, **Bewegungsmangel**, einem hohen Prozentsatz an **Rauchern** und anderen Faktoren in Verbindung mit einer psychotischen Erkrankung in Verbindung mit **sozioökonomischer Benachteiligung** hat einen **verheerenden Effekt auf die kardio-metabolische Gesundheit**. Deshalb verwundert es nicht, dass Menschen mit schweren psychischen Störungen um 16 – 25 Jahre kürzer als die Allgemeinbevölkerung leben und dass **koronare Herzerkrankungen und nicht Suizid die Haupttodesursache** ist.“

Nebenwirkungen

- Bei 42 % der Patienten führen Nebenwirkungen zu therapeutischen Konsequenzen
- Lebensqualität von 2/3 als mäßig oder gering eingestuft.
- Bis 80 % der Pat. nehmen im Verlauf Medikation nicht (wie vorgesehen) ein.

Bedeutung der kumulativen Gesamtdosis

Abbau Grauer und Weißer Substanz
durch Neuroleptika

Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes

A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia

Beng-Choon Ho, MRCPsych; Nancy C. Andreasen, MD, PhD; Steven Ziebell, E
Ronald Pierson, MS; Vincent Magnotta, PhD

Arch Gen Psychiatry. 2011;68(2):128-137

211 Ersterkrankte Patienten Schizophrenie-Diagnose

Untersuchungszeitraum 7 (-14 Jahre)

Ø 3 MRI pro Patient

4 Untersuchungsvariablen

- Krankheitsdauer
- Krankheitsschwere
- Substanzmissbrauch
- Antipsychotische Medikation

Keine randomisierte Kontrollgruppe

Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes

Arch Gen Psychiatry. 2011;68(2):128-137

A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia

Beng-Choon Ho, MRCPsych; Nancy C. Andreasen, MD, PhD; Steven Ziebell, BS; Ronald Pierson, MS; Vincent Magnotta, PhD

Resultate:

**Reduktion der grauen und weißen Substanz
partiell in Abhängigkeit von Dosis und Dauer
der neuroleptischen Medikation**

Größte Reduktion der Grauen Substanz zu Beginn der Behandlung

Kein wesentlicher Unterschied Typika - Atypika

Geringer Einfluss der Krankheitsschwere

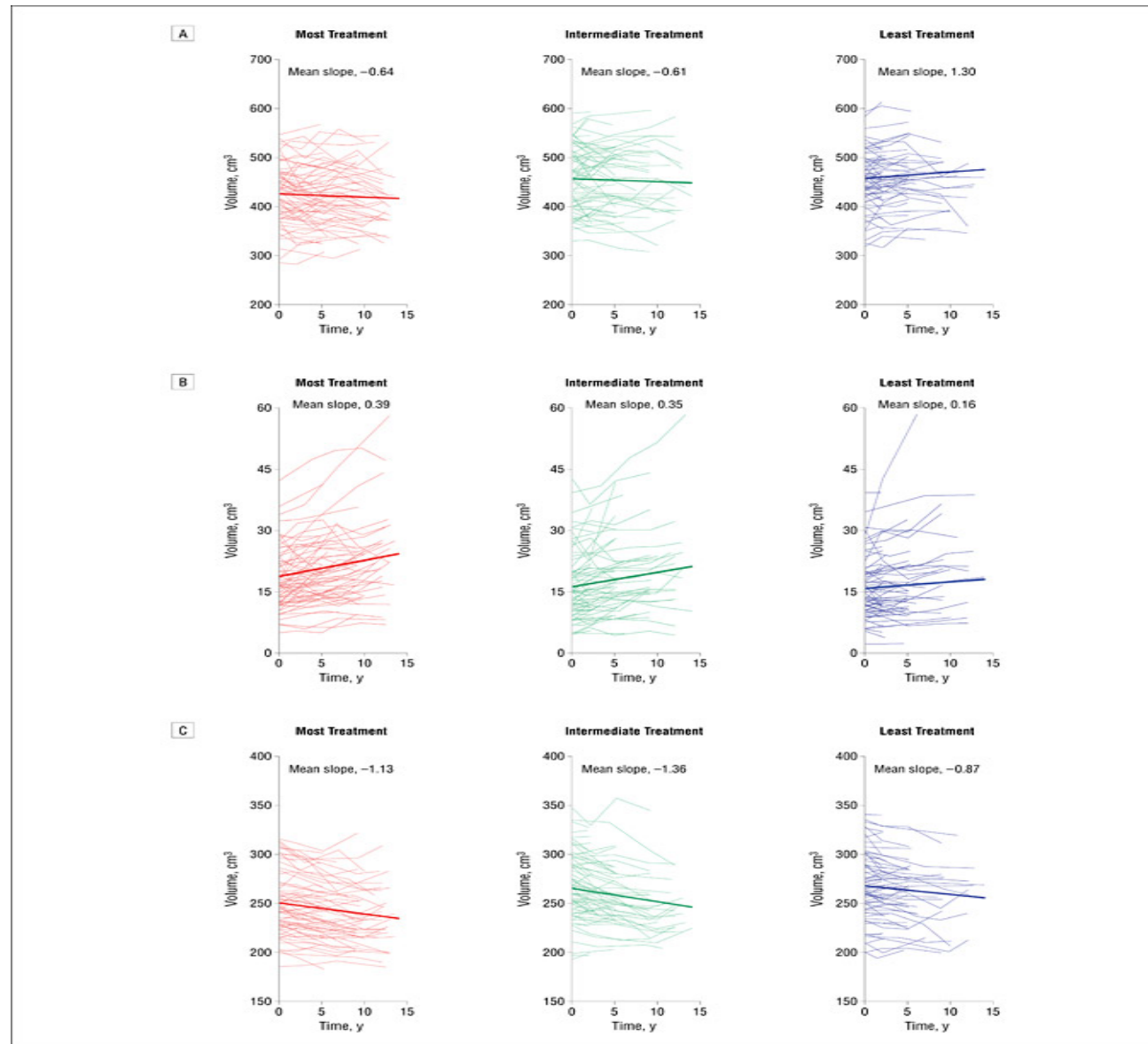
Kein Einfluss von Substanzmissbrauch

**Ho: „Kein ideales Studiendesign, jedoch so gut wie wir
jemals mit so etwas nur kommen können.“**

Weißer
Substanz
insgesamt

Lateraler
Ventrikel

Frontale
graue
Substanz



Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes

A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia

Beng-Choon Ho, MRCPsych; Nancy C. Andreasen, MD, PhD; Steven Ziebell, BS; Ronald Pierson, MS; Vincent Magnotta, PhD

Therapeutische Schlussfolgerung:

Empfehlung die Antipsychotika **nicht** abzusetzen.

„Für jeden Patienten die **niedrigste Dosis** verordnen, um Symptome zu kontrollieren.“

Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes

A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia

Beng-Choon Ho, MRCPsych; Nancy C. Andreasen, MD, PhD; Steven Ziebell, BS; Ronald Pierson, MS; Vincent Magnotta, PhD

Kommentar zu steilem Anstieg der Atypika-Anwendung bei Kindern, Älteren, Bipolaren Störungen, Depressionen:

„Bei nicht-schizophrenen psychiatrischen Störungen sollten Antipsychotika mit Vorsicht angewandt werden, **nach sorgfältiger Abwägung von Risiken und Nutzen.**“

Klinische Bedeutung

Neurokognition ↓

Psychosoziales Funktionsniveau ↓

Positiv-Symptomatik ↑ (Ausnahme Wahn? Gur 1998)

Negativ-Symptomatik ↑

Persönlichkeitsveränderungen ?

Metaanalyse zu mehrfach Erkrankten

1046 Patienten

Metaanalyse zu Ersterkrankten

965 Patienten

Frontale Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika?

V. Aderhold¹ · S. Weinmann² · C. Hägele³ · A. Heinz³

Nervenarzt online seit 5/2014

Systematisches Review

- 10 Longitudinalstudien zur Frontalregion
- Erhebung hirnstruktureller Veränderungen
- Korrelation mit Dosis bzw. Dauer antipsychotischer Medikation
- Kontrolle Krankheitsschwere und Dauer
- Weitere Einflussfaktoren

Abstract:

„Angesichts des Beitrags von Antipsychotika zu den hirnstrukturellen Veränderungen, die offenbar **kumulativ dosisabhängig** sind und **negative Auswirkungen** für die Neurokognition, die **Positiv- und Negativsymptomatik** und das **soziale Anpassungsniveau** mit sich bringen können, sollten die **Empfehlungen zur antipsychotischen Langzeit-Behandlung neu überdacht werden**. Vor dem Hintergrund der neurobiologischen Befunde empfehlen wir und andere, **möglichst niedrige antipsychotische Dosierungen zur Symptomkontrolle** einzusetzen. Bei psychiatrischen Störungen außerhalb des Schizophrenie-Spektrums sollten Antipsychotika ebenfalls nur mit Vorsicht und nach sorgfältiger Abwägung von Risiken und Nutzen angewandt werden. **In diesem Kontext werden zunehmend auch Behandlungsansätze relevant, welche die antipsychotische Medikation minimieren, oder sogar einen nur selektiven Einsatz erlauben.**“

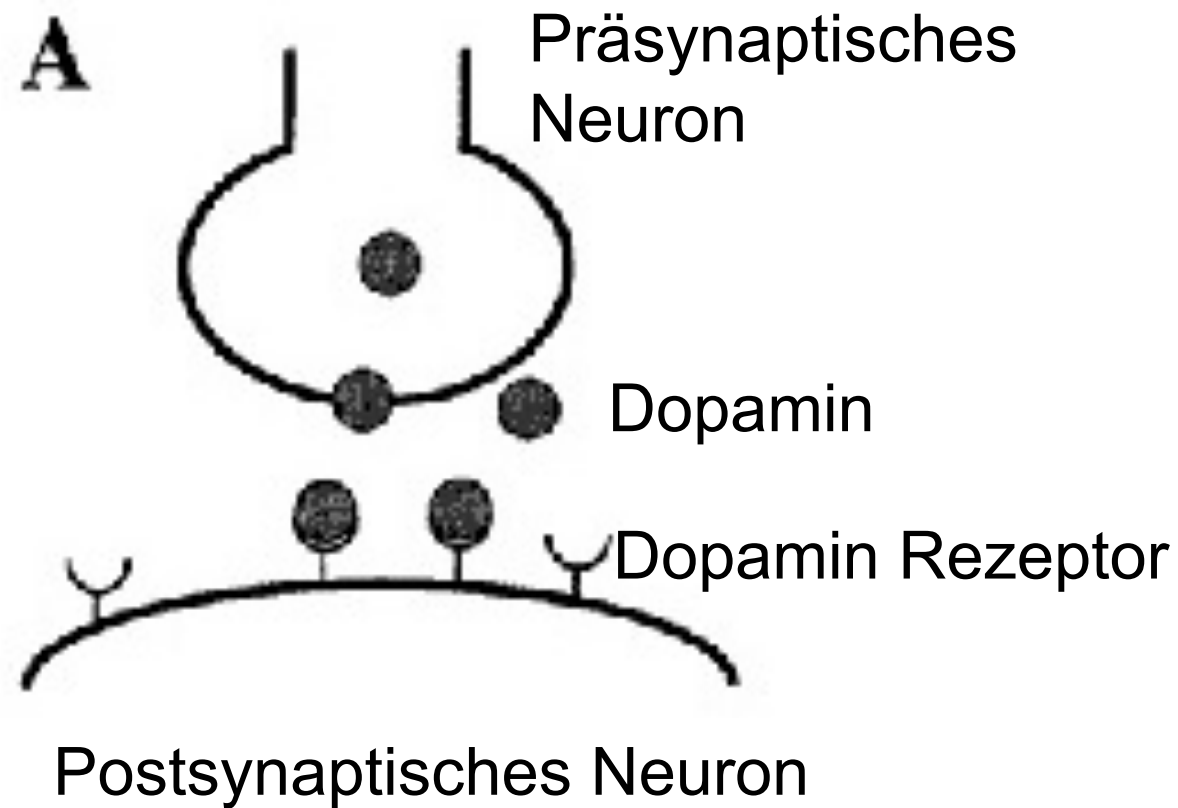
**Veränderungen
des
striatalen Dopamin-Rezeptors
durch
Neuroleptika**

Dosisabhängige Reaktion der D2-Rezeptoren auf Neuroleptika

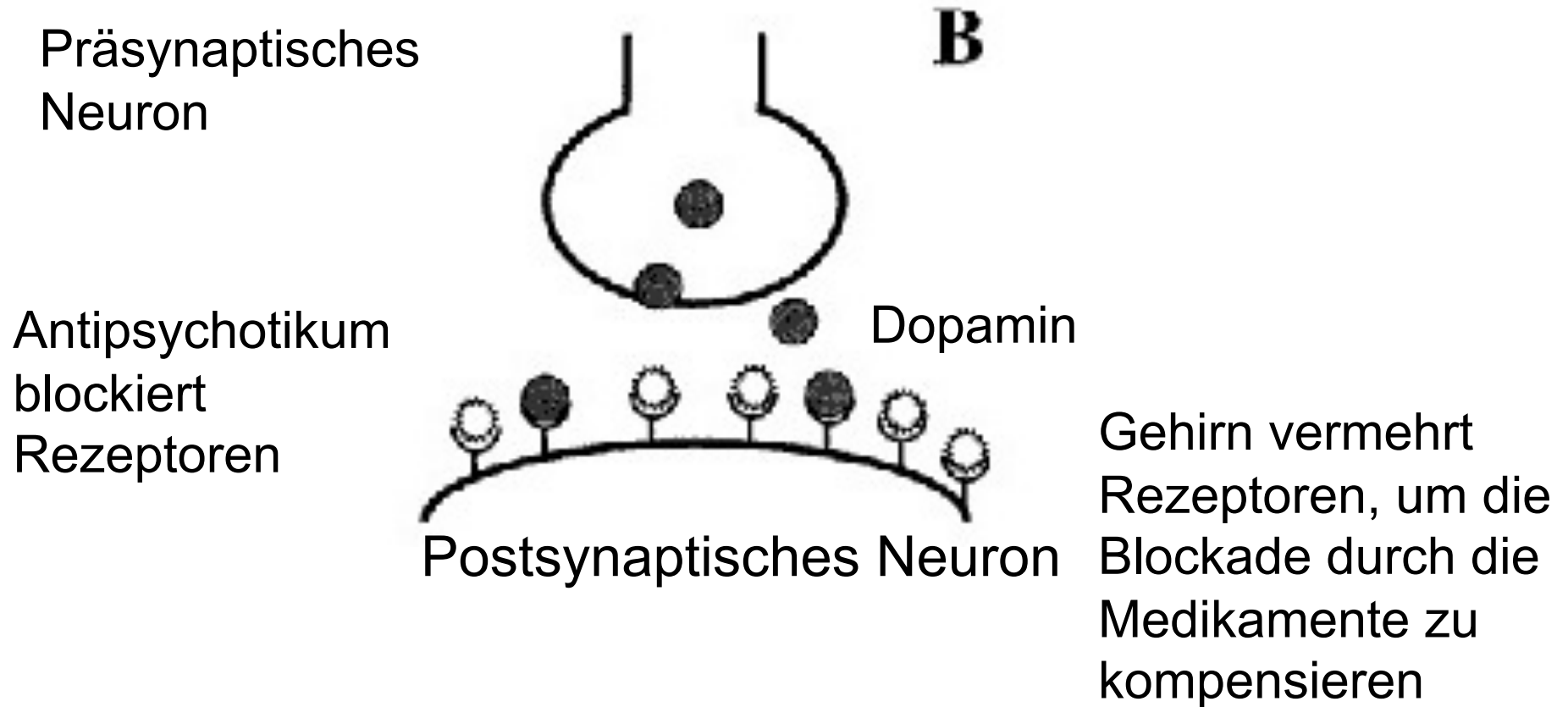
- **Vermehrung (upregulation) im Striatum**
 - nach mehreren Monaten: + 34 %
 - nach mehreren Jahren: + 70 – 100 %
- **Super-Sensibilisierung der DA-Rezeptoren**
 - höhere Empfindlichkeit für Dopamin
- **Zusätzlich vermehrte präsynaptische Dopaminsynthese**
 - Blockade präsynaptische D2-Autorezeptoren

Vermehrung
Upregulation

Dopamin Funktion vor der Einnahme von Antipsychotika



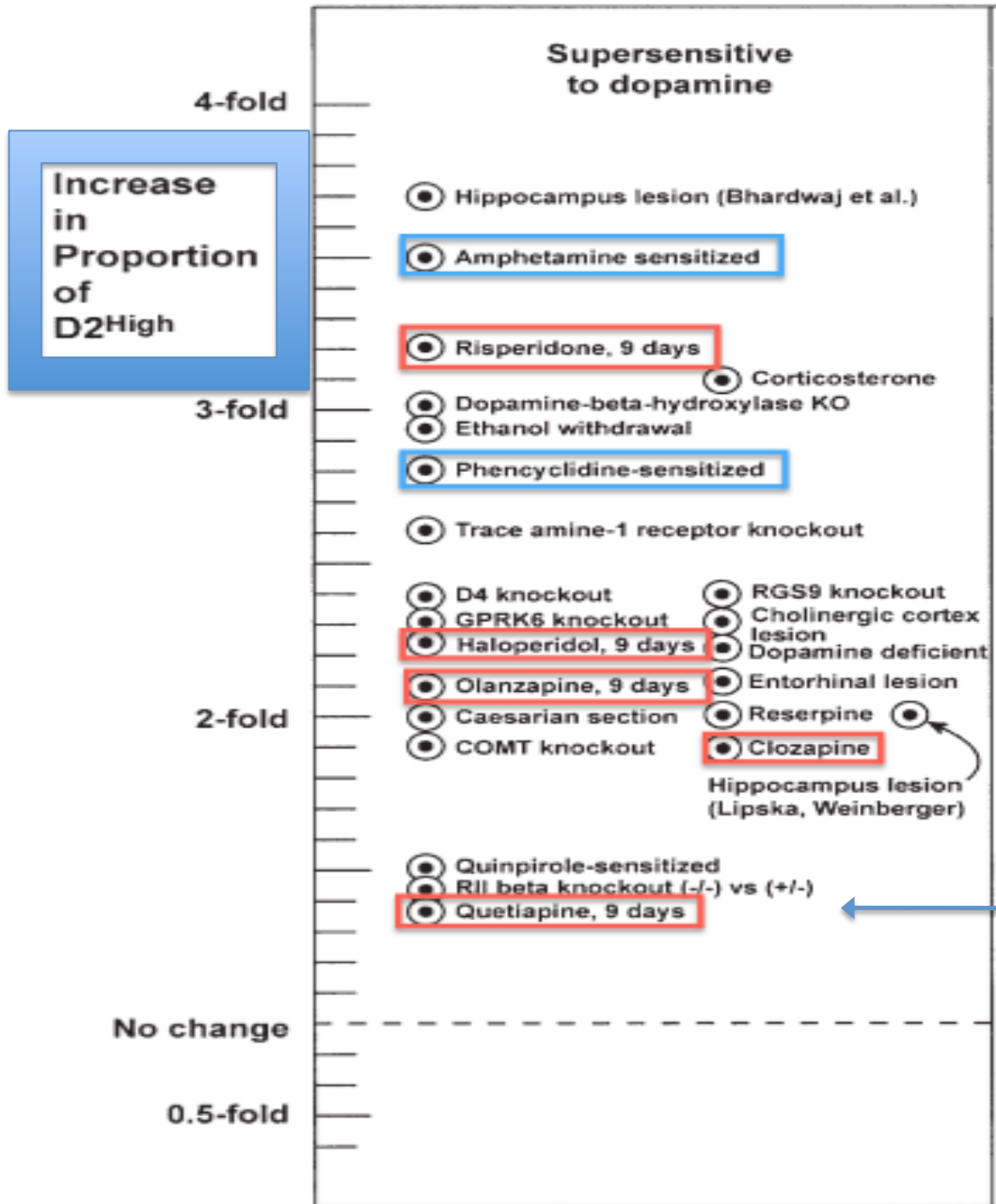
Dopamine Funktion nach Einnahme von Antipsychotika



Super-Sensibilisierung

mehr Dopamin-Rezeptoren
im D2 high state

damit erregbarer durch Dopamin



THC

Seeman et al Synapse 2006

Unerwünschte Folgen NL Behandlung

- ansteigende erforderliche Dosis
„partielle Neuroleptikatoleranz“
- Abnahme der Wirksamkeit von NL im Verlauf
Behandlungsresistenz 30 – 50%
- Bei Reduktionen und Absetzen
 - kurzfristige Reboundphänomene
- Nach abruptem Absetzen
 - 3 - fach höhere Rückfallrate

Unerwünschte Folgen NL Behandlung

- verstärkte Positiv- und Negativ-Symptomatik
in nachfolgenden Psychosen
- erhöhte Vulnerabilität für Psychosen
- Supersensitivitätspsychosen
bei Reduktion
bei Erhaltungsdosis („Durchbruchpsychosen“)
- Spätdyskinesien

Reaktion auf abnehmende Wirksamkeit der NL

→ Dosiserhöhung

→ Kombination mehrerer NL (Polypharmazie)

vor allem bei unzureichenden stationären Milieus +
mangelhaften psychotherapeutischen Angeboten

Polypharmazie

2 und mehr Neuroleptika international 30 - 55%

Dtschld 2003-2006: 2 x stationär/Jahr: 44%

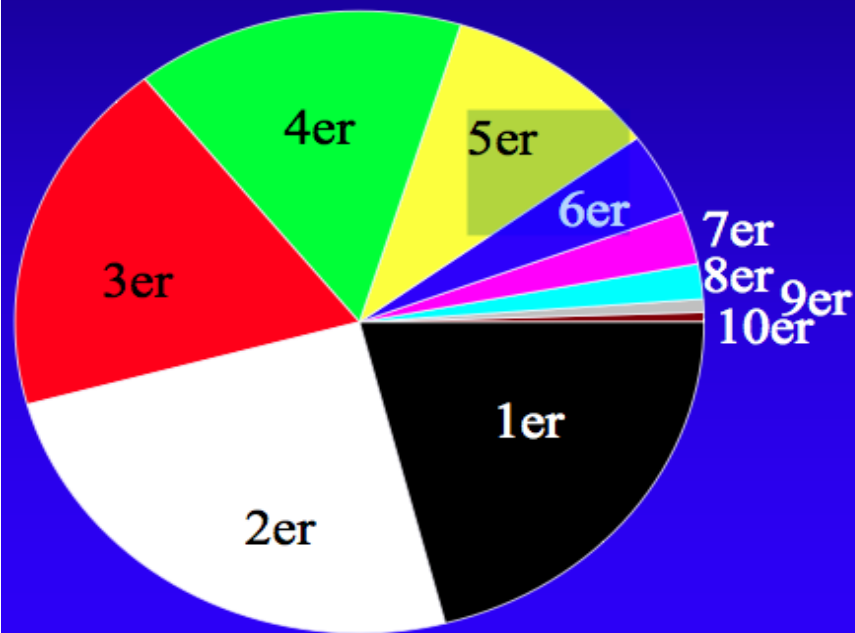
- ◆ Keine wissenschaftliche Evidenz
- ◆ Frühe Kombination vollkommen unsinnig
- ◆ Meist mehr Nebenwirkungen + höhere Gesamtdosis

Clozapin ist das wirksamste Neuroleptikum.

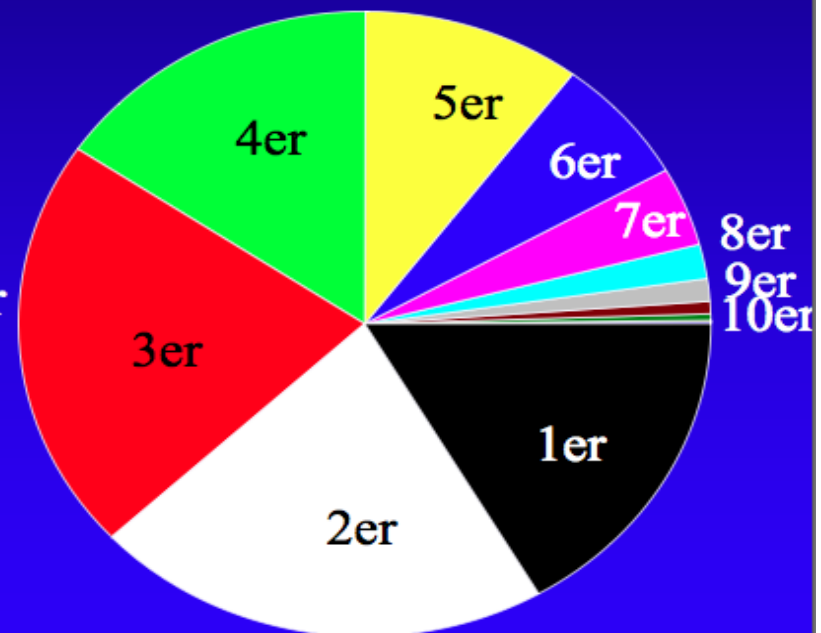
Polypharmazie

Kombinationsvielfalt F20.0

2000



2006



AGATE

Folgen der Polypharmazie

- Mehr extra-pyramidale Störungen
- Mehr Übergewicht
- Erhöhte Diabetesrate
- Erhöhtes prämetabolisches Syndrom
- Erhöhte kardiale Todesrate
- Verschlechterung der Neurokognition

- Erhöhte Todesrate insges. inkonsistent

APA 2013

Don't routinely prescribe two or more antipsychotic medications concurrently.

Research shows that use of two or more antipsychotic medications occurs in 4 to 35% of outpatients and 30 to 50% of inpatients. However, evidence for the efficacy and safety of using multiple antipsychotic medications is limited, and risk for drug interactions, noncompliance and medication errors is increased. Generally, the use of two or more antipsychotic medications concurrently should be avoided except in cases of three failed trials of monotherapy, which included one failed trial of Clozapine where possible, or where a second antipsychotic medication is added with a plan to cross-taper to monotherapy.

- **Erst nach 3 Behandlungsversuchen mit Monotherapie.**
- Ein Behandlungsversuch mit Clozapin, wenn möglich.

Therapeutische Konsequenzen

Kontrolluntersuchungen

Erforderliche Kontrolluntersuchungen bei der Neuroleptikaaanwendung

de Hert 2011

Untersuchung	BEGINN	6 Wochen	3 Monate	1 Jahr
Rauchen, Ernährung Körperliche Aktivität	+	+	+	+
Gewicht BMI	+	+	+	+
Gewicht Hüftumfang	+	+	+	+
Blutdruck	+	+	+	+
Nüchternblutzucker	+	+	+	+
Nüchternblutfette	+	+	+	+
EKG	+	+ oder gemäß Kardiologe		+
Prolaktin	+		+ bei sexueller Dysfunktion	+
Zahnstatus	+			+

Polypharmazie

Reducing the dose of antipsychotic medications for those who had been treated with high-dose antipsychotic polypharmacy: an open study of dose reduction for chronic schizophrenia

Takefumi Suzuki, Hiroyuki Uchida, Kenji F. Tanaka, Masayuki Tomita, Kenichi

N=41

Schizophrenie DSM IV

Ø 3.6 NL Reduktion über 3 Mon median (0,5 Mo – 4 J)

Ergebnis:

Reduktion der NL um 56% - noch Potential

Polypharmazie: 3,6 → 2.2

56 % Verbesserung der Symptomatik

32 % keine Veränderung

12 % Verschlechterung + Restabilisierung

Soziales Funktionsniveau sign. besser

Effectiveness of Switching From Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy

Essock et al AJP 2011

Design

N= 127 mit **2 NL**

Umstellung von 2 auf 1 NL in 4 Wochen

Dauer Studie: 6 Monate

Ergebnis

69% erfolgreiche Umstellung

keine Veränderung der Symptomatik

keine erhöhte Hospitalisierung

Gewichtsreduktion um ca. 2.3 kg in 6 Monaten

Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients

Hikaru Hori*, Reiji Yoshimura, Asuka Katsuki, Atsuko-Ikenouchi Sugita, Kiyokazu Atake, Jun Nakamura

J Psychiat Res 2013

N = 39

Umstellung auf Monotherapie

Ergebnis:

Verbesserung der Aufmerksamkeit

Verbesserung der Exekutiv-Funktionen

Verbesserungen im täglichen Leben

Verbesserung der Arbeitsfertigkeiten

Umstellung auf Monotherapie ist eine sinnvolle Option

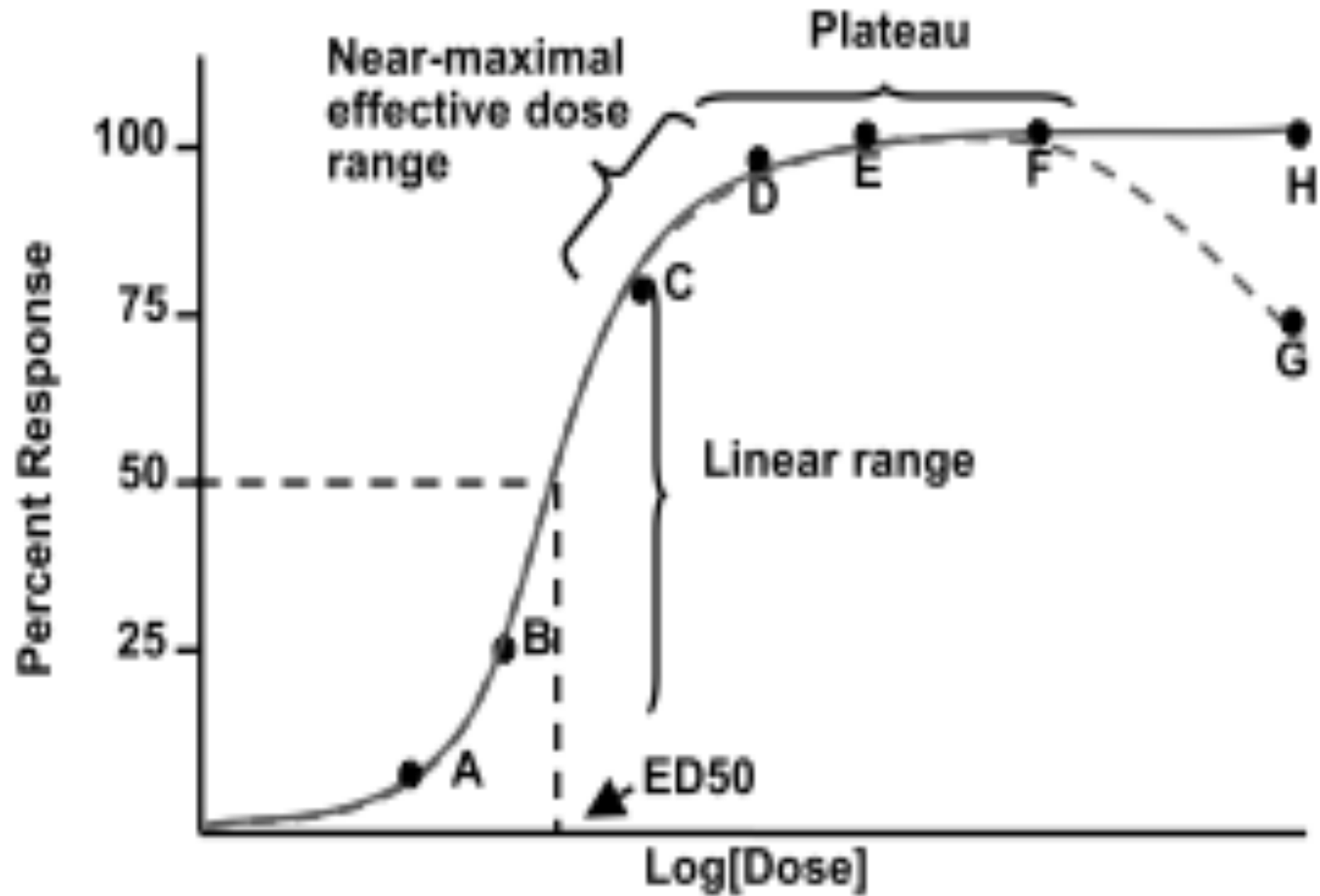
Niedrigstdosierung

Dosisobergrenze

Mehrfache behandelte Episoden

Dosis nahe des Wirkmaximums = ED 95

A



Dosisobergrenze Mehrfacherkrankte

Substanz	DPPPN LL 2005 Zieldosis / Tag	Davis et al 2004 Effektive Dosis 95% / Tag
Olanzapin	5 - 20 mg	> 16 mg (auch > 20 mg)
Risperidon	3 - 6 (- 10) mg	4 mg
Risperidon Depot	k.a.	25 mg/14 Tage
Amisulprid	400 - 800 mg	200 mg „100 mg slightly less effective than higher doses“
Aripiprazol	15 - 30 mg	10 mg „2 mg almost as effective“
Quetiapine	400 - 750 mg	150 - 600 mg
Clozapine	200 - 450 mg	> 400 mg
Ziprasindon	80 - 160	120 - 160 mg

Dosisobergrenze Mehrfacherkrankte

Substanz	DPPPN LL 2005 Zieldosis / Tag	DGPPN LL 2005 Höchstdosis	Davis et al 2004 Effektive Dosis 95% / Tag
Olanzapin	5 – 20 mg	20 mg	> 16 mg (auch > 20 mg)
Risperidon	3 – 6 (- 10) mg	16 mg	4 mg
Risperidon Depot	k.a.	k.a.	25 mg/14 Tage
Amisulprid	400 – 800 mg	1200 mg	200 mg „100 mg slightly less effective than higher doses“
Aripiprazol	15 – 30 mg	30 mg	10 mg „2 mg almost as effective“
Quetiapine	400 – 750 mg	750 mg	150 – 600 mg
Clozapine	200 – 450 mg	900 mg	> 400 mg
Ziprasindon	80 - 160	160 mg	120 – 160 mg

Dosisuntergrenze

Ersterkrankte

Optimale Dosis

Einflussfaktoren

(1) Einstiegsdosis möglichst niedrig

(2) Zeitintervall bis zur nächsten Dosiserhöhung
1 bis 4 Wochen

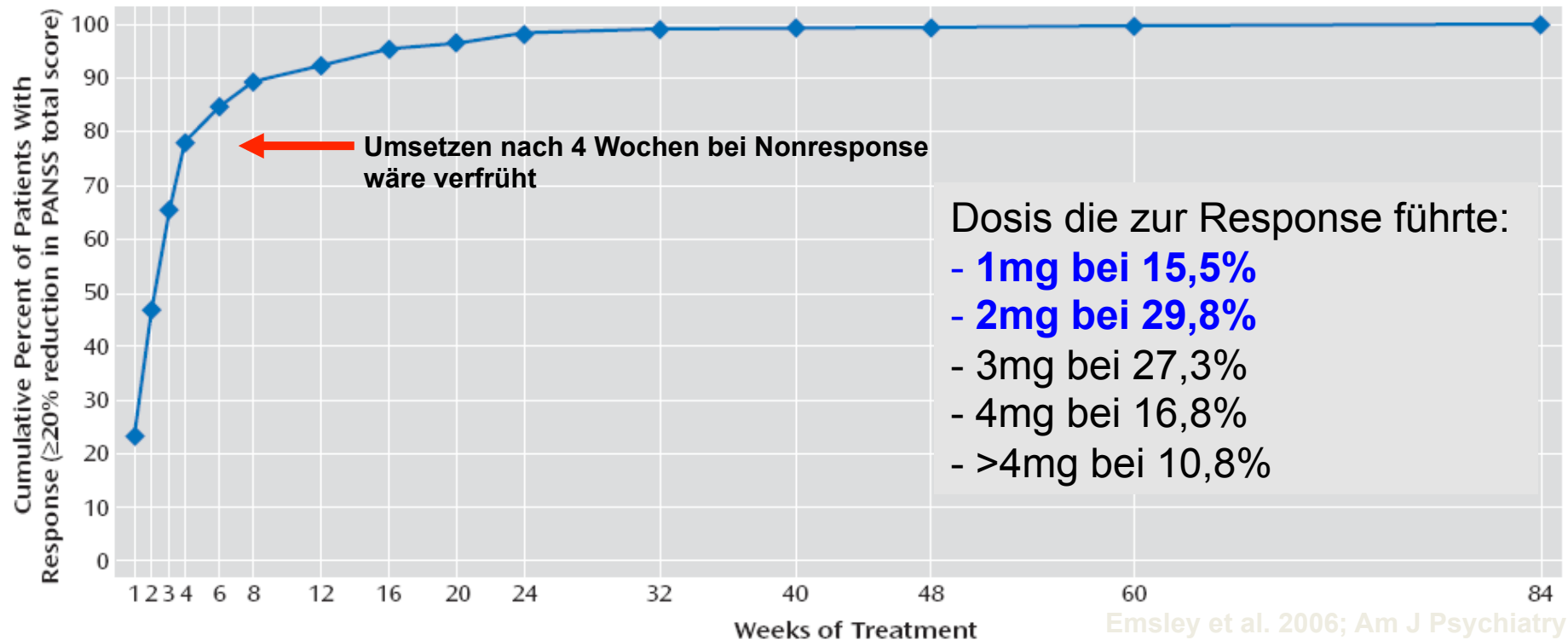
(3) Therapeutisches Milieu

Psychotherapie: Individuum - Familie

Verlauf der antipsychotischen Wirkung

- Multicenterstudie, 522 Patienten (erste Episode!) unter Haloperidol oder Risperidon -

FIGURE 1. Time Until $\geq 20\%$ Reduction in Total Score on the Positive and Negative Syndrome Scale After Initiation of Treatment With Risperidone or Haloperidol Among 522 Patients With First-Episode Schizophrenia



Wöchentliche Dosissteigerung um 1mg gemäß klinischer Einschätzung

Nonresponder in Woche 1 respondieren zu 40% in Woche 4

Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis

Piet Oosthuizen, Robin A. Emsley, Jadri Turner and Natasha Keyter

Department of Psychiatry, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa.

N=32 Haloperidol

1. psychotische Episode Schizophrenie-Spektrum

Zeitintervall bis zur nächsten Dosiserhöhung:

4 - 3 - 1 - 1 - Wochen

Ergebnis nach 3 Monaten

52 % - 1 mg

17 % - 2 mg

7 % - 2.5 mg

10 % - 3 mg

10 % - 4 mg

Studienlage

Bis heute **keine** randomisierten Studien für Dosierungen unter 3 mg Haloperidol-Äquivalenten

In Leitlinien kommen nur Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

Non-Responder auf NL

15-20 % der Menschen mit „Schizophrenie“ sind weitgehend Non-Responder auf Neuroleptika

Mittelfristig nehmen die partiellen Responder unter NL-Therapie zu.

„Cognitive Therapie“ bei Positiv-Symptomen ohne NL
Pilotstudie – bei 50% gute bis sehr gute Effekte

Morrison et al 2011

Negativ-Symptomatik

Experimentelle PET-Studie:

- Je geringer die D2 Blockade umso geringer die Negativ-Symptomatik (*Risperdal u. Olanzapin*).

Negativ-Symptomatik

**Geringst mögliche Dosierungen verringern
Negativ-Symptome am wirksamsten.**

Wirksamer sind:

- Psychotherapie
- Familientherapie
- Künstlerische Therapien

Negativ Symptome und künstlerische Therapien

Tab. 3 NICE-Metaanalyse zur Evidenz künstlerischer Therapien [16]: signifikante Effekte

	k	N	SMD	95%-KI	p
Allgemeine Psychopathologie (PANSS, BPRS)					
Am Ende der Behandlung	4 [22, 23, 26, 36]	267	-0,49	[-0,98, 0,01]	0,06
Negativsymptomatik (PANSS, SANS)					
Am Ende der Behandlung	5 [22, 23, 26, 29, 36]	294	-0,59	[-0,83, -0,36]	<0,00001
Nach bis zu 6 Monaten	2 [22, 23]	67	-0,77	[-1,27, -0,26]	0,003

k Anzahl integrierter Studien, KI Konfidenzintervall zu SMD, N Stichprobengröße gesamt, p Signifikanzniveau zu SMD, SMD standardisierte Mittelwertdifferenz.

BPRS Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS Positive and Negative Symptoms Scale, SANS Scale for the Assessment of Negative Symptoms

NICE 2009 Schizophrenia

Begleitetes Reduzieren und Absetzen von Neuroleptika

Reduktion + evtl. Absetzen

- Nur unter therapeutischer Begleitung anzuraten
- Vorab Netzwerkgespräch mit allen Bezugsperson.
- Krisenplan
- Engmaschige Kontakte: 1-2 mal wöchentlich
- Reduktion um 10-20% alle 4-6 Wochen
- Eigenes Verlaufsprotokoll
- Viel Schlaf ab 23.00 Uhr
- Emotionale Reaktionen erwarten und abreagieren
- Entzugssymptome kommen schnell
- Evtl. Rückkehr zur letzten Dosis (kurz auch mehr)
- Stabilität jeweils für (2-) 4 Wochen

Reduktion + evtl. Absetzen

- Mehrere Versuche sind sinnvoll
- Begleitende psychosoziale Behandlung
 - Entspannungstechniken
 - Grundsätze des Recovery
 - Coping bei Stimmen
 - Familientherapie
 - Einzeltherapie - Traumatherapie
- Traditionelle Chinesische Medizin (Kräuter)
- In 50-60% der Fälle ist die minimale Dosis das Ziel
- Psychotische Episoden evtl. nur mit Diazepam

Mehrfache Absetzversuche

Naturalistische Follow up Studie

In 50% der Fälle sind 2 oder mehr gestufte Absetzversuche erforderlich und sinnvoll.

Nishikawa et al: Psychiatry 2007

Syndrome nach Absetzen von NL

➤ Motorische Syndrome

Dyskinesien, Dystonien, Akathisie; Unruhe

➤ Vegetative Rebound Phänomene

Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Konzentrationsprobleme

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwitzen, Schwindel,

Tachykardie, Kollaps, Schmerzüberempfindlichkeit,

Kopfschmerz

Können ohne Remedikation bis zu 6 Monate anhalten.

➤ Emotionale Labilität – Instabilität

Ängste, Ruhelosigkeit, Depressivität, Reizbarkeit,

Aggressivität,

Syndrome durch Absetzen von NL

➤ Rebound Psychosen

Beginn innerhalb von Tagen

signifikante Besserung nach 2-3 Wochen

oder Rückbildung unter NL

Publiziert für Clozapin, Quetiapin, Olanzapin,
Phenothiazine

➤ Absetzpsychosen

Stabilisierung durch Remedikation in 3Tg - 3Wo

➤ Erneute Psychose, nicht als Absetzeffekt



Neuroleptika reduzieren und absetzen

**Eine Broschüre für Psychose-Erfahrene,
Angehörige und Professionelle aller Berufsgruppen**

Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy

Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial

Lex Wunderink, MD, PhD; Roeline M. Nieboer, MA; Durk Wiersma, PhD;
Sjoerd Sytema, PhD; Fokko J. Nienhuis, MA

N = 107 Pat mit remittierter 1. psychotischer Episode
Randomisierte Verlaufsstudie über 7 Jahre

Vorgehen Experimentalgruppe:

Frühe Dosisreduzierung und evtl. begleitetes Absetzen

Weitere psychosoziale Begleitung der Patienten entsprach dem sonst Üblichen.

Eine psychotherapeutische Behandlung erfolgte nicht.

Wunderink et al 2013

- gleiche Rückbildung der Symptomatik in Experimental- und Kontrollgruppe mit 68%
- 21,1 % Neuroleptika vollständig absetzt
- 21,1 % Dosierungen unter 1 mg Haloperidol–Äquival.
- Erzielte Dosis lag \emptyset bei 2,8 mg anstatt bei 4,1 mg Hal-Ä
- *erhöhte* Rate kürzerer Rückfälle in den ersten 3 Jahren
Anzahl der Rückfälle über 7 Jahre sign. niedriger in Experimentalgruppe
- mehr als doppelt so hohe Recoveryrate von 40,4% in Experimentalgruppe (alltagsrelevante Funktionen)
- Der deutlich bessere Verlauf setzte nach 3 Jahren ein.

Schlussfolgerung

- **Dosisminderungen, die bisher kaum für bedeutsam erachtet wurden, haben große Vorteile für Fähigkeiten im Alltag:**
Selbstfürsorge, Haushalt, familiäre, partnerschaftliche und freundschaftliche Beziehungen
Integration in die Gemeinde, Berufstätigkeit
- **Ein solches Vorgehen ist nicht leitliniengerecht. Nach dem ersten Rückfall Dauermedikation 2-5 Jahre**

Diazepam Treatment of Early Signs of Exacerbation in Schizophrenia

William T. Carpenter, Jr., M.D., Robert W. Buchanan, M.D., Brian Kirkpatrick, M.D.,
and Alan F. Breier, M.D.

Am J Psychiatry 1999; 156:299–303

N=53

Bei Rezidiven nach Vollremission

Diazepam bei 50% der Patienten ausreichend.

Metaanalyse zu Benzodiazepinen

- 4 mehrwöchige und 2 einjährige Vergleichsstudien zu Benzodiazepinen und Neuroleptika
- **Keine Überlegenheit der Neuroleptika** bezüglich der Symptomremission und der Rückfallrate nach Auswertung der gepoolten Daten.
- **Benzodiazepine können bei einem Teil der Patienten wirksam und eine Behandlungsalternative bei akut psychotischer Symptomatik sein.**
- **Insbesondere bei psychotischen Krisen mit episodischen Verlauf**

Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study

Psychol Med 2012

M. Harrow*, T. H. Jobe and R. N. Faull

N = 70 Ersterkrankte Schizophrenie (25% 2. Episode)

Alle initial neuroleptisch behandelt

Absetzen oft gegen ärztlichen Rat

Im Verlauf:

34% immer NL

21% später nie NL

Immer Neuroleptika bei „Schizophrenie“?

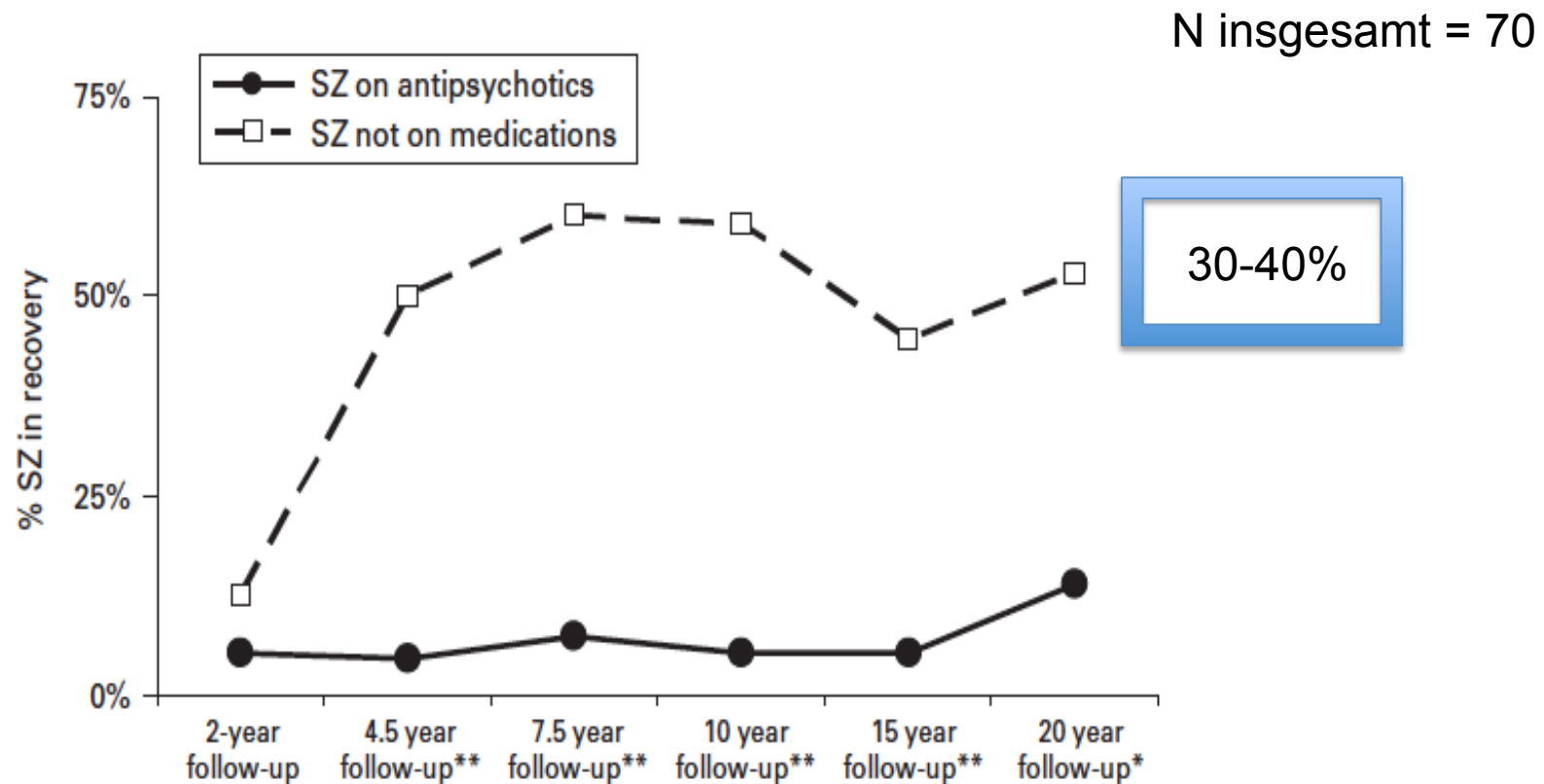
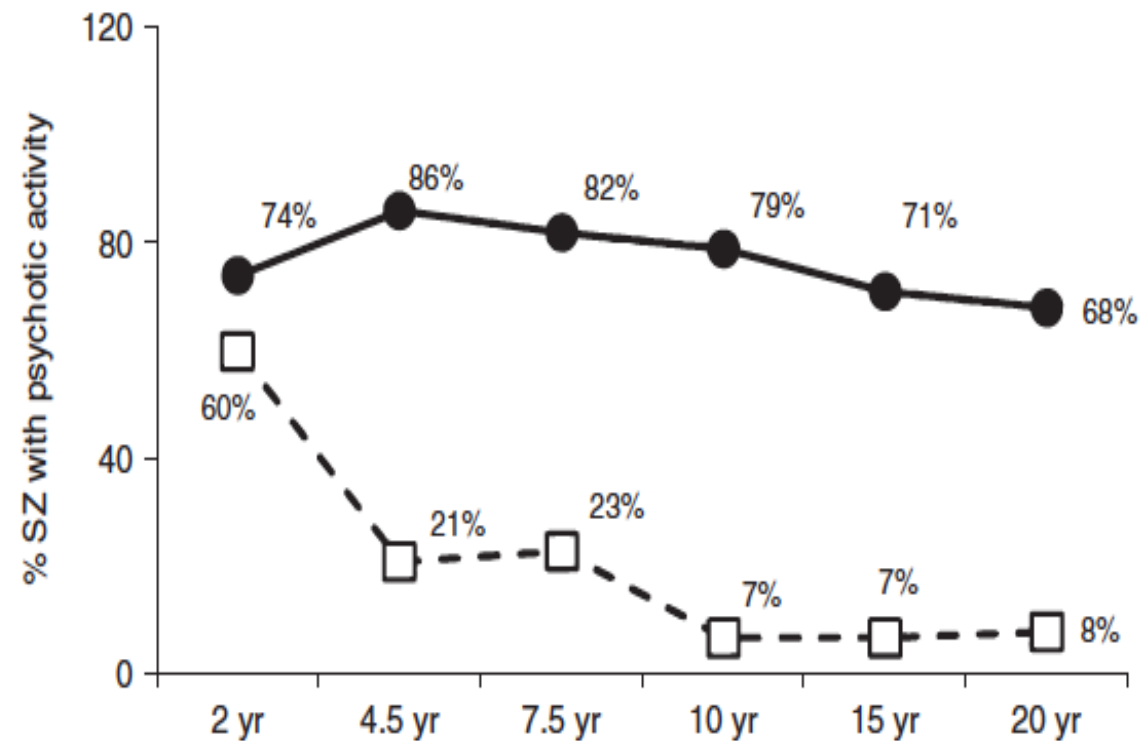


Fig. 1. Relationship between recovery and use of antipsychotics in schizophrenia (SZ). * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

Harrow et al 2012

„Psychotische Aktivität“

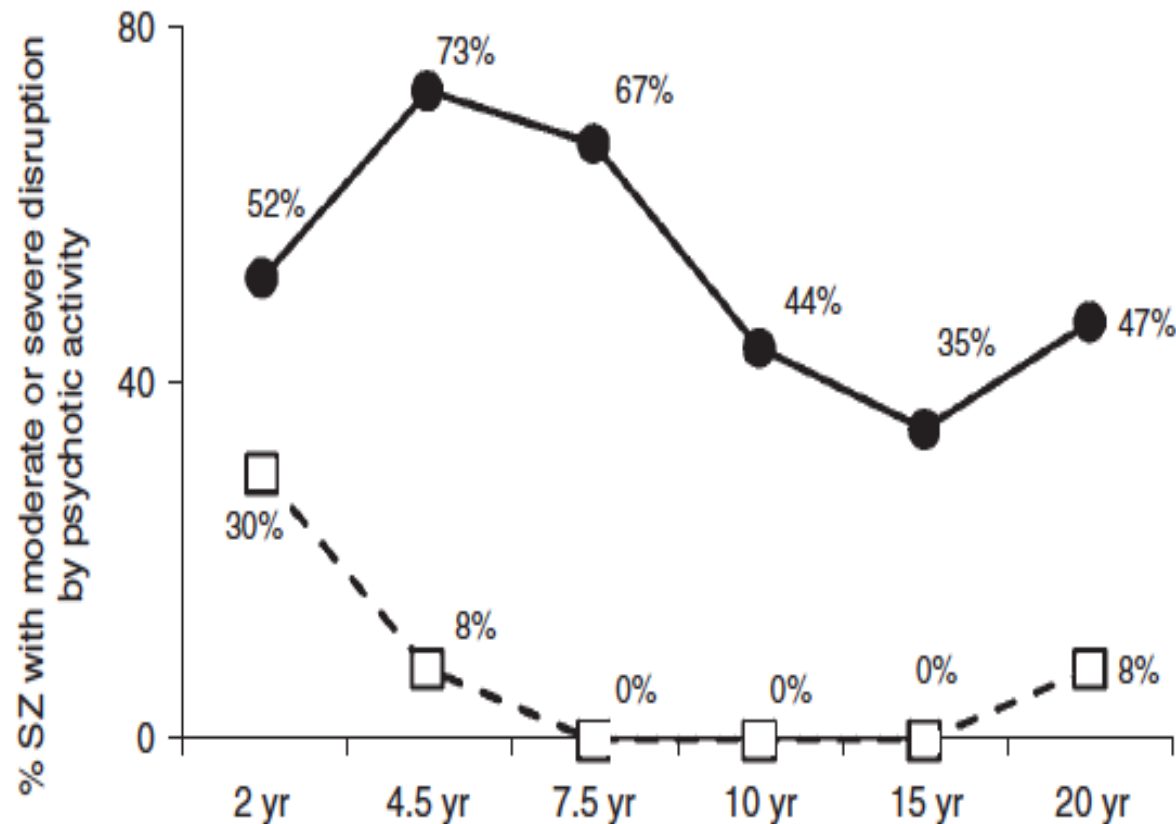
4 M. Harrow et al.



Harrow et al 2014

Fig. 2. Twenty-year longitudinal assessment of psychosis in schizophrenia patients (SZ): ●, always prescribed antipsychotic medications; □, not prescribed psychiatric medications at any assessment.

Psychotische Aktivität und Alltagshandeln



Harrow et al 2014

Fig. 4. Severity of psychotic activity: disruption of functioning by psychosis for schizophrenia patients (SZ) continuously prescribed antipsychotic medications (●, always prescribed antipsychotic medications; □, not prescribed psychiatric medications at any assessment).

Verlaufsprädiktoren (EPPIC)

Verlaufsprädiktoren (EPPIC)

N gesamt = 209

Volles funktionelles Recovery (=FFR) N=54 (26%)

Die Remission positiver Symptome war zu *keinem* Messzeitpunkt (nach 8 Wochen, 8 Monaten, 14 Monaten) ein signifikanter Prädiktor für das FFR nach 7.5 Jahren.

Verlaufsprädiktoren (EPPIC)

Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass ein frühes funktionelles und berufliches Recovery und nicht die symptomatische Remission der zentrale Faktor bei der Prävention der Entwicklung chronischer negativer Symptome und von Arbeitsunfähigkeit ist, so die Autoren.

Verlaufsprädiktoren (EPPIC)

- Die Autoren diskutieren mögliche auch neurobiologische Effekte von intimen Beziehungen, Lebenszweck, positiver Zukunftserwartung, positiven Gefühlen, die die Stressanfälligkeit verringern und die Resilienz fördern, sowie sozialer Unterstützung, sodass eine ‚positive Spirale‘ zum Wohlergehen und als Puffer für potentielle negative verletzende emotionale Reaktionen auf stressreiche Lebenserfahrungen entsteht.

Nicht Symptomremission sondern maximal unterstützende und ermutigende Begleitung in ein Leben frühestmöglicher sozialer und beruflicher Inklusion mit maximaler Neuroleptikafreiheit ist entscheidend.

Voraussetzung des Recovery

minimale Dosierungen

Akutbehandlung ohne Neuroleptika

Akute Psychosen sind oft episodisch.

40% der ersterkrankten Menschen mit Schizophrenie sind auch ohne NL behandelbar.

Bei anderen psychotischen Störungen mehr.

Formen der Behandlung:

- ◆ Arbeit mit Familien und sozialen Netzwerken
- ◆ Psychosebegleitende Milieus

Aktuell kaum Forschung mehr dazu.

Psychosocial treatment, antipsychotic postponement, and low-dose medication strategies in first-episode psychosis: A review of the literature

John R. Bola*^a, Klaus Lehtinen^b, Johan Cullberg^c and Luc Ciompi^d

Psychosis

Vol. 1, No. 1, February 2009, 4–18

Table 1. Medication-free early-episode schizophrenia spectrum clients^a.

Study	Design	Duration (years)	Percent medication-free (completers; <i>n/N</i>)
Agnews State (Rappaport et al., 1978)	RCT	3	61% (24/41)
Soteria San Francisco (Bola & Mosher, 2003)	Quasi-experimental first Cohort, random in second Cohort	2	43% (29/68)
Soteria Berne (Ciompi et al., 1992)	Case-control (matched pairs for 5 variables)	2	27% (6/22)
Finnish Need-Adapted (Lehtinen et al., 2000)	Quasi-experimental	2	43% (29/67)
Swedish Parachute Project (Cullberg et al., 2006)	Quasi-experimental	3	42% (25/59) ^c

Selektive Neuroleptikabehandlung

„Schizophrenie“:

- Pat die **keine NL** benötigen: **40%**
- Pat die insgesamt von **NL profitieren**: **40% - 50%**
- Pat die NL nur kurzfristig benötigen: **10%**
- Pat die nicht/kaum ansprechen auf NL: **15 %**

Andere Psychosen:

- Schizoaffective Psychosen: bis zu 75% ohne NL
- kurze Psychosen: 90 % ohne NL

Kontinuum der Medikationsstrategien

Kontinuum

- (1) höhere Erhaltungsdosis
- (2) Reduzierte Erhaltungsdosis
- (3) very low dose NL (10 %) + NL bei Krisen
- (4) very low dose NL (10 %) + Benzo bei Krisen
- (5) Frühmedikation NL nur in Krisen
- (6) Frühmedikation Benzo nur in Krisen
- (7) ohne Medikation

Die Hauptfehler

- keine Akutbehandlung ohne NL für 2-4 Wochen bei Ersterkrankten
- Überhöhte Akutbehandlungsdosierungen
- zu schnelle Dosissteigerungen
- weitere Dosiserhöhung bei nur partieller Response
- Überbehandlung von Non-Respondern
- Kombinationsbehandlungen
- keine Kontrolle metabolischer Parameter mit Konsequenzen
- Zu wenig kompetente Psychotherapie

„Kein einziger der **208 Probanden** hatte ausserhalb der Klinik irgendeine Dauermedikation. Alle Probanden, die langdauernd geheilt blieben, blieben es ohne Dauermedikation. Während der zusammengezählten 3600 Jahre, die die Probanden in den ersten zwei bis drei Jahrzehnten nach ihrer Erkrankung **ausserhalb von Spitälern** verbrachten, waren sie **meist ohne jede Medikation**, nur einzelne hatten vorübergehend Medikamente. In den letzten Jahren ist hin und wieder die Vermutung geäussert worden, Dauermedikation sei nach Klinikentlassung bei jedem Schizophrenen zur Prophylaxe von Rückfällen angezeigt. Die Erfahrungen an den Probanden geben solchen Vermutungen nicht recht.“

Manfred Bleuler:

Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte
langjähriger Kranken- und
Familiengeschichten.

Stuttgart 1972

TABLE 1
SEVEN LONG-TERM STUDIES

Study	Sample Size	Average Length In Years	Subjects Recovered and/or Improved Significantly*
M. Bleuler (1972 a and b) Burghölzli, Zurich	208	23	53%-68%
Huber et al. (1975) Germany	502	22	57%
Ciampi & Müller (1976) Lausanne Investigations	289	37	53%
Tsuang et al. (1979) Iowa 500	186	35	46%
Harding et al. (1987 a & b) Vermont	269	32	62-68%
Ogawa et al. (1987) Japan	140	22.5	57%
DeSisto et al. (1995 a & b) Maine	269	35	49%

*For schizophrenia subsamples

Schizophrenie NICE

kognitiv-behaviorale Einzeltherapie (CBT)

mindestens 16 Sitzungen für jeden Patienten

Familienintervention

für Familien, weitere Bezugspersonen und möglichst der Person mit Schizophrenie, wenn diese in engem Kontakt miteinander stehen

mindestens 10 Sitzungen

Nur NICE

- möglicherweise **Kunsttherapie**

Kerninterventionen

Arbeit mit den Familien und den sozialen Netzwerken von Anfang an und kontinuierlich durch multiprofessionelle ambulante Teams.

Integration von Experten aus Erfahrung in die Teams

Beziehungskontinuität über 5 Jahre
(nicht nur Behandlungskontinuität)

Mindestens eine dauerhafte tragfähige therapeutische Beziehung, die hoffnungsvoll begleitet. (Passung)

Einzeltherapie bei individueller Indikation

Integration adaptierter Traumatherapie

Sexueller und/oder physischer Missbrauch in Kindheit und oder Jugend bei **50%** der Patienten mit Schizophrenie-Diagnose.

Morgan et al (2007) Schizo Bull 33:3-10

+ emotionale Misshandlung und Vernachlässigung
Zusammenhang zwischen Trauma und Stimmen
(ca. 15 Studien).

Integration traumatherapeutischer Konzepte und Methoden in die Psychosenbehandlung

Zwangsbehandlung ist oft Retraumatisierung

Kerninterventionen

Non-verbale Psychotherapien mit individ. Indikation
Reizschützende, **traumasensible**,
psychosebegleitende **Milieus**.

Zwangsbehandlung ist oft Retraumatisierung
Direkter Lebensfeldbezug und größtmögliche
Normalität.

Frühest mögliche Integration in Ausbildung und Beruf
durch Teams für unterstütztes Arbeiten

Fazit

Neuroleptika müssen in einem solchen Behandlungssystem nur noch selektiv und wenn in meist niedrigen Dosierungen gegeben werden. Sie ergänzen die psychosoziale Behandlung nur dann, wenn diese allein nicht hinreicht.

Die Rate des Nicht-Einsatzes von Neuroleptika und ihre Dosierungshöhe sind dabei *ein* Kriterium für die Behandlungsqualität

Recht auf eine nicht schädigende Behandlung in der Psychiatrie?

Haben Patienten ein Anrecht auf Behandlungskontexte, die personell so ausgestattet sind, dass dort Medikamente so niedrig wie möglich dosiert werden können, um einer vermeidbaren körperlichen Schädigung zu entgehen?

Gleiches gilt für die größtmögliche Vermeidung von Zwang.

**Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit !**

Folien und Texte über

ppev@gmx.de