

# **Neuroleptika minimal**

## **Warum und wie**

Volkmar Aderhold

Hamburg

Institut für Sozialpsychiatrie  
an der Universität Greifswald

# Gliederung

- Dopaminsystem und „Schizophrenie“
- Dopaminsystem und Neuroleptika
- Dosisabhängige Nebenwirkungen
- Niedrigstdosierung Ersterkrankte
- Niedrigdosierung mehrfach Erkrankte
- Upregulation/Super-Sensibilisierung
- Reduktion der Grauen und weißen Substanz der Hirnrinde
- Begleitetes Reduzieren und Absetzen
- Polypharmazie
- Nebenwirkungen
- Selektive Behandlung mit Neuroleptika
- Zusammenfassung

# **Mythos „Schizophrenie“**

„Schizophrenie ist eine chronische, schwere  
und behindernde Gehirnerkrankung“

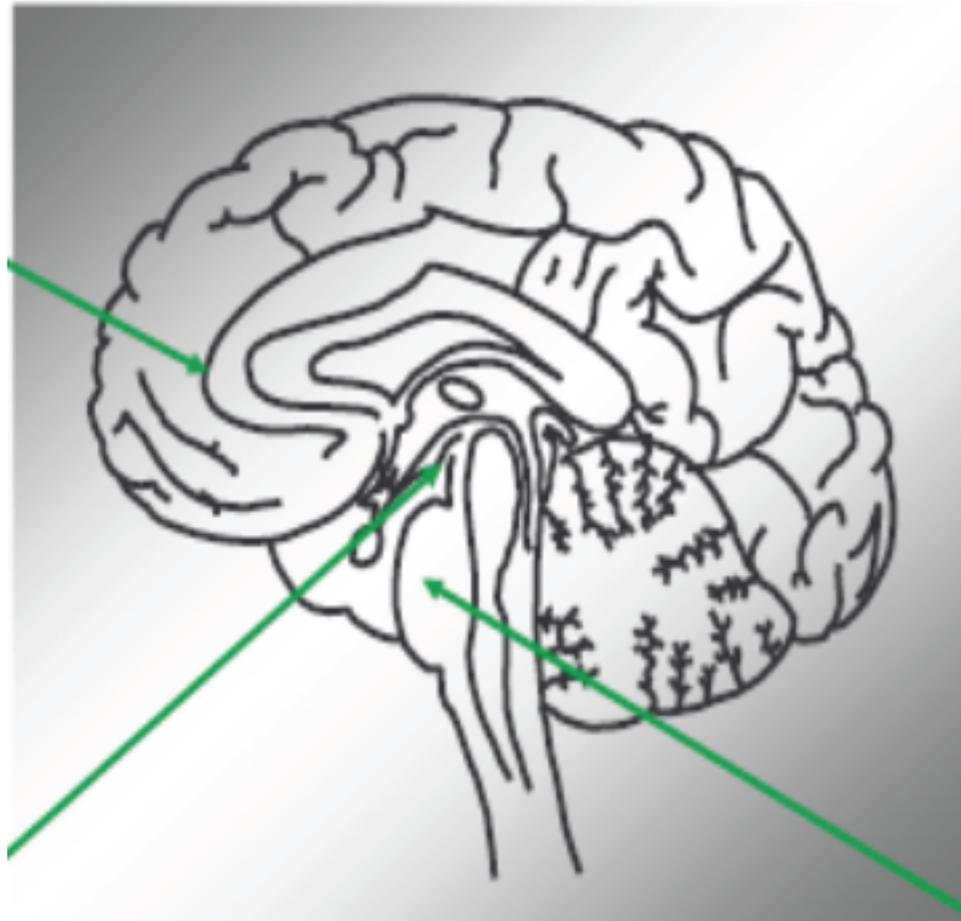
NIMH website 2015

	Krankheitsausbruch	Verlaufsform	Ausgang	Lausanne-Studie (%) N = 228	Burghölzli-Studie (%) N = 208	Vermont Langzeit-Verlaufsstudie (%) N = 82
1.	akut	episodisch	Heilung/ leicht	25,4	30-40 25-35	7
2.	chronisch	einfach	mäßig/ schwer	24,1	10-20	4
3.	akut	episodisch	mäßig/ schwer	11,9	5	4
4.	chronisch	einfach	Heilung/ leicht	10,1	5-10	12
5.	chronisch	episodisch	Heilung/ leicht	9,6	—	38
6.	akut	einfach	mäßig/ schwer	8,3	5-15	3
7.	chronisch	episodisch	mäßig/ schwer	5,3	—	27
8.	akut	einfach	Heilung/ leicht	5,3	5	5

■ **Abb. 8.** Schematische Darstellung von Verlaufstypen schizophrener Psychosen in 3 Studien (nach Häfner 2000)

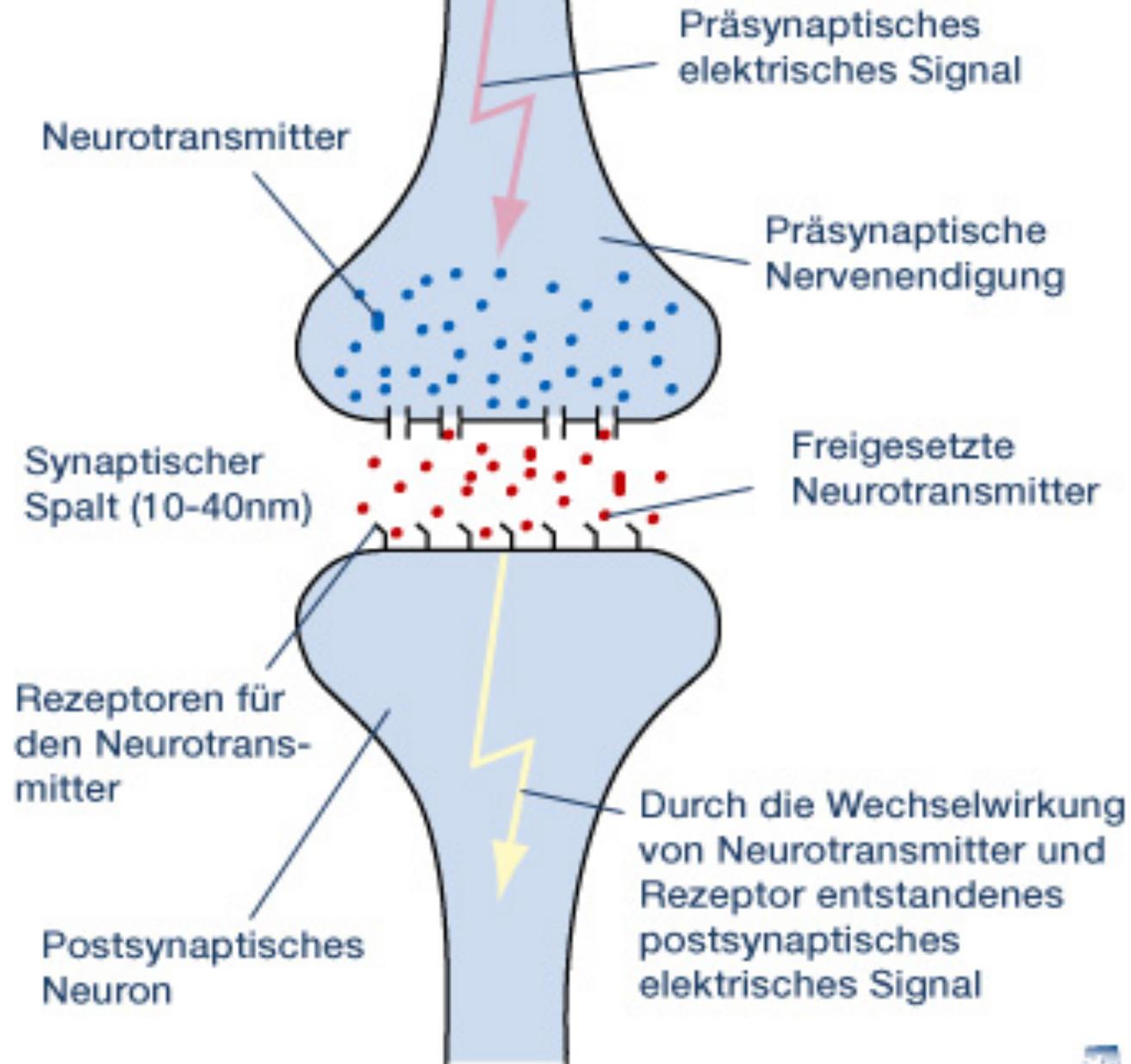
Ein Gehirn  
muss sein

Frontalhirn  
Kognition  
Negativ-  
Symptome



**Streifenkern**  
Positiv-  
Symptome

# Synapse

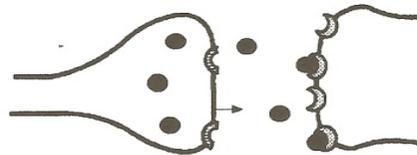


# Dopamin-Synapse Streifenkern Folie 8

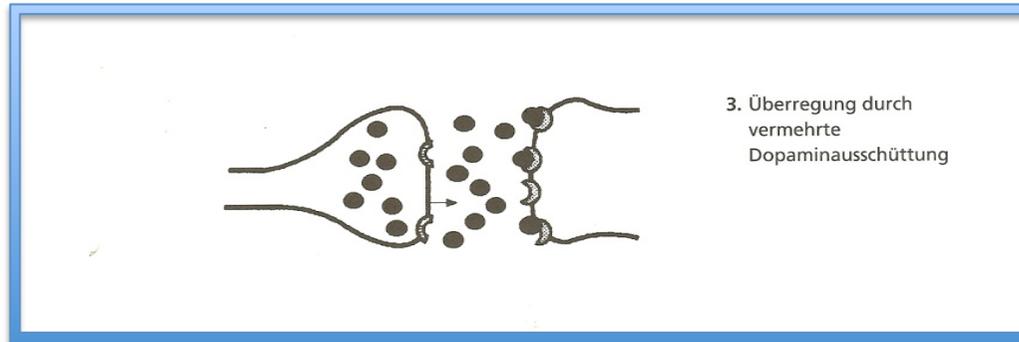
## Wirkungsweise von Neuroleptika



1. Netzwerk von Nervenzellen

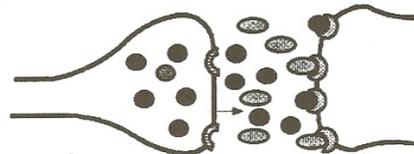


2. Normale Dopaminfreisetzung



3. Überregung durch vermehrte Dopaminausschüttung

**Akute  
Psychose**



4. Akute Neuroleptikawirkung mit Hemmung der Reizübertragung

● Dopamin

● Neuroleptikum

Wienberg „Schizophrenie zum Thema machen“  
3.Auflage

# Dopamin-System bei psychotischen Symptome

- präsynaptisch erhöhte DA-Ausschüttung  
im ventralen Striatum (1)
- „phasische Sensibilisierung“ (2)
- „Schizophrenien“ episodisch in 60 - 70% (3)

(1) Fusar-Poli et. al. 2013

(2) Laruelle 2000

(3) Häffner 2000

# Bisher erforschte und bestätigte Risikofaktoren für „Schizophrenie“

- Biol. u. psychische Schwangerschaftskomplikationen
  - Geburtskomplikationen
  - früher Verlust der Eltern
  - frühe instabile Umwelten
  - Trennung der Eltern
  - Erleben elterlicher Gewalt
  - Sexueller Missbrauch in der Kindheit
  - Misshandlung als Kind
  - Vernachlässigung
  - Emotionaler Missbrauch
- } **bei 50%**

# Bisher erforschte und bestätigte Risikofaktoren für Psychosen

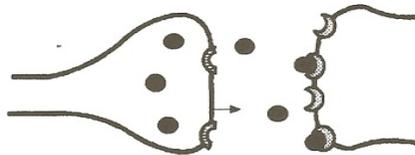
- soziale Notlagen
- Aufwachsen in Städten
- soziale Fragmentierung
- soziale Ablehnung und Niederlagen
- Bullying Schikanieren
- Diskriminierung
- Migration
- Cannabis in der Adoleszenz

# Wirkungsmechanismus der Neuroleptika <sup>Folie 8</sup>

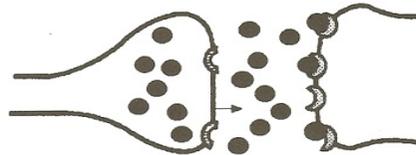
## Wirkungsweise von Neuroleptika



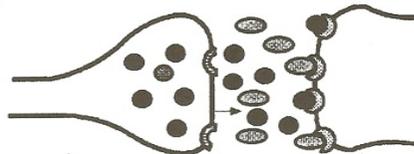
1. Netzwerk von Nervenzellen



2. Normale Dopaminfreisetzung



3. Überregung durch vermehrte Dopaminausschüttung



4. Akute Neuroleptikawirkung mit Hemmung der Reizübertragung

● Dopamin

● Neuroleptikum

**Neuroleptika-  
Wirkung  
1. Teil**

Wienberg  
„Schizophrenie  
zum Thema  
machen“ 3.Auflage

# Wirkmechanismus Neuroleptika

- **post**synaptische Dopaminrezeptorblockade  
notwendig und hinreichend (1)
- **therapeutisches Fenster: 50 - 65% D2-Blockade** (2)
- Neuroleptika wirken nicht kurativ – „downstream“ (3)

(1) Guillin et al 2007

(2) Nordstrom et al. 1993; Abi-Dargham et al 2005

(3) Howes et al 2013

# Mythos „Antipsychotika“

Mythos dämpfen die Bedeutungszuschreibung nicht stimuluspezifisch (z.B. der Stimmenphänomene) sondern ganz allgemein, also wahllos sämtliche Bedeutungszuschreibungen.

Sie heilen keine Defizite in der Habituation und nicht deren physiologische Korrelate.

Sie dämpfen das Problem, ohne die zugrundeliegende Beeinträchtigung zu korrigieren.

Barkus et al 2014 p 1066

# Mythos „Antipsychotika“

Sie wirken nicht ursächlich auf Wahn und Halluzinationen, sondern symptomatisch wie die Lautstärkeregelung eines defekten Radios mit Hintergrundrauschen, bei dem durch Leiserstellen zwar das lästige Rauschen unterdrückt wird, ohne jedoch das zugrundeliegende Problem der Fehlfunktion zu beheben.

Barkus et al 2014 p 1066

# Nebenwirkungen mit Schwellenwert DA-Blockade

- Bewegungsstörungen, Unruhe ab 78% (1)
- kognitive Beeinträchtigungen ab 70% (2)
- Missstimmung ab 70% (3)
- verstärkte depressive u. negative Symptome ab 70% (4)
- Prolaktinerhöhung ab 72% (5)
- Gilt für Typika wie Atypika (6)

(1) Kapur et al 2000 (2) Mizrahi et al 2007

(3) Mizrahi et al 2007 (4) de Haan et al 2000, Voruganti et al 2001

(5) Kapur et al 2000 (6) de Haan 2003

# Nebenwirkungen mit Schwellenwert DA-Blockade

- Bewegungsstörungen, Unruhe ab **78%** (1)
- kognitive Beeinträchtigungen ab **70%** (2)
- Missstimmung ab **70%** (3)
- verstärkte depressive u. negative Symptome ab **70%** (4)
- Prolaktinerhöhung ab **72%** (5)
- Gilt für Typika wie Atypika (6)

(1) Kapur et al 2000 (2) Mizrahi et al 2007

(3) Mizrahi et al 2007 (4) de Haan et al 2000, Voruganti et al 2001

(5) Kapur et al 2000 (6) de Haan 2003

# Dosisabhängige Nebenwirkungen ohne klaren Schwellenwert

- metabolische Nebenwirkungen [1]
- Erhöhte Sterblichkeit an Gehirngefäßerkrankungen [2]
- Erhöhte Sterblichkeit an Herzkranzgefäßerkrankungen [2]
- plötzlicher Herztod [3]
- Herzinfarkt [4]
- sexuelle Nebenwirkungen [5]

(1) Citrome et al 2004; Correll et al 2007 (2) Osborn et al 2007

(3) Ray et al 2001, 2009 (4) Lin et al 2014 (5) Besnard et al 2014

# **Niedrigstdosierung Akutbehandlung**

**Ersterkrankte**

# Niedrigstdosierung Akutbehandlung

## Einflussfaktoren

(1) **Einstiegsdosis** möglichst niedrig

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

(3) **Psychotherapeutischer Kontext**

Milieuthherapie

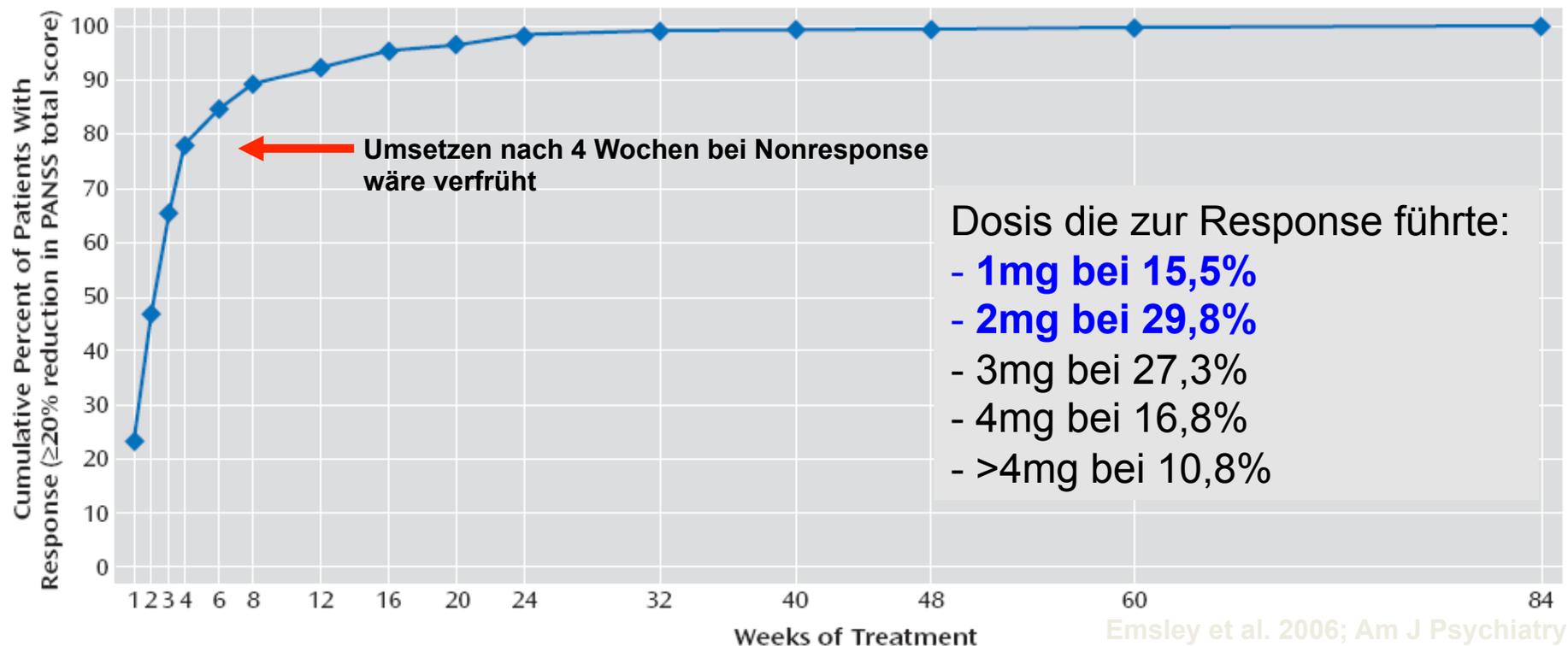
Individualpsychotherapie

Arbeit mit Familien/soz. Netzwerken

# 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. Journal of Psychopharmacology 15(4) (2001) 251-255*

---

**N=32** Haloperidol **Keine Randomisierung** Dauer 3 Mon  
1. psychotische Episode Schizophrenie-Spektrum

**Zeitintervall bis zur nächsten Dosiserhöhung um 1 mg**

**4 Wo → 3 Wo → 1 Wo → 1 Wo**

**Ergebnis nach 3 Monaten**

<b>52 %</b>	-	<b>1 mg</b>
17 %	-	2 mg
7 %	-	2.5 mg
10 %	-	3 mg
10 %	-	4 mg

# Mythos Dosiserhöhung

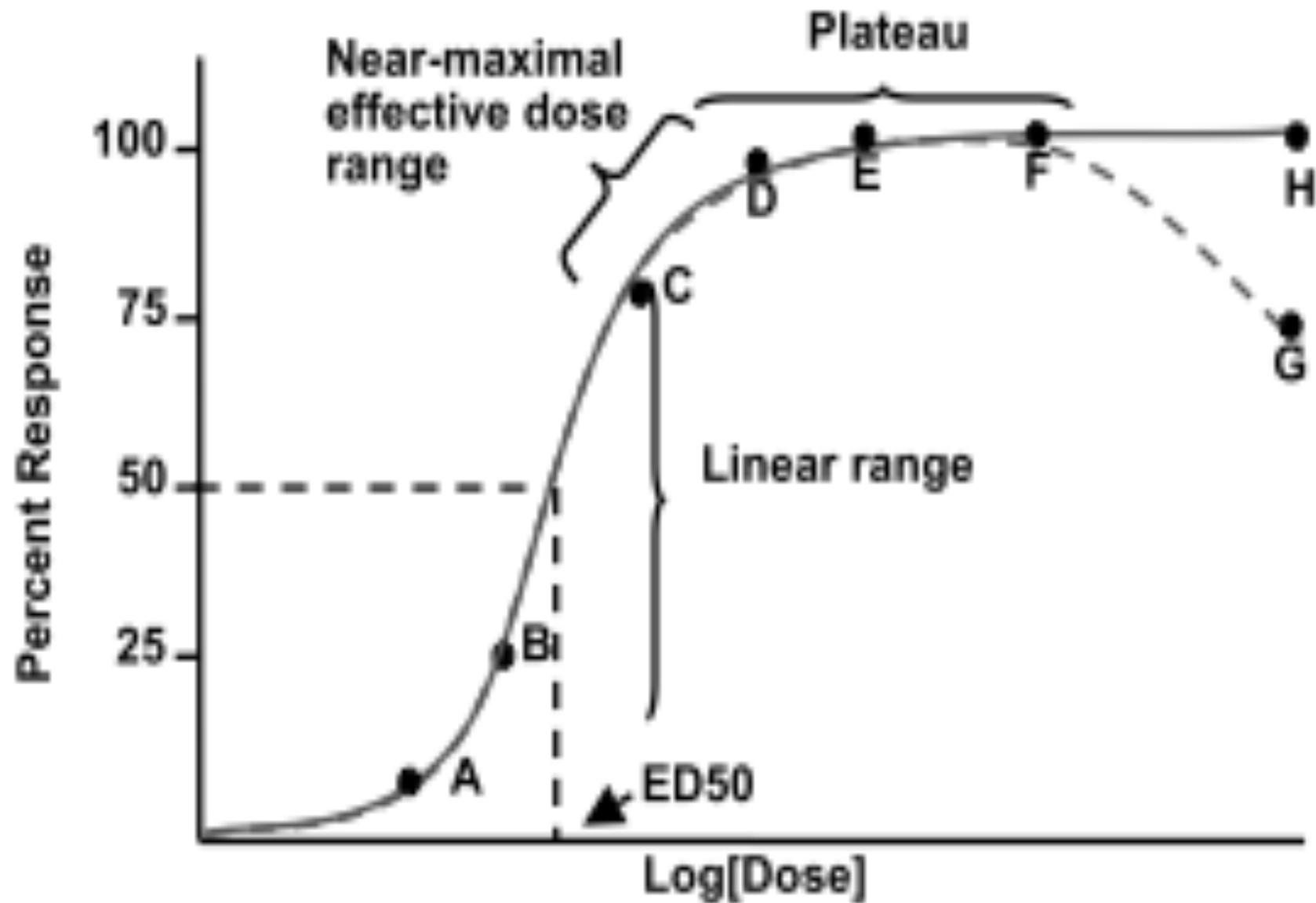
# Niedrigdosierung Akutbehandlung

## Mehrfache behandelte Episoden

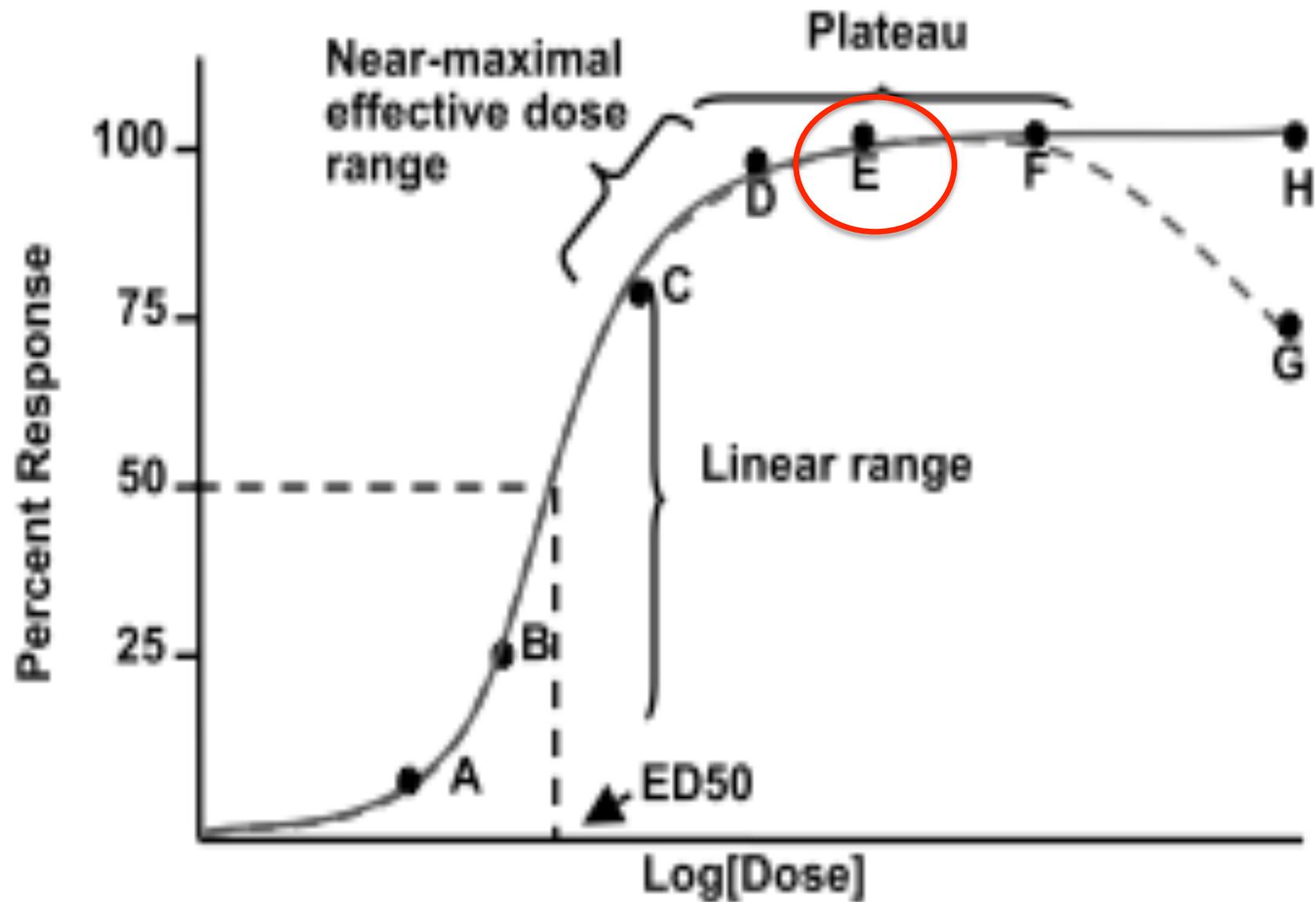
Dosis nahe des Wirkmaximums:

**Effektive Dosis 95%**

A



A



# Dosisobergrenze Mehrfacherkrankte

Davis et al 2004 J Clin Psychopharmacol.

Substanz	DGPPN 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 <i>„100 mg slightly less effective than higher doses“</i>
Aripiprazol	15 – 30 mg	10 mg <i>„2 mg almost as effective“</i>
Quetiapine	400 – 750 mg	150 – 600 mg
Clozapine	200 – 450 mg	> 400 mg
Ziprasindon	80 - 160	120 – 160 mg

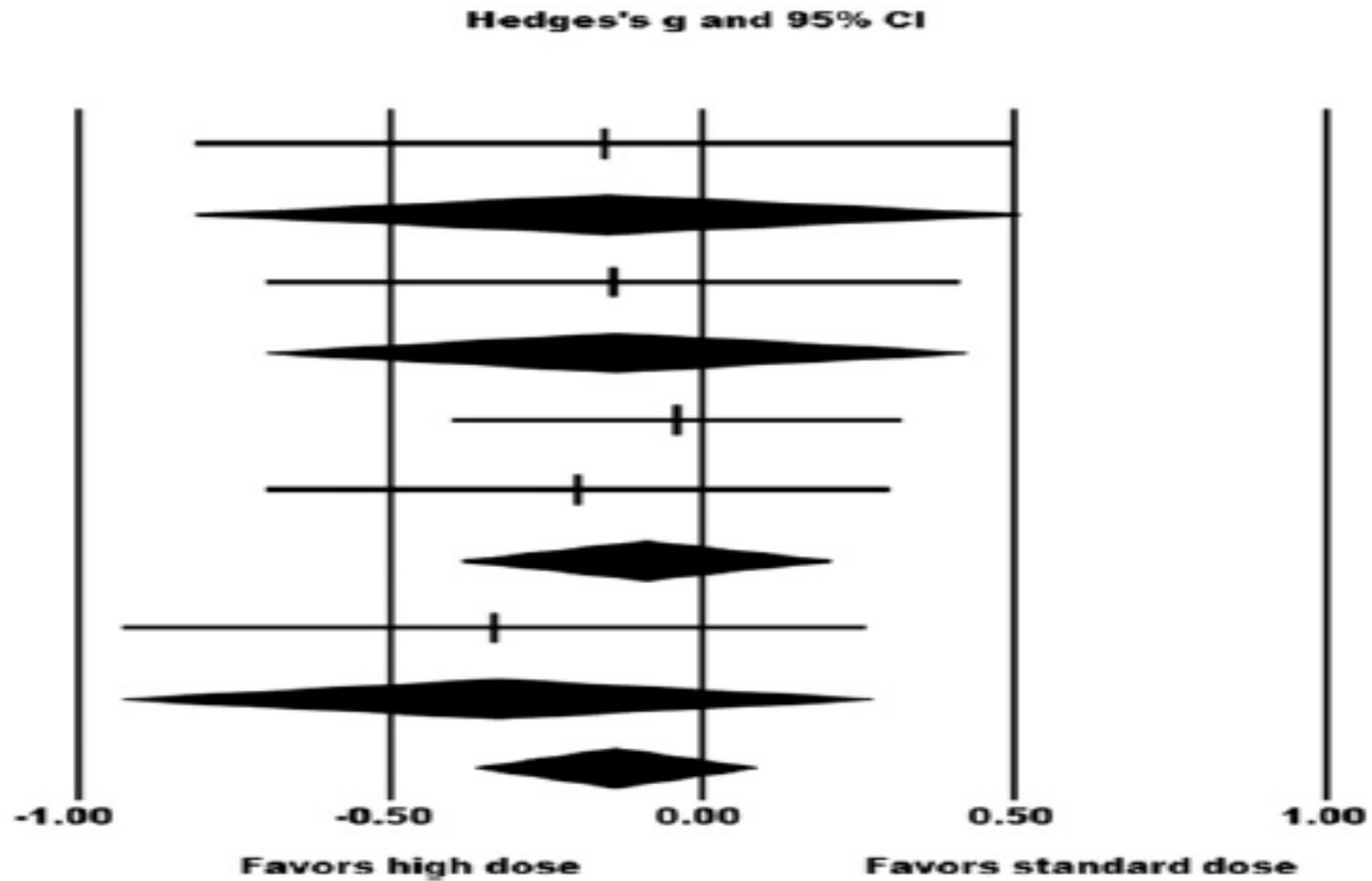
# Dose escalation of antipsychotic drugs in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials

Dold et al 2015

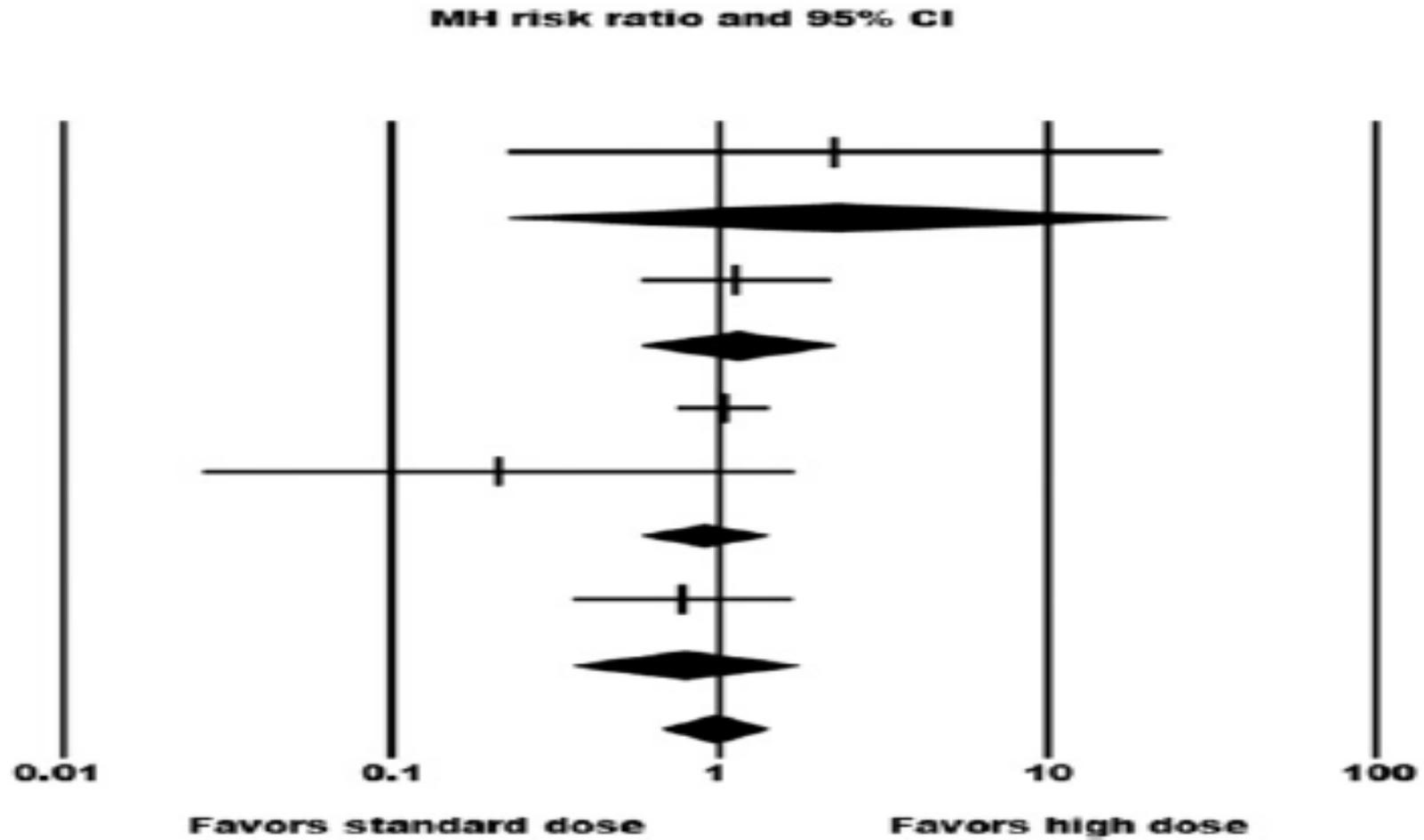
## **Untersuchte Neuroleptika:**

- Quetiapine
- Ziprasidone
- Halperidol
- Fluphenazine

# PANSS/BPRS Veränderungen

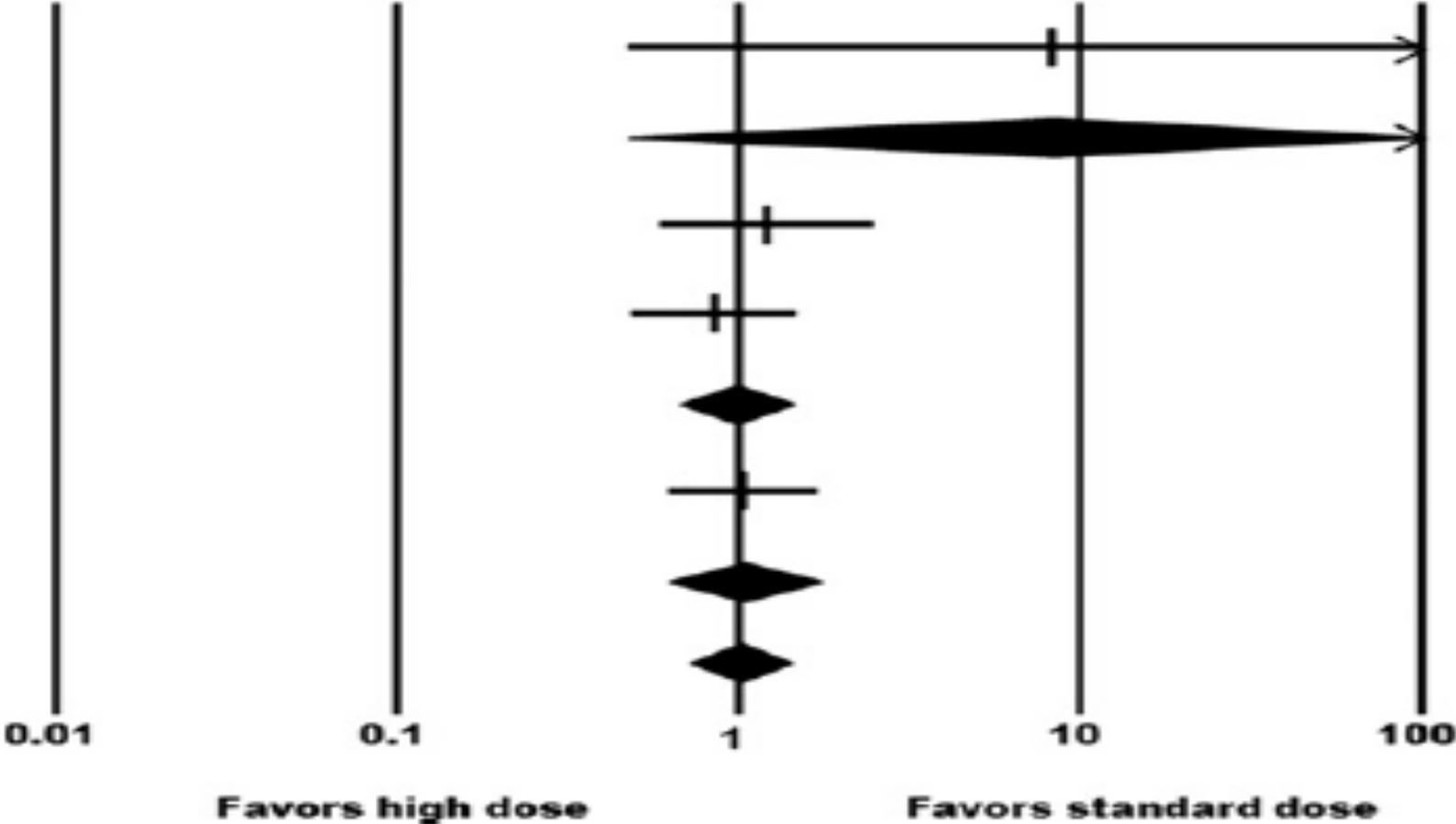


# „clinical response“



# Beendigung Behandlung

MH risk ratio and 95% CI



# **Mythos Wirksamkeit**

„Die Wirksamkeit der Antipsychotika in der Akut und Langzeitbehandlung ist eindeutig belegt.“

Meyer-Lindenberg 2015

**Langfristige Wirksamkeit  
von  
Neuroleptika  
in  
Trajektorien**

# Trajectories and Antecedents of Treatment Response Over Time in Early-Episode Psychosis

Levine et al 2010 Schizo Bull

**N = 491 - Ersterkrankte - Behandlung über 6 Monate**

Trajektor	Anteil an Gesamtgr	Bewertung	PANSS ↓ in % n 6 Mo	Abbruch
1	<b>14.9%</b>	milde Symptome	↓ <b>59%</b>	29,7%
2	<b>17,1 %</b>	erhebliche Symptome	↓ <b>76%</b>	37,6%
3	22,3 %	milde Symptome	↓ <b>29%</b>	46,8%
4	14,5%	erhebliche Symptome	↓ <b>20%</b>	65,3%
5	31,3 %	geringste Verbesserung	↓ <b>19%</b>	65,8%

**32%** (Trajektor 1 & 2)  
**68%** (Trajektor 3, 4 & 5)

# Trajectories and Antecedents of Treatment Response Over Time in Early-Episode Psychosis

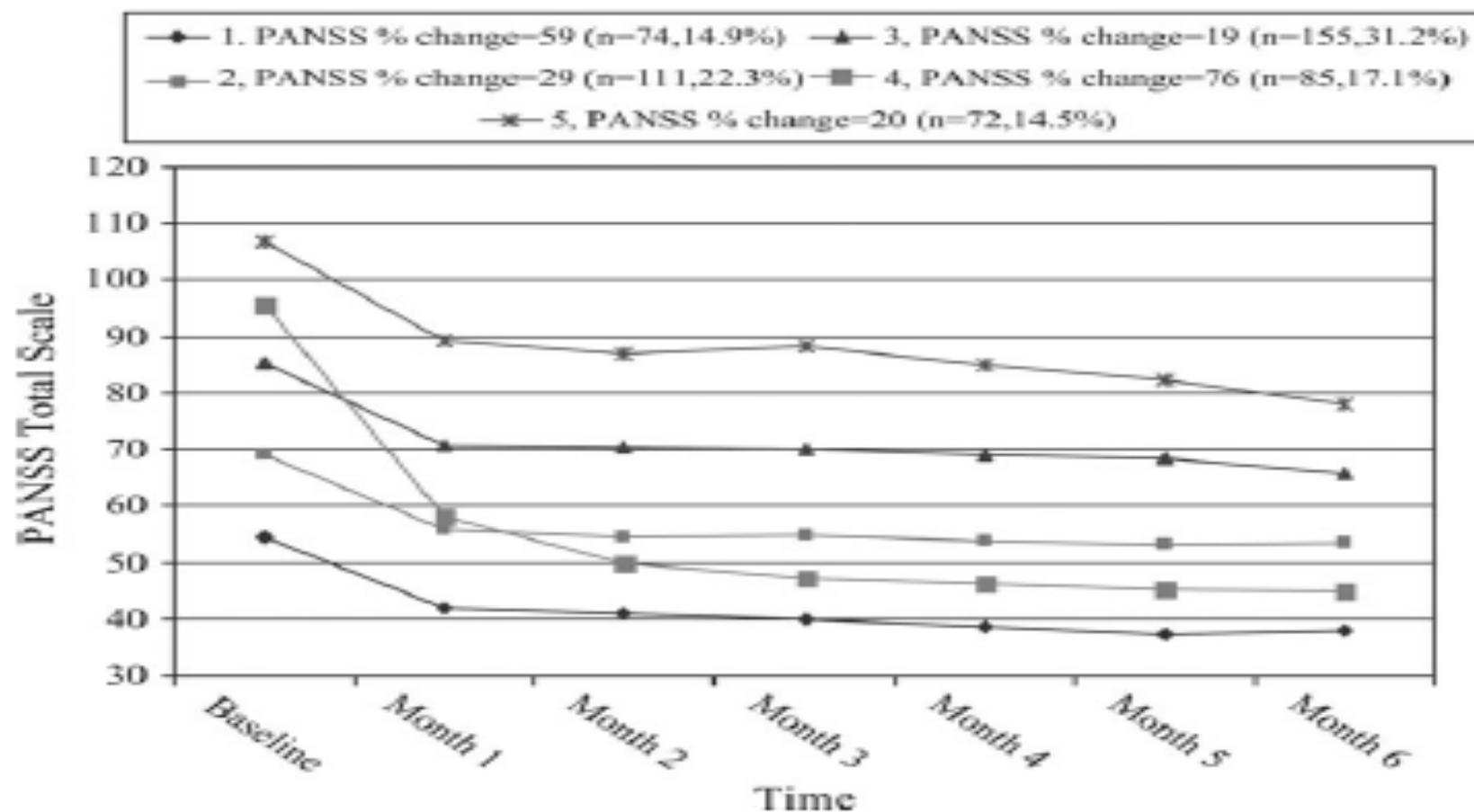
Levine et al 2010 Schizo Bull

**N = 491 - Ersterkrankte - Behandlung über 6 Monate**

Trajektor	Anteil an Gesamtgr	Bewertung	PANSS ↓ in % n 6 Mo	Abbruch
1	32% { 14,9%	milde Symptome	↓ 59%	29,7%
2		erhebliche Symptome	↓ 76%	37,6%
3	68% { 22,3 % 14,5% 31,3 %	milde Symptome	↓ 29%	46,8%
4		erhebliche Symptome	↓ 20%	65,3%
5		geringste Verbesserung	↓ 19%	65,8%

# Trajectories and Antecedents of Treatment Response Over Time in Early-Episode Psychosis

Levine et al 2010 Schizo Bull



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

# The different trajectories of antipsychotic response: antipsychotics *versus* placebo

**N = 420**    **multiple Episoden**  
**Behandlung 6 Wochen**

Marques et al 2011 Psychol Med

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

# The different trajectories of antipsychotic response: antipsychotics *versus* placebo

Marques et al 2011 Psychol Med

**N = 420** multiple Episoden  
Behandlung 6 Wochen

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

**90%** (bracketed around trajectories 2, 3, and 4)

Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial<sup>☆</sup> Levine et al 2012

**N = 308 multiple Episoden - Erstbehandlung vor Ø 14 J  
Behandlung 18 Monate**

Trajektor	Anteil an Gesamtgr	Bewertung	PANSS ↓ oder ↑ in % nach 18 Mo
1	31.5%	<b>Responder</b> <i>Nur Olanzapin, Perphenazin</i>	↓ 5% <i>initial 28%</i>
2	8.4%	initiale Response, dann Verschlechterung	↑ 20% <i>initial ↓</i>
3	36.4%	konstante leichte Verschlechterung	↑ 5-10%
4	23,7%	konstante erhebliche Verschlechterung	↑ 30%

**68,5%** (summe Trajektor 3 und 4)

Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial<sup>☆</sup> Levine et al 2012

**N = 308 multiple Episoden - Erstbehandlung vor Ø 14 J  
Behandlung 18 Monate**

Trajektor	Anteil an Gesamtgr	Bewertung	PANSS ↓ oder ↑ in % nach 18 Mo
1	31.5%	Responder <i>Nur Olanzapin, Perphenazin</i>	↓ 5% <i>initial 28%</i>
2	8.4%	initiale Response, dann <b>Verschlechterung</b>	↑ 20% <i>initial ↓</i>
3	36.4%	konstante leichte <b>Verschlechterung</b>	↑ 5-10%
4	23,7%	konstante erhebliche <b>Verschlechterung</b>	↑ 30%

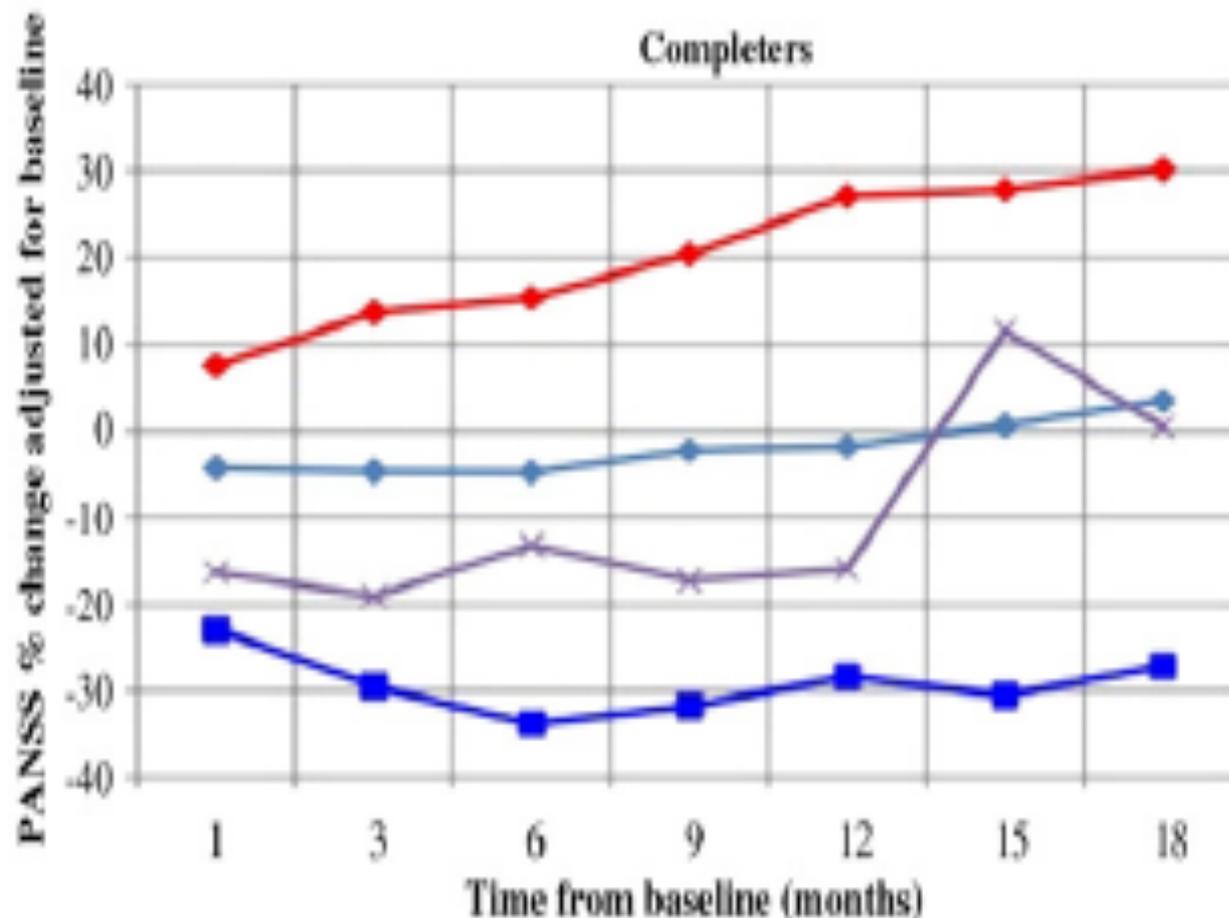
**68,5%** (summe Trajektor 3 und 4)

Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial<sup>☆</sup>

## CATIE „completers“

Erstbehandlung vor Ø 14 J

**N = 308**



Responder in „completer“: **31,5 %**

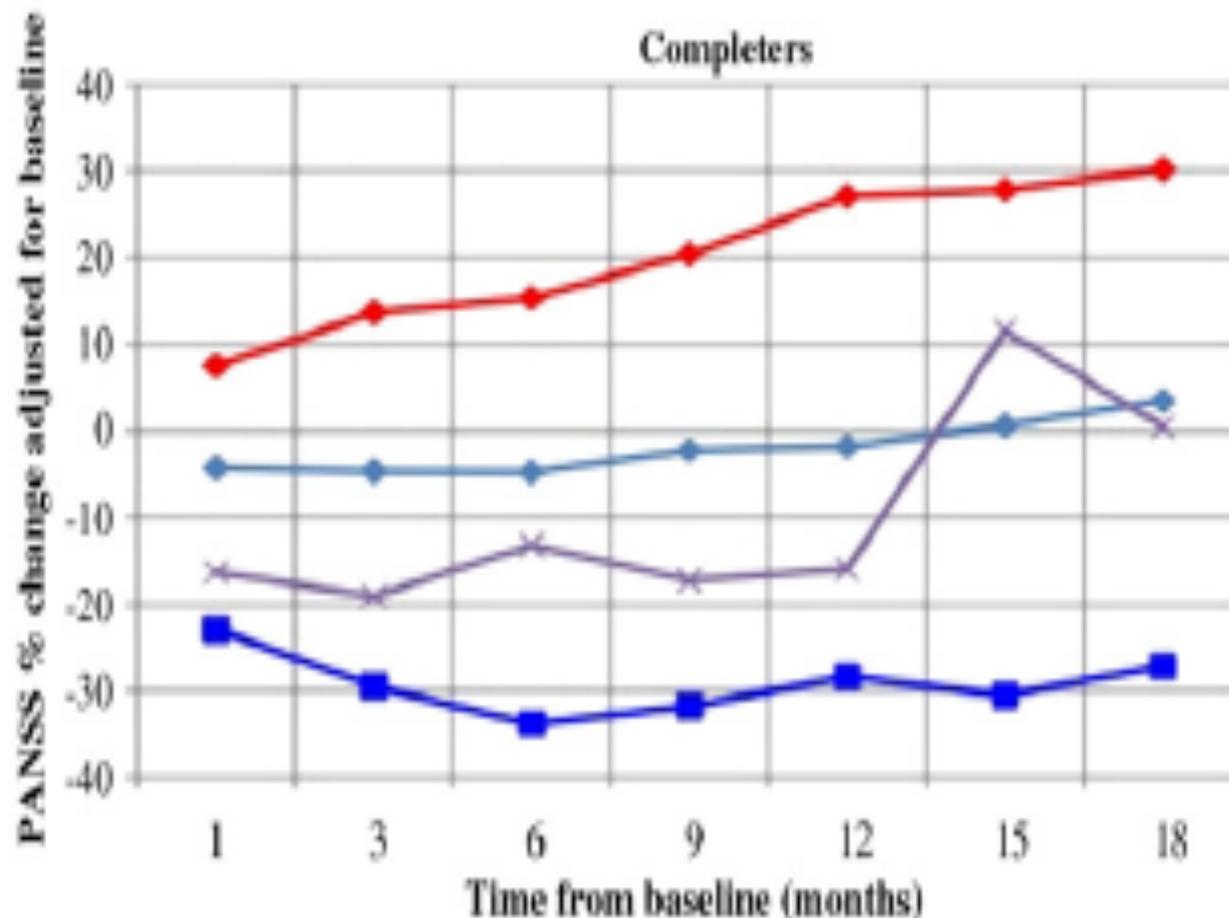
Responder insgesamt: **18,9 %**

**Responder:**  
nur **Olanzapin**  
und **Perphenazin**

Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial ☆

## CATIE „completers“

Erstbehandlung vor Ø 14 J



**N = 308**

- Constant deteriorators (n=111, 36.4%)
- Responders (n=97, 31.5%)
- Response-deteriorate (n=24, 8.4%)
- Constant improvers (n=76, 23.7%)

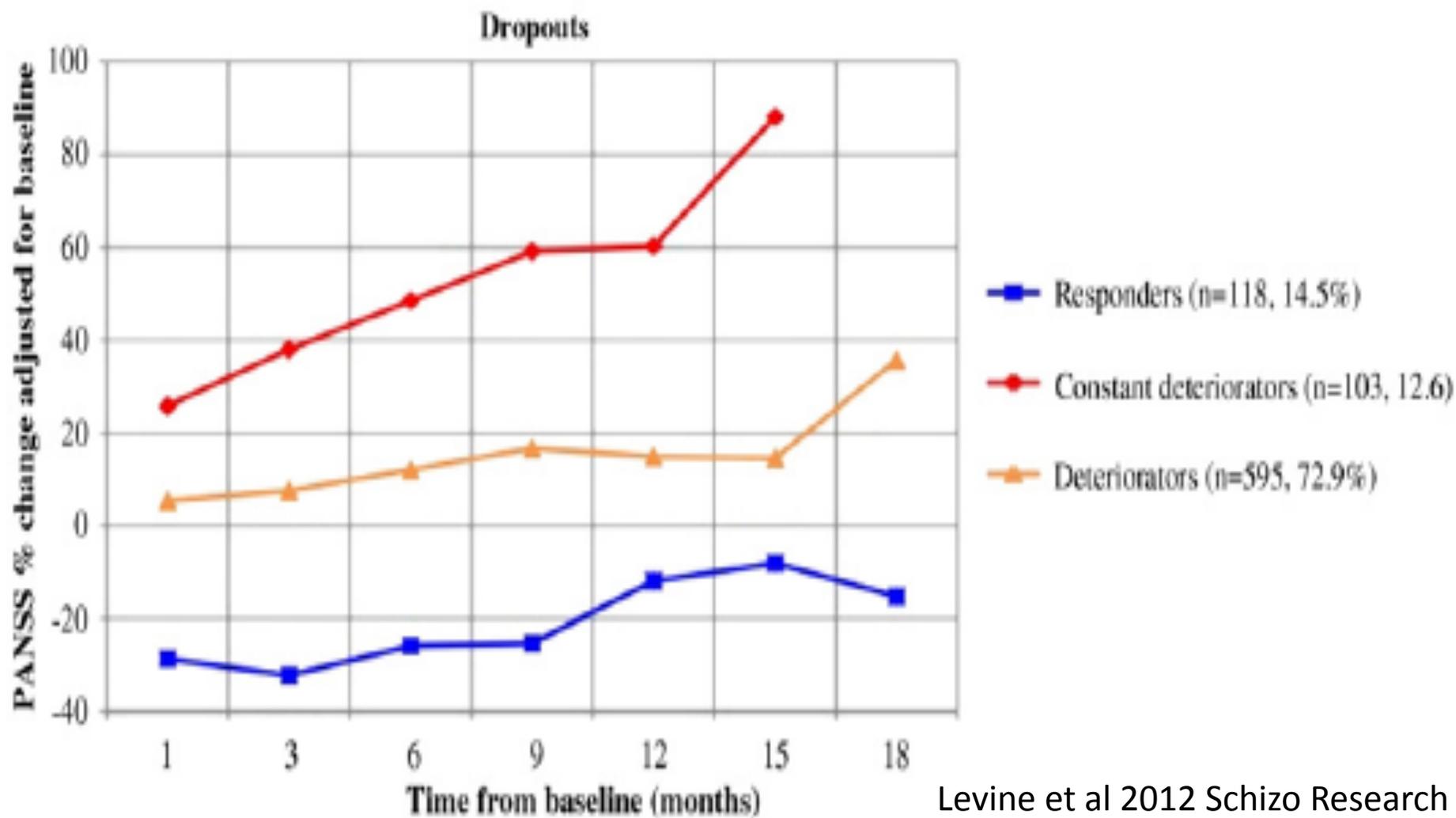
**Responder:**  
nur **Olanzapin**  
und **Perphenazin**

Responder in „completer“: **31,5 %**  
Responder insgesamt: **18,9 %**

Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial<sup>☆</sup>

## CATIE Studienabbrecher

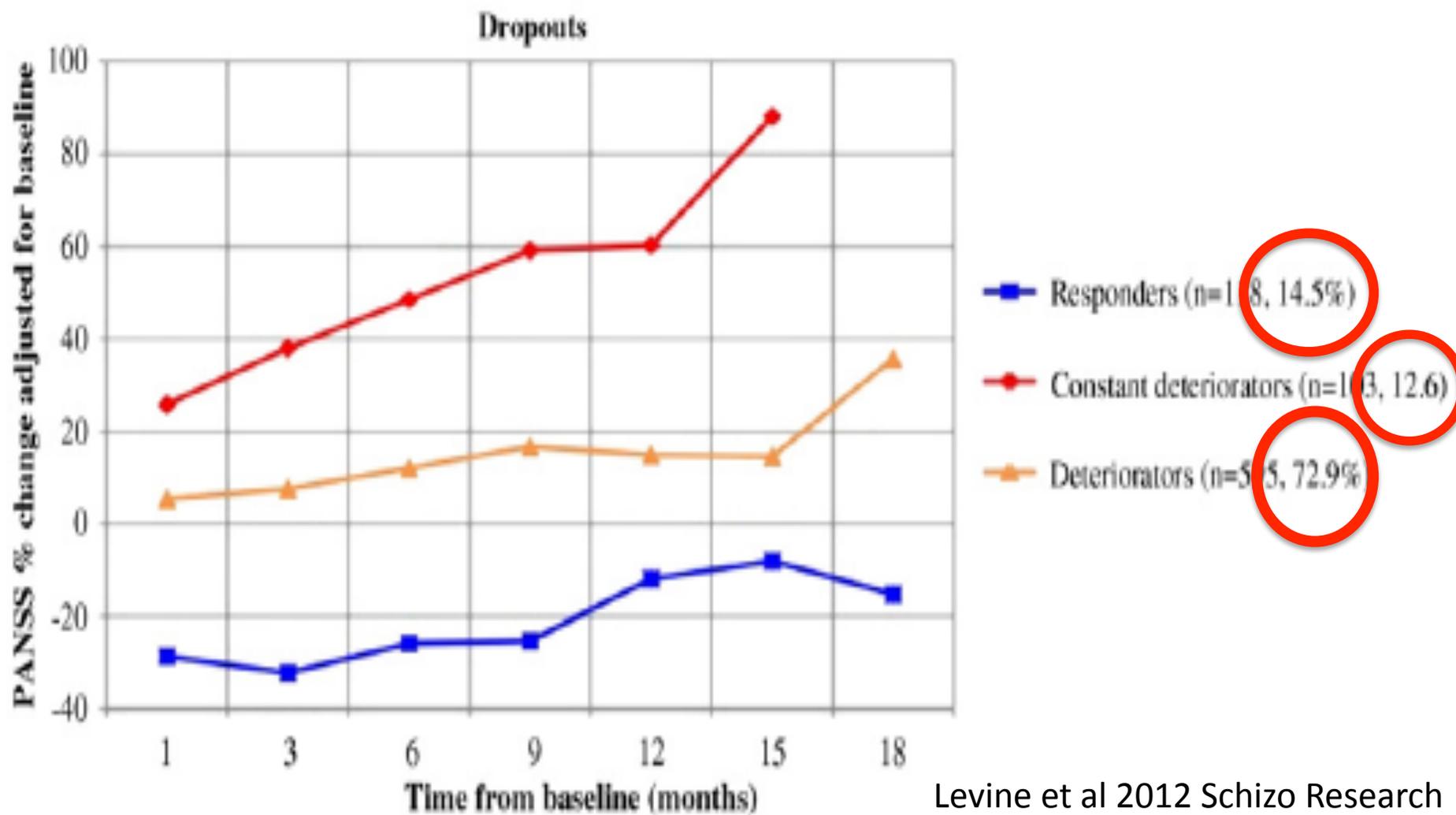
N = 817



Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial<sup>☆</sup>

## CATIE Studienabbrecher

N = 817



**Langfristige Wirksamkeit  
von  
Neuroleptika  
in  
NNT**

# How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials

S Leucht<sup>1</sup>, D Arbter<sup>1</sup>, RR Engel<sup>2</sup>, W Kissling<sup>1</sup> and JM Davis<sup>3</sup> *Molecular Psychiatry* (2009) 14, 429–447

38 RCT N=7327

meist Zulassungsstudien: positive Selektion

**Akutbehandlung: Responseraten (PANSS-Reduktion)**

**Neuroleptika = 41% vs. Placebo = 24%**

→ Unterschied von 17 %

→ **NNT = 6**

Um bei 1 Pat ein definiertes Behandlungsziel zu erreichen, müssen 6 Pat. behandelt werden.

# How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials

S Leucht<sup>1</sup>, D Arbter<sup>1</sup>, RR Engel<sup>2</sup>, W Kissling<sup>1</sup> and JM Davis<sup>3</sup> *Molecular Psychiatry* (2009) 14, 429–447

## Abbruchrate:

insgesamt 47% - erhebliche Einschränkung der Aussage

## Unberücksichtigt und unerwähnt:

Placebogruppen:

in Studien NL meist in 2 – 4 Tagen abgesetzt

→ bis 3-fach erhöhte Rückfallraten nach  
abruptem Absetzen

→ kein aktives Placebo

# Klinische Bedeutung

*(auf S. 12 der Publikation)*

*„Wir haben die neueren Studien, die den PANSS benutzten, gemeinsam ausgewertet und haben einen Unterschied von 10 Punkten in der PANSS gefunden. Gemäß Leucht et al (2006a) spiegelt ein PANSS mit einem Gesamtscoreunterschied von 15 Punkten eine minimale Verbesserung gemäß dem CGI wider.“*

# Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: systematic review

Peter Lepping, Rajvinder S. Sambhi, Richard Whittington, Steven Lane and Rob Poole

The British Journal of Psychiatry (2011)  
198, 341-345. doi: 10.1192/bjp.bp.109.075366

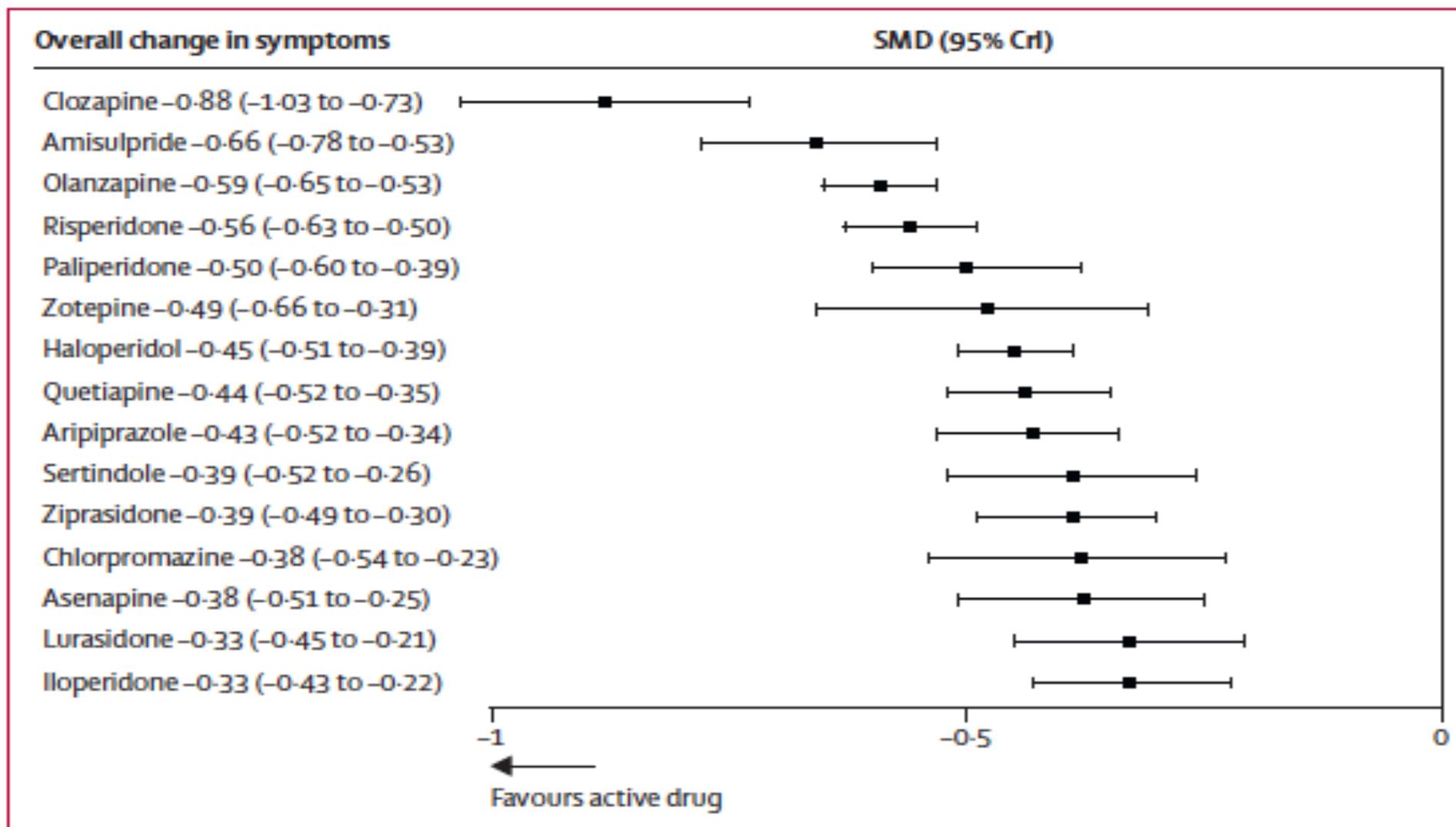
## Resultat N = 32.200

Die meisten Medikamente erreichten nur eine **“minimale Verbesserung”** in der BPRS, aber nur wenige erreichten dies Niveau im PANSS.

Dies galt für Typika und Atypika einschließlich Clozapin.

**Amisulprid** und **Olanzapin** hatten bessere Ergebnisse als der Durchschnitt.

# Unterschiede in der Wirksamkeit



**Figure 3: Forest plot for efficacy of antipsychotics drugs compared with placebo**

Treatments are ranked according to their surface under the cumulative ranking (SUCRA) values (appendix p 98).

SMD=standardised mean difference. CrI=credible interval.

# NNT individuelle Akzeptanz = Behandlungsabbruch

Amisulprid: 8 - 14

Olanzapine: 9 - 17

Clozapine: 9 - 12

Palliperidone: 9 - 14

Risperidon: 11 - 18

Quetiapine: 15

Aripiprazol: 15

Haloperidol: 20

Leucht et al 2013

# Vergleich Typika - Atypika

Keine Effektivitätsvorteile als Substanzklasse

Nur Clozapin Amisulprid Olanzapine etwas wirksamer

Verordnung heute orientiert an Nebenwirkungen

Das ist von dem Atypika-Hype übrig geblieben !!

# Der Atypika-Hype

- Die Überbewertung der Neuroleptika der 2. Generation entstand vor allem durch verzerrende Studiendesigns, selektives Publizieren der Ergebnisse und vollständig unpublizierte Studien.
- Die Psychiatrie ging deutlich beschädigt aus dieser historischen Periode hervor. Sie war zum abhängigen, betrogenen und betrügenden ‚Paradies der Pharmaindustrie‘ geworden, so Peter Götzsche (2013) Mitbegründer von Cochrane.
- Die Korrektur dieser bis hin zur Korruption reichenden Abhängigkeit dauert immer noch an.

# „Atypika“

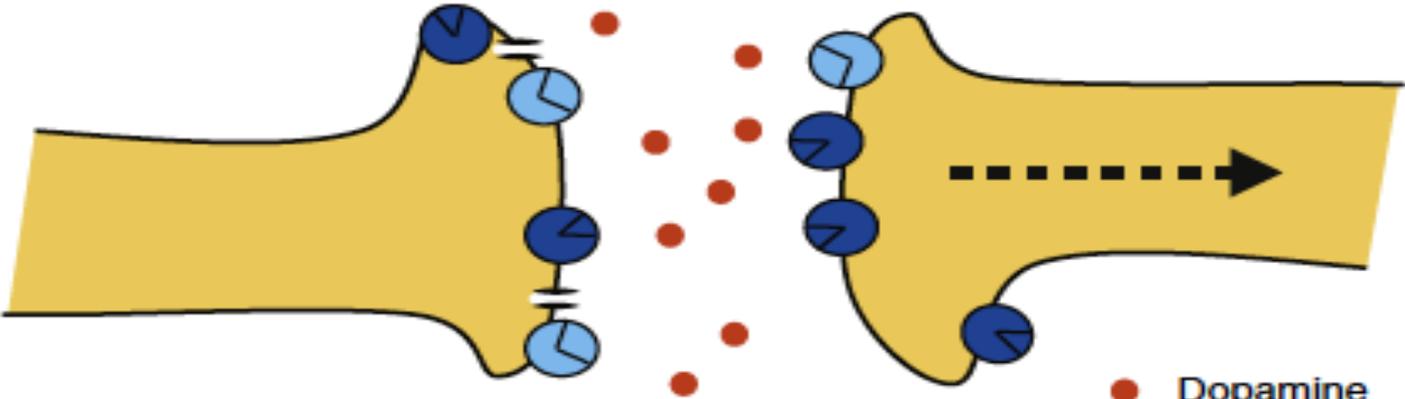
„Die Geschichte der Atypika oder Antipsychotika der 2. Generation ist nicht die Geschichte einer klinischen Entdeckung oder Fortschritts. Es ist die Geschichte von fabrizierten Klassen, Geld und Marketing.“

Kendall Br J Psychiatry 2011

**Mythos**  
**Neuroleptika machen**  
**nicht abhängig**

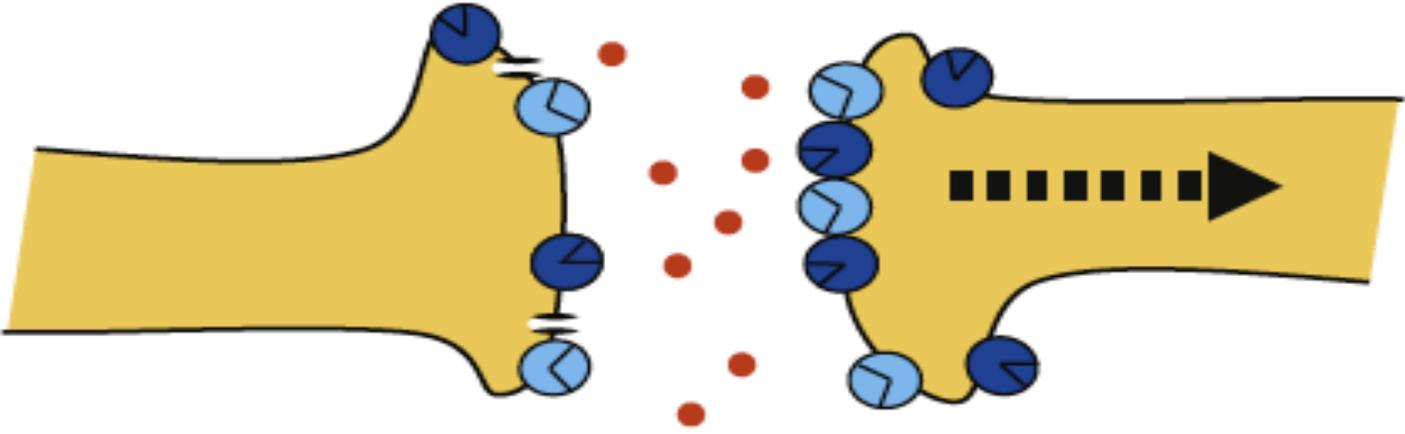
**Veränderungen  
des Dopamin-Rezeptors  
im Streifenkern  
durch  
Neuroleptika**

Antipsychotic-Naive Subject



- Dopamine
- D2
- D2High
- ≡ DAT

Antipsychotic-Treated Subject



# Dosisabhängige Reaktion der D2-Rezeptoren auf Neuroleptika

- **Vermehrung (upregulation) im Striatum** (1)
  - nach mehreren Monaten: + 34 % (2)
  - nach mehreren Jahren: + 70 – 100 % (2)
- **Super-Sensibilisierung der DA-Rezeptoren** (3)
  - Erhöhung Empfindlichkeit für DA bis auf das Dreifache (4)

(1) Ginovart et al 2009; (2) Silvestri et al 2000; Kapur et al 2001; Tarazin et al 2001

(3) Seemann et al 2005 und 2006; Samaha et al. 2008; (4) Seeman 2011

# Folgen Upregulation/Super-Sensibilisierung

- **Anstieg der erforderlichen Dosis** (1)
- **Abnahme der Wirksamkeit** von NL im Verlauf (2)
- **kurzfristige Reboundphänomene** (3)  
bei Reduktion und Absetzen
- **Nach abruptem Absetzen**  
**bis zu 3-fach erhöhte Rückfallrate** (4)  
unberücksichtigt in „Placebo“-Studien

(1) Seeman et al 2006 (2) Remington & Kapur 2010, Fallon 2011 u. 2012

(3) Gardos et al 1978, Tranter et al 1998, Moncrief 2006, 2006, Margoiese et al 2002

(4) Gilbert et al 1995, Baldessarini et al 1995, Viguera et al 1997

# Folgen Upregulation/Super-Sensibilisierung

- ➔ **verstärkte Positiv- und Negativ-Symptomatik** (1)
- ➔ **Verkürzung des Intervalls zwischen Episoden** (2)
- ➔ **Super-Sensitivitätspsychosen** (3)
  - bei Reduktion der Dosis
  - unter Erhaltungsdosis („Durchbruchpsychosen“)

(1) Abi-Dargham et al 2000, Gur et al 1998, Grace 1991

(2) Chouinard et al 1978 u. 1980, Schooler et al 1967, Fallon 2011 u. 2012

(3) Samaha et al 2007, Weinberger et al 1981

# Verzögerte Einnahme

3 Pilotstudien über 6 Monate

Stabilisierte Pat mit Schizophrenie-Diagnose

- **2-tägige Einnahme** über 3 Monate
- **3-tägige Einnahme** danach, wenn stabil

Darunter geringere Rehospitalisierung

**Ausnahme:**

Quetiapin, Clozapin

Remington et al 2005, 2011, 2012

# Super-Sensitivitätspsychosen

Häufigkeit 22-43%

Vorläufer bzw. Prädiktoren für

Supersensitivitätspsychosen und Tardive Dyskinesien sind medikamenteninduzierte Bewegungsstörungen wie Parkinsonismus mit Tremor, Rigor, Akinese, Dystonien, Dyskinesien und Akathisien.

Grundsätzlich kann die niedrigst mögliche Dosierung das Auftreten von Supersensitivitätspsychosen am besten vermeiden bzw. verringern.

Chouinard et al., 1988

# Super-Sensitivitätspsychosen

## Merkmale

- Toleranzentwicklung gegenüber Neuroleptika, d.h. es werden höhere Dosierungen erforderlich, um einen antipsychotischen Effekt zu erzielen.
- Exazerbation psychotischer Symptome wenige Tage nach einer Dosisreduktion oder dem Absetzen der Neuroleptika oder sogar bei kontinuierlicher Neuroleptika-Einnahme.
- Abnorme unwillkürliche Bewegungsstörungen (AIM) des Gesichts, von Lippen, Kiefer, Zunge, Armen, Handgelenken, Händen, Fingern, Beinen, Knien, Zehen, Nacken, Schultern, Hüften. Ausschluss von: Parkinsonoid mit Tremor oder eine Akathisie (Bewegungsunruhe)
- Erhöhte Stresssensibilität, d.h. bereits geringe psychosoziale Belastungen können eine Verschlechterung psychotischer Symptome oder einen Rückfall auslösen. Schwerere psychosoziale Belastungen (sog. life events) müssen zuvor ausgeschlossen worden sein.

# Super-Sensitivitätspsychosen

## Vorgehen

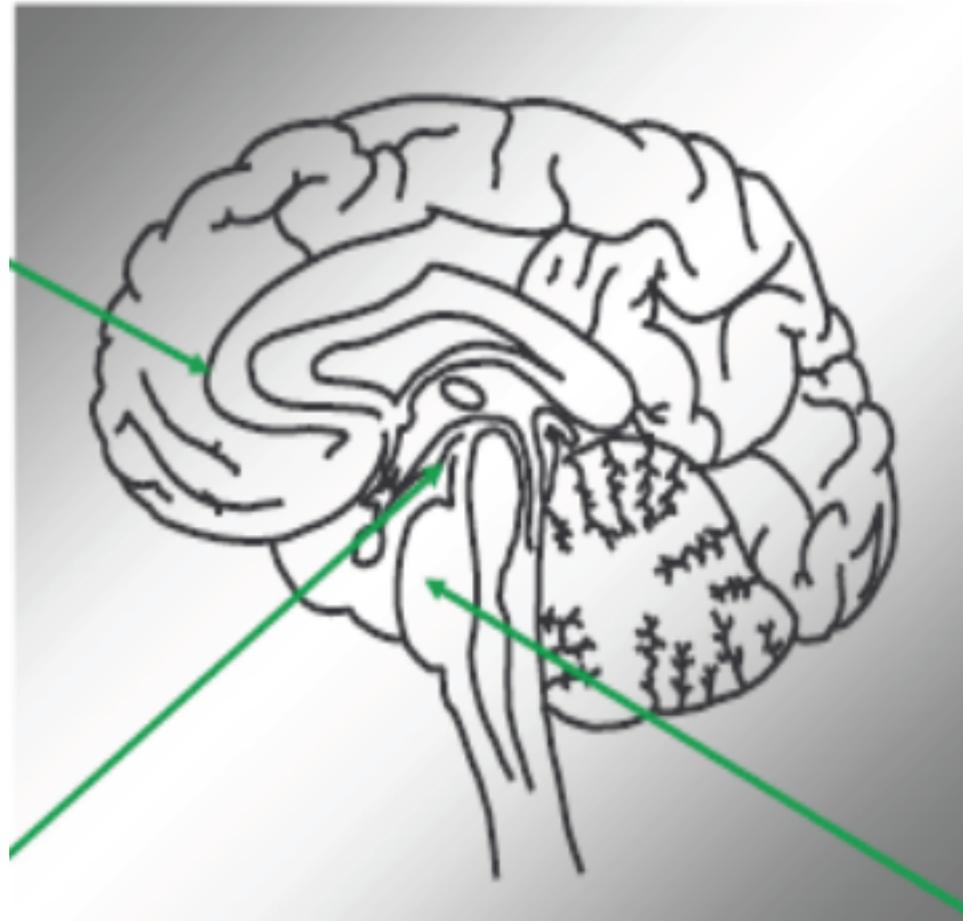
- Neuroleptika möglichst *nicht* erhöht werden.
- zusätzliche Gabe von Antikonvulsiva (Valproinsäure oder Lamotrigin). Wirksam bei 50% der Fälle. Darunter sollten die Antipsychotika auf die niedrigste therapeutische Dosis reduziert, oder wenn möglich sogar abgesetzt werden (Chouinard et al., 2008).
- Risperidon Depot (Kimura et al., 2013)
- Neuroleptika mit einer längeren Halbwertszeit.
- kombinierte Medikation mit Aripiprazol in sehr niedriger Initialdosierung und nur langsamer Höherdosierung (Iyo et al., 2013).

# Super-Sensitivitätspsychosen

- Tierexperimente an Ratten sprechen für eine Reduktion der Dichte von D2-Rezeptoren unter Aripiprazol, die sich zuvor durch Haloperidol vermehrt hatten (Tadokoro et al., 2012).

**Frontalhirn**

Kognition  
Negativ-  
Symptome



Streifenkern  
Positiv-  
Symptome

# **Bedeutung der Gesamtdosis im Behandlungsverlauf**

Abbau Grauer und Weißer Substanz des Gehirns  
durch Neuroleptika abhängig von der insgesamt  
eingenommenen Gesamtmenge an 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

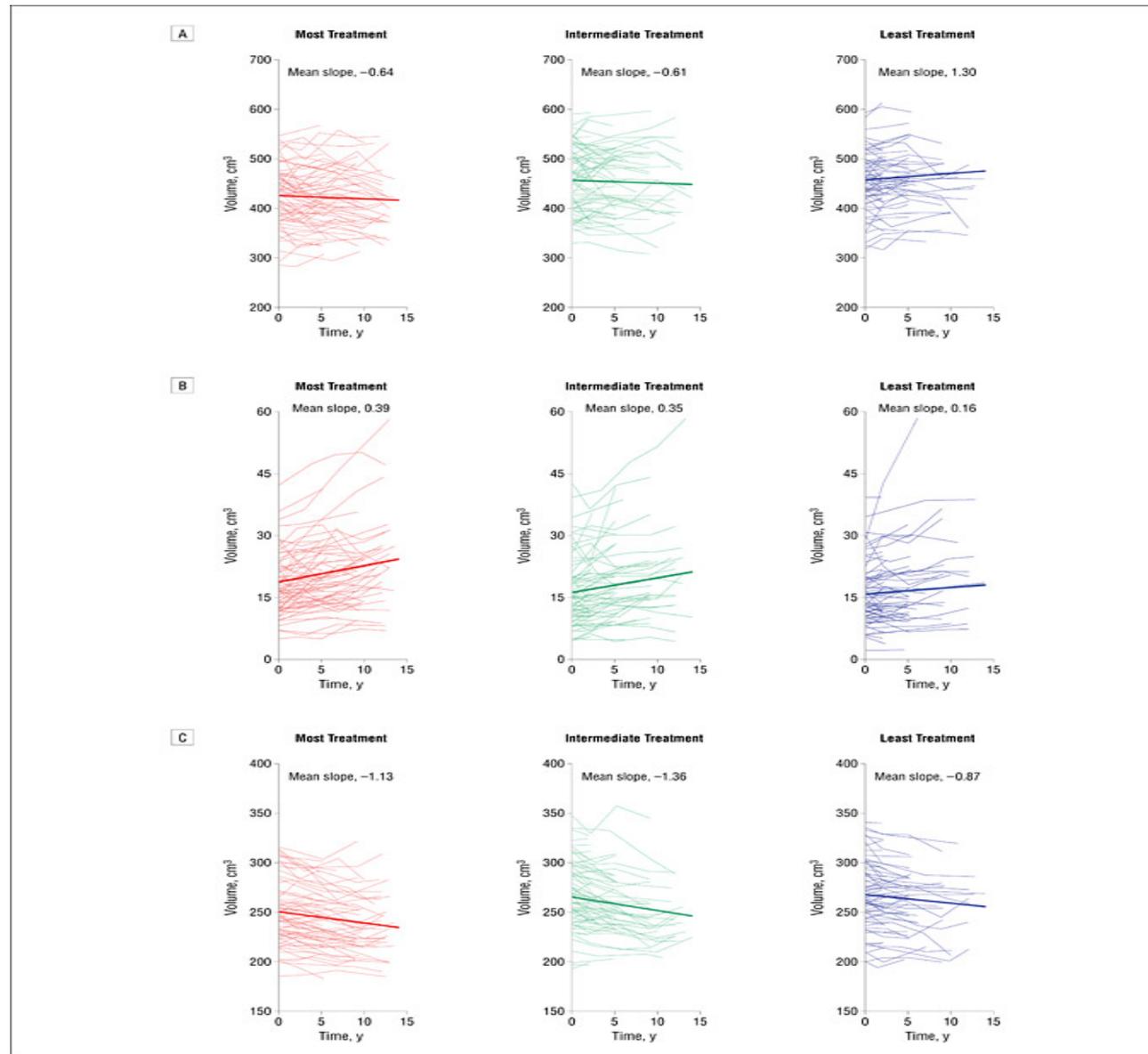
Kein Einfluss von Substanzmissbrauch

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

Weißer  
Substanz  
insgesamt

Lateraler  
Ventrikel

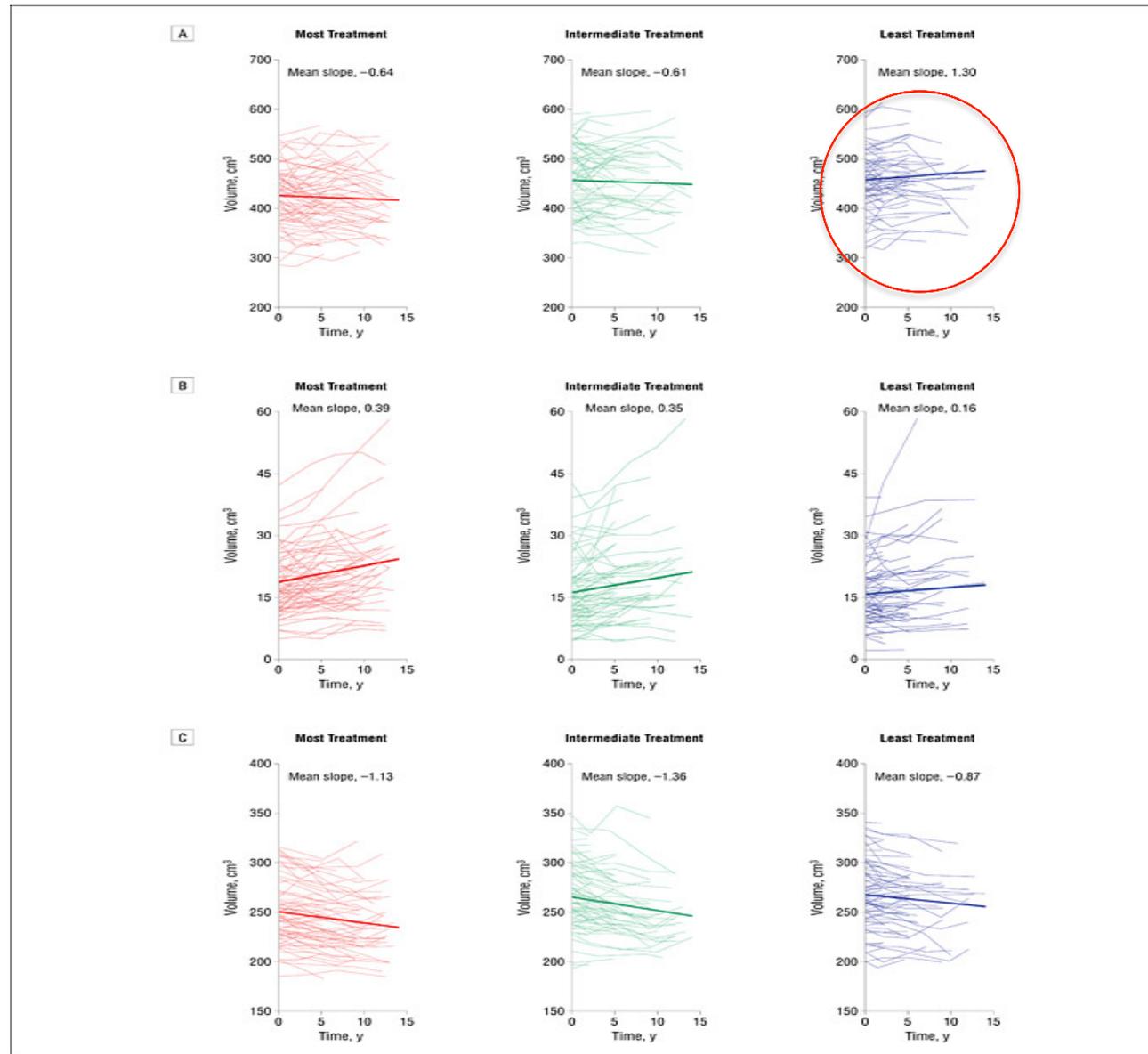
Frontale  
graue  
Substanz



Weißer  
Substanz  
insgesamt

Lateraler  
Ventrikel

Frontale  
graue  
Substanz



2 Metaanalysen zu  
**mehrfach Erkrankten,**  
**Ersterkrankten,**  
1 Review zum  
**Frontalhirn**  
bestätigen diesen Befund.

# **Metaanalyse zu mehrfach Erkrankten**

# Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies<sup>☆</sup>

P. Fusar-Poli<sup>a,\*</sup>, R. Smieskova<sup>b</sup>, M.J. Kempton<sup>a</sup>, B.C. Ho<sup>c</sup>, N.C. Andreasen<sup>c</sup>, S. Borgwardt<sup>b</sup>

Neurosci Biobehav Rev 2013

**N = 1046 Pat.** mit Schizophrenie - **Metaanalyse**

Mittlerer Untersuchungszeitraum: 72 Wochen

Ergebnis:

„Die Abnahme des Volumens der **Grauen Substanz** im Verlauf war assoziiert mit der Einnahme von **höheren kumulativen Dosierungen** von Antipsychotika.“

Effekte der Dauer und Schwere der Erkrankungen wurden nicht beobachtet.

# Fusar-Poli et al 2013

## **Nicht kontrollierte Einflussfaktoren**

- Substanzmissbrauch
- Genetische Modulation
- Alter
- Manuelle Vermessung durch ROI Verfahren.
- Unterschiedliche Scanner

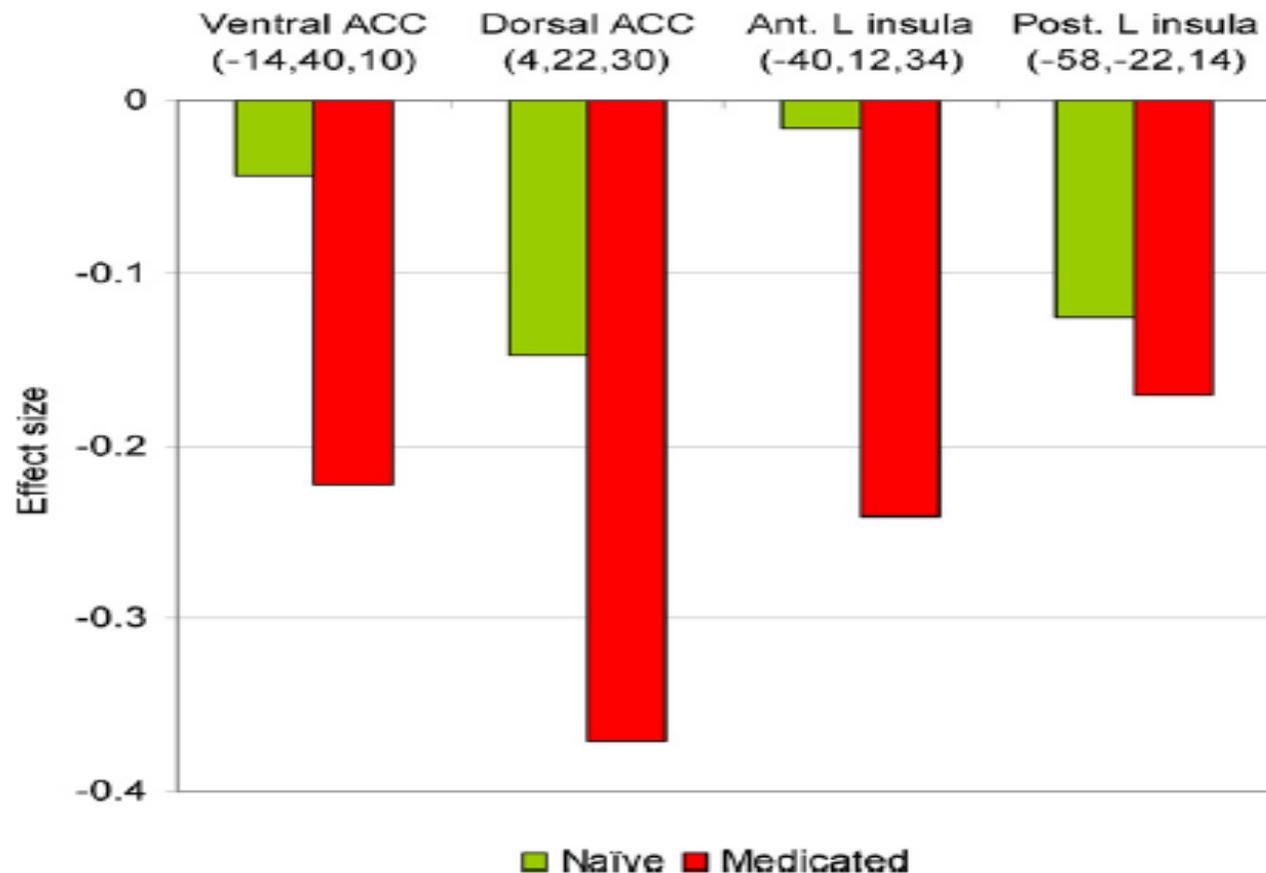
# Fusar-Poli et al 2013

- Effektstärken gering bis mittelgradig.
- Möglicherweise auch nur in einer Untergruppe der Pat.
- Möglicherweise nicht-linearer Verlauf, dann zu Beginn verstärkt.
- Unterschiede für FGA und SGA nicht zu ermitteln.

# Metaanalyse zu Ersterkrankten

# Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication

J. Radua<sup>a,b</sup>, S. Borgwardt<sup>c</sup>, A. Crescini<sup>d</sup>, D. Mataix-Cols<sup>a</sup>, A. Meyer-Lindenberg<sup>e</sup>, P.K. McGuire<sup>a</sup>, P. Fusar-Poli<sup>a,\*</sup> *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36 (2012) 2325–2333

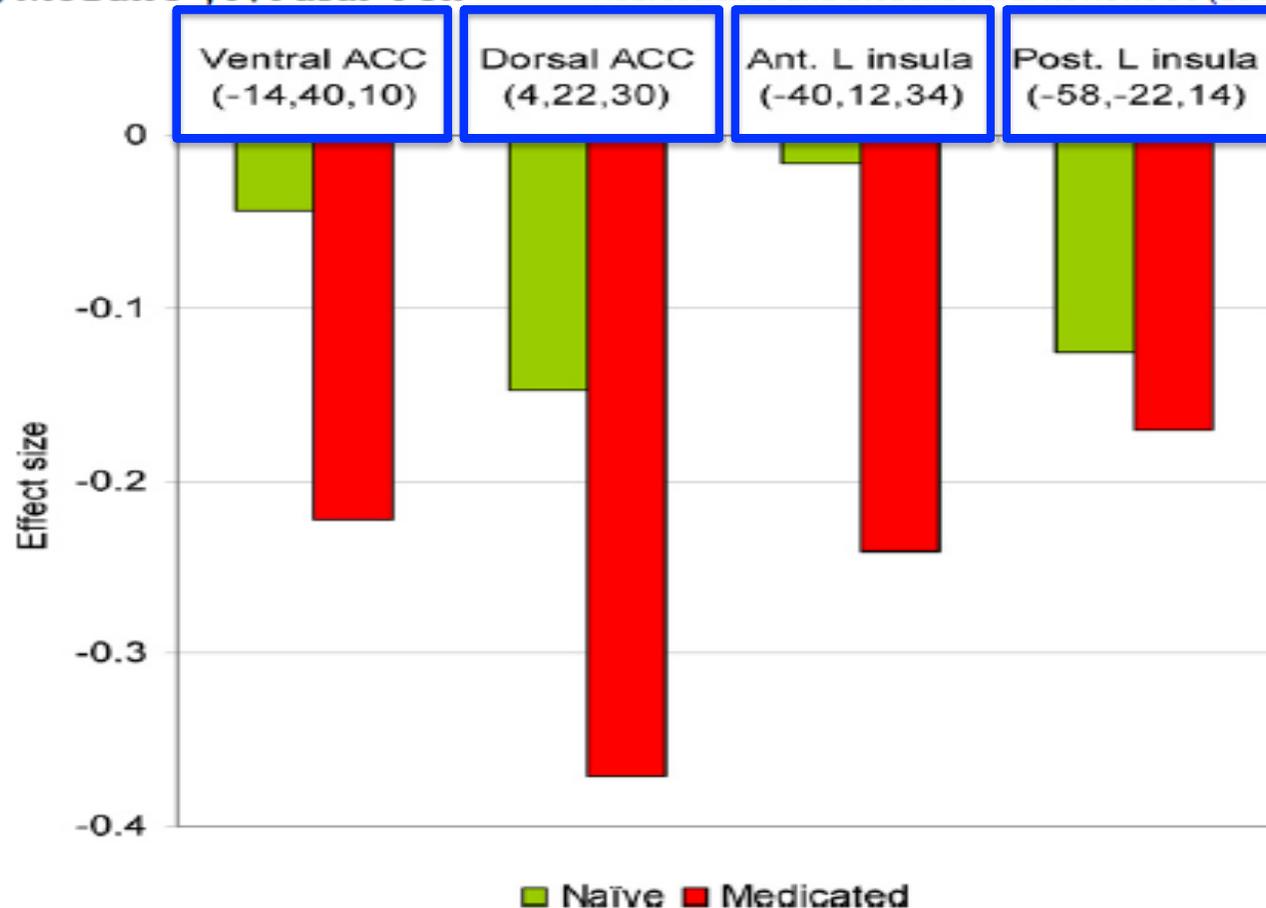


**FEP = 965**  
**K = 1040**

**Fig. 4.** Effect size of the differences of grey matter volume between antipsychotic-naïve patients and controls (green bars) and between medicated patients and controls (red bars) in the four peaks of multimodal abnormality in anterior cingulate cortex (ACC) and left insula. No differences between naïve and medicated patients were found in right insula (not shown in the plot). (For interpretation of the

# Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication

J. Radua<sup>a,b</sup>, S. Borgwardt<sup>c</sup>, A. Crescini<sup>d</sup>, D. Mataix-Cols<sup>a</sup>, A. Meyer-Lindenberg<sup>e</sup>, P.K. McGuire<sup>a</sup>, P. Fusar-Poli<sup>a,\*</sup> *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36 (2012) 2325–2333



**FEP = 965**  
**K = 1040**

**Fig. 4.** Effect size of the differences of grey matter volume between antipsychotic-naïve patients and controls (green bars) and between medicated patients and controls (red bars) in the four peaks of multimodal abnormality in anterior cingulate cortex (ACC) and left insula. No differences between naïve and medicated patients were found in right insula (not shown in the plot). (For interpretation of the

## **Anteriores Cingulum**

- Netzwerk zur Regulation von Bedeutungen und Emotionen

## **Insula**

- Neuronale Repräsentation des Selbst
- Verarbeitung von visuellen und akustischen emotionalen Informationen, Körperhalluzinationen

# Frontale Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika?

Nervenarzt online seit 5/2014

V. Aderhold<sup>1</sup> · S. Weinmann<sup>2</sup> · C. Hägele<sup>3</sup> · A. Heinz<sup>3</sup>

## Systematisches Review

- 10 Longitudinalstudien zur Frontalregion
- Erhebung hirnstruktureller Veränderungen
- Korrelation mit Dosis bzw. Dauer Antipsychotika
- Evtl. Kontrolle Krankheitsschwere und Dauer (*in 5 von 10*)
- Evtl. weitere Einflussfaktoren (Alkohol THC) (Ø Rauchen)

# Frontale Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika?

Aderhold et al 2014 Nervenarzt

	Frontale Reduktion In Korrelation mit Dosis	Keine frontale Reduktion In Korrelation mit Dosis
<b>FGA Ersterkrankte</b>	3 Studien kumulative Dosis 2 Studien tägliche Dosis	2 Studien kumulative Dosis <i>(1 Studie 44% NL vorab)</i>
<b>SGA Ersterkrankte</b>	3 Studien kumulative Dosis 1 Studie tägliche Dosis	1 Studie kumulative Dosis 2 Studien tägliche Dosis <i>(1 Studie 24% Li)</i>
<b>FGA multiple Episoden</b>	2 Studien kumulative Dosis	1 Studie kumulative Dosis 1 Studie tägliche Dosis
<b>SGA multiple Episoden</b>	1 Studie kumulative Dosis	1 Studie kumulative Dosis <i>je höher Olanzapin/Clonazepam desto geringer die Abnahme GM Dichte sup. frontaler Gyrus</i>

STRUKTUR LOKALISATION	KLINISCHER PARAMETER	STUDIEN
WM u. GM frontal temporal ↓	<b>Neurokognition</b> ↓ <i>Aufmerksamkeit, Exekutiv-Funktionen verbales Lernen, Problemlösen, Arbeitsgedächtnis</i>	Gur et al 1998 Lieberman et al 2005 Ho et al 2003 Ho et al 2007 Andreasen et al 2011 Molina et al 2005
WM frontal temporal ↓	<b>Positiv-Symptome</b> ↑	Andreasen et al 2011
Frontalhirn ↓	<b>Positiv-Symptome</b> ↑	Gur et al 1998 (nicht Wahn) Farrow et al 2005
WM frontal ↓	<b>Negativ-Symptome</b> ↑	Ho et al 2003, Andreasen et al 2011
Frontalhirn ↓	<b>Negativ-Symptome</b> ↑	Gur et al 1998

# Neurokognitive Defizite

**Signifikante Verschlechterung in Korrelation mit dem Abbau der Grauen und Weißen Substanz**

- Verbales Lernen
- Aufmerksamkeit
- Arbeitsgedächtnis
- Exekutivfunktionen
- Problemlösen
- Wortflüssigkeit
- visuell räumliche Fähigkeiten
- Abstraktionsflexibilität

# Tierversuche mit Neuroleptika

## **Macaque Affen über 17-27 Monate**

Unter Haloperidol oder Olanzapin um 10–18% geringere Anzahl von Glia Zellen in der Grauen Substanz. (1)

## **Ratten über 8 Wochen (≈ 5 Menschenjahre)**

Unter Haloperidol und Olanzapine

Reduktion des frontalen Kortex um 8-12 % (2)

(1) Konopaske et al. 2008

(2) Vernon et al 2011

# Diskutierte Mechanismen des Abbaus

- fronto-mesolimbische Diskonnektion durch D2 Blockade
- Neurotoxizität: oxidativer Stress, Caspase-3-Aktivierung
  - ➔ Abnahme der Dichte von Dendriten
  - ➔ Abnahme Gliazellen (Astrozyten, Oligodendroglia)
  - ➔ Zelluntergang von Neuriten/ Apoptose

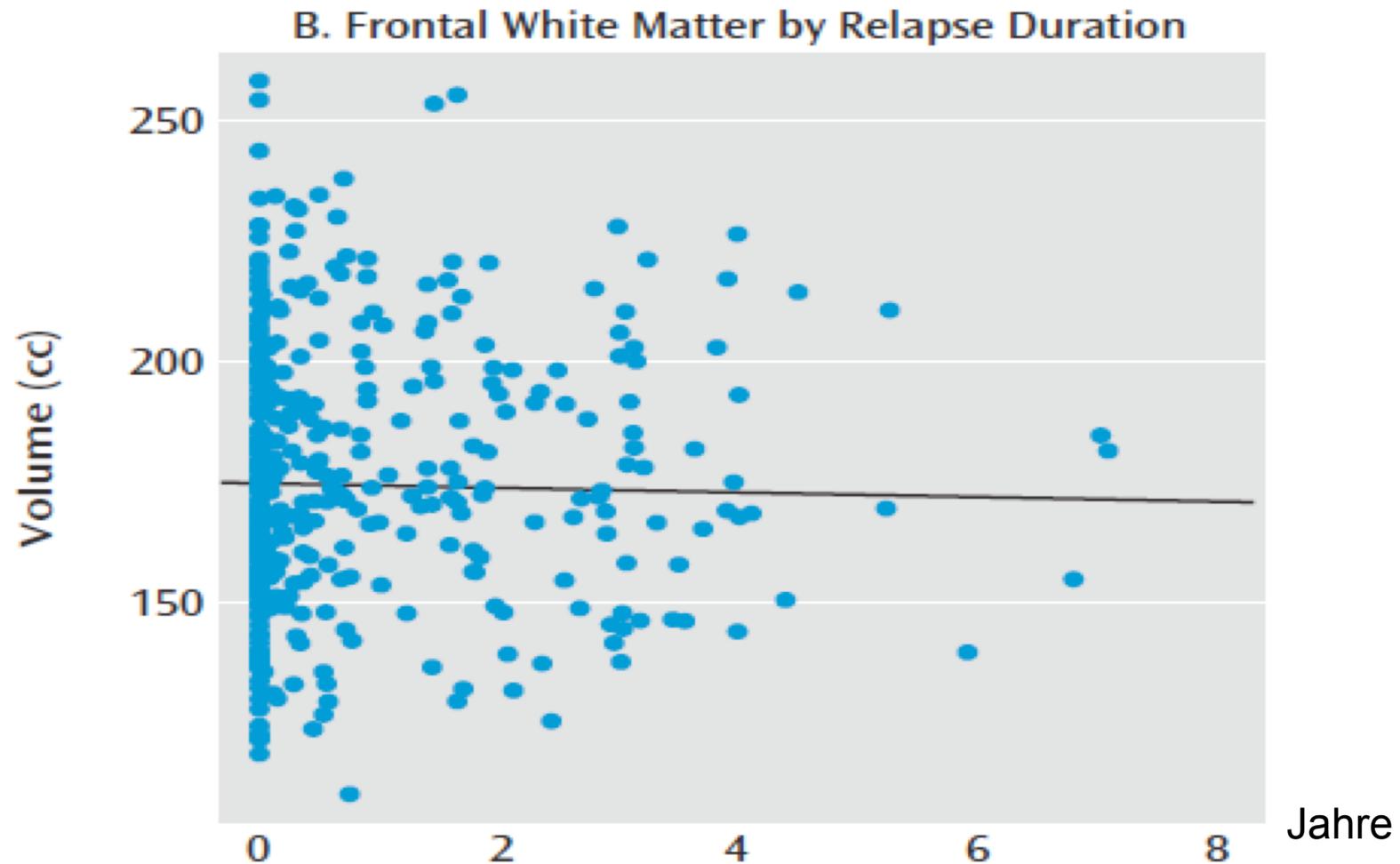
# Rückfalldauer und Abbau Hirnvolumen

Auch eine längere Rückfalldauer über mehrere Monate führt zu Abbau von Hirnvolumen und weißer Substanz.

Kürzere Rückfälle haben diesen Effekt nicht.

# Dauer Rückfälle - Reduktion WM frontal

Andeasen et al AJP 2013



**Keine Korrelation mit der Anzahl der Rückfälle**

# Vergleich Reduktion Hirnvolumina

## Längere Rückfalldauer

Totale Weiße Substanz ↓

- **0.95 cc/1 Jahr**

## Dauer Neuroleptika

Totale Weiße Substanz ↓

- **0.40 cc/1 Jahr**

Unter 4 mg Haloperidol-Ä/J

Frontale Weiße Substanz ↓

- **0.48 cc/1 Jahr**

Frontale Weiße Substanz ↓

- **0.20 cc/1 Jahr**

**unter 4 mg Haloperidol-Ä/J**

**Jedoch in der Studie Anstieg NL-Dosis  
von 4.5 auf 10,7 Haloperidol-Ä./J**

# Ansteigende Dosierungen im Verlauf

Table 1. APS Treatment Before Initial MRI Scan and Interval Preceding Each Follow-up Scan

	Initial Scan (N=211)	1st Follow-up (n=211)	2nd Follow-up (n=139)	3rd Follow-up (n=82)	4th Follow-up (n=31)
Interscan interval, mean (SD), y <sup>a</sup>	NA	3.07 (1.57)	3.31 (0.92)	3.89 (1.21)	3.00 (0.36)
No treatment, No. (%)	31 (14.7)	8 (3.8)	8 (5.8)	6 (7.3)	2 (6.5)
Clozapine treatment, No. (%)	15 (7.1)	37 (17.5)	34 (24.5)	23 (28.0)	10 (32.3)
APS dose, mean (SD), CPZ mg equivalents/d	245.3 (350.9)	348.9 (323.3)	438.9 (333.6)	519.9 (320.5)	579.9 (336.3)
Type of APS treatment, mean (SD) % of total CPZ dose-years <sup>b</sup>					
Typical APSs	58.2 (45.6)	31.9 (39.3)	19.3 (30.4)	16.4 (30.0)	16.5 (31.7)
Nonclozapine atypical APSs	38.8 (46.1)	57.4 (41.7)	62.2 (40.6)	60.9 (43.2)	60.7 (44.9)
Clozapine	3.0 (13.7)	10.7 (26.9)	18.5 (36.0)	22.7 (39.3)	22.8 (39.0)

Abbreviations: APS, antipsychotic; CPZ, chlorpromazine; MRI, magnetic resonance imaging; NA, not applicable.

<sup>a</sup>First follow-up is the time interval between the initial and first follow-up images; second follow-up, the time interval between the first and second follow-up images; etc.

<sup>b</sup>One CPZ dose-year = 100 mg of CPZ per day for 1 year.

# Schlussfolgerung

- Die Studie bestätigt m.E., dass man Klienten mit Reduktions- und Absetzwunsch damit nicht alleine lassen sollte, sondern sie dabei gut begleiten sollte.

# 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.**“

**Mythos:  
Rückfälle sind schädlich, müssen  
verhindert werden**

# **Begleitetes Reduzieren und Absetzversuche von Neuroleptika mit ambulanten Teams**

# 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  
“Bessere Hälfte” der Patienten mit 1. psychot. Episode  
Randomisierte Verlaufsstudie über 7 Jahre

**Vorgehen Experimentalgruppe:**

**Frühe Dosisreduzierung und evtl. begleitetes Absetzen  
in den ersten 2 Jahren - Remedikation früh: „konservativ“**

Weitere psychosoziale Begleitung der Patienten  
erfolgte durch mobile multiprofessionelle Teams  
Eine psychotherapeutische Behandlung erfolgte nicht.

# Wunderink et al 2013

## Ergebnisse Experimentalgruppe im 7 Jahr

- 21,1 % Neuroleptika vollständig im Verlauf 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*.
  
- **Deutlich bessere Verlauf setzte nach 3 Jahren ein.**
- Doppelt so hohe Recovery-Rate (40% statt 17%).

# Wunderink et al 2013

Table 2. Recovery, Symptomatic Remission, and Functional Remission After 7 Years of Follow-up

Characteristic	No. (%)		
	DR (n = 52)	MT (n = 51)	Total Sample (n = 103)
Recovery	21 (40.4)	9 (17.6)	30 (29.1)
Remission			
Symptomatic	36 (69.2)	34 (66.7)	70 (68.0)
Functional	24 (46.2)	10 (19.6)	34 (33.0)

# Wunderink et al 2013

Table 2. Recovery, Symptomatic Remission, and Functional Remission After 7 Years of Follow-up

Characteristic	No. (%)		Total Sample (n = 103)
	DR (n = 52)	MT (n = 51)	
Recovery	21 (40.4)	9 (17.6)	30 (29.1)
Remission			
Symptomatic	36 (69.2)	34 (66.7)	70 (68.0)
Functional	24 (46.2)	10 (19.6)	34 (33.0)

# 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 bisher nicht leitliniengerecht. Nach dem ersten Rückfall wird dort Dauermedikation über 5 Jahre empfohlen.**

- **In der „anderen Hälfte“ sind Pat mit:**
  - geringer Neuroleptika-Wirkung
  - **20% Non-Responder.**

# Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime?

## A 20-year longitudinal study Harrow et al 2012 Psychol Med

### Naturalistische Verlaufsstudie über 20 Jahre

N = 70 Ersterkrankte Schizophrenie (DSM III)

Symptomdauer initial: > 6 Mon.

Alle zu Beginn neuroleptisch behandelt

Absetzen: 70% innerhalb von 2 J - oft gegen ärztlichen Rat

**35 - 38 % ohne NL zu jedem Messzeitpunkt**

34% immer NL - 21% später nie NL

**Längere Anwendung von  
„Antipsychotika“ führt zu mehr  
Heilung**

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

„in Recovery“

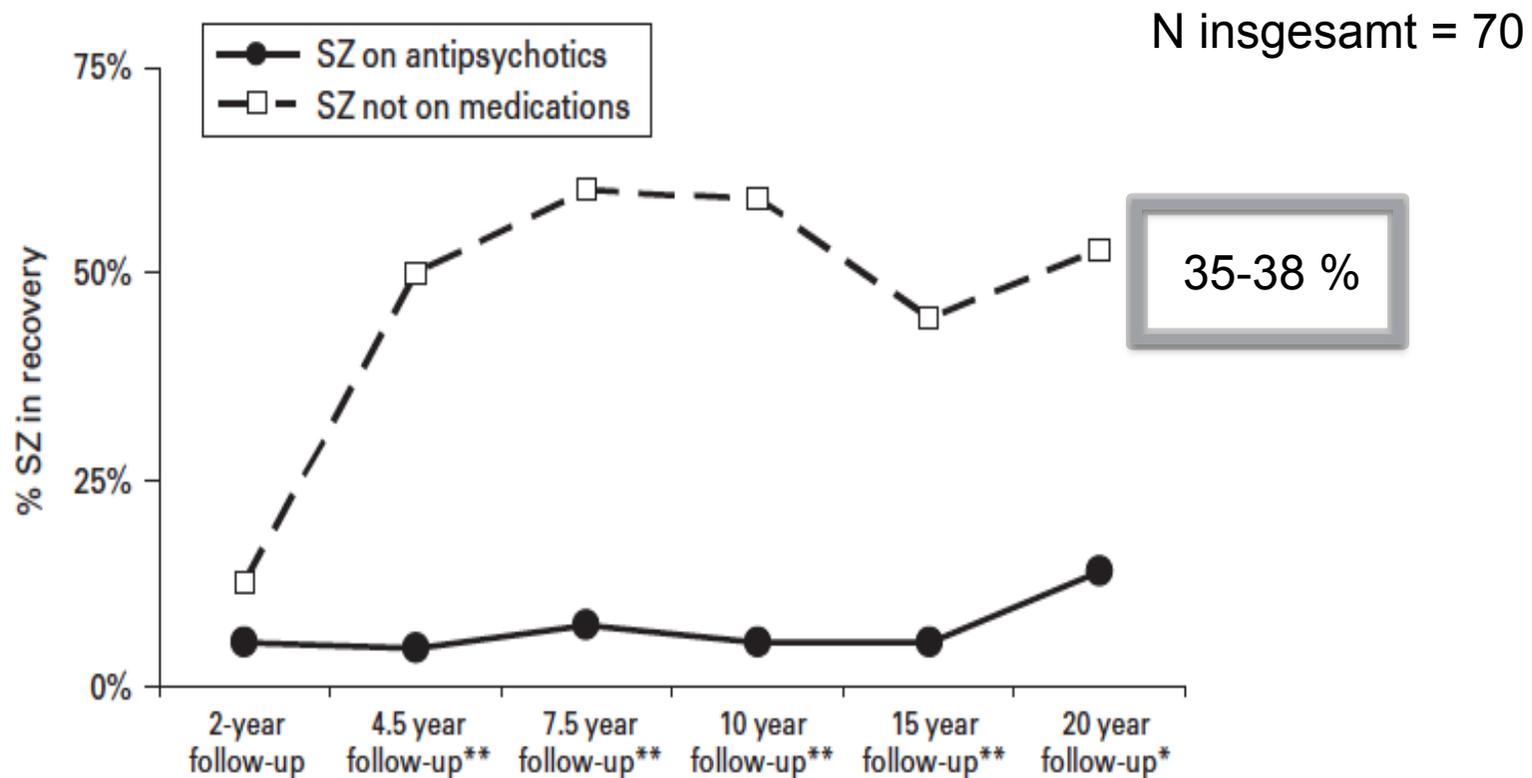


Fig. 1. Relationship between recovery and use of antipsychotics in schizophrenia (SZ). \*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.001$ .

Harrow et al 2012

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

„in Recovery“

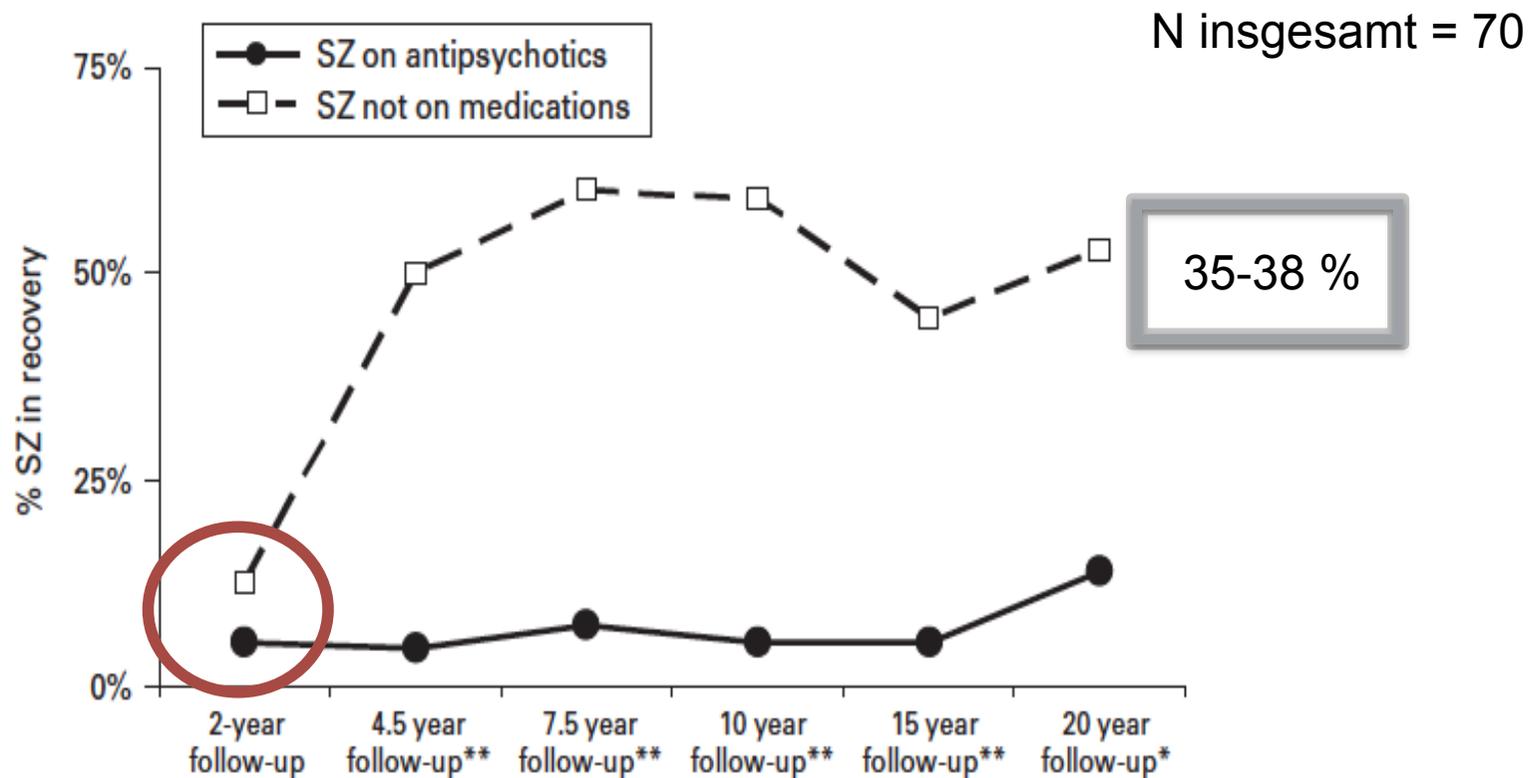


Fig. 1. Relationship between recovery and use of antipsychotics in schizophrenia (SZ). \*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.001$ .

Harrow et al 2012

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

4 M. Harrow et al.

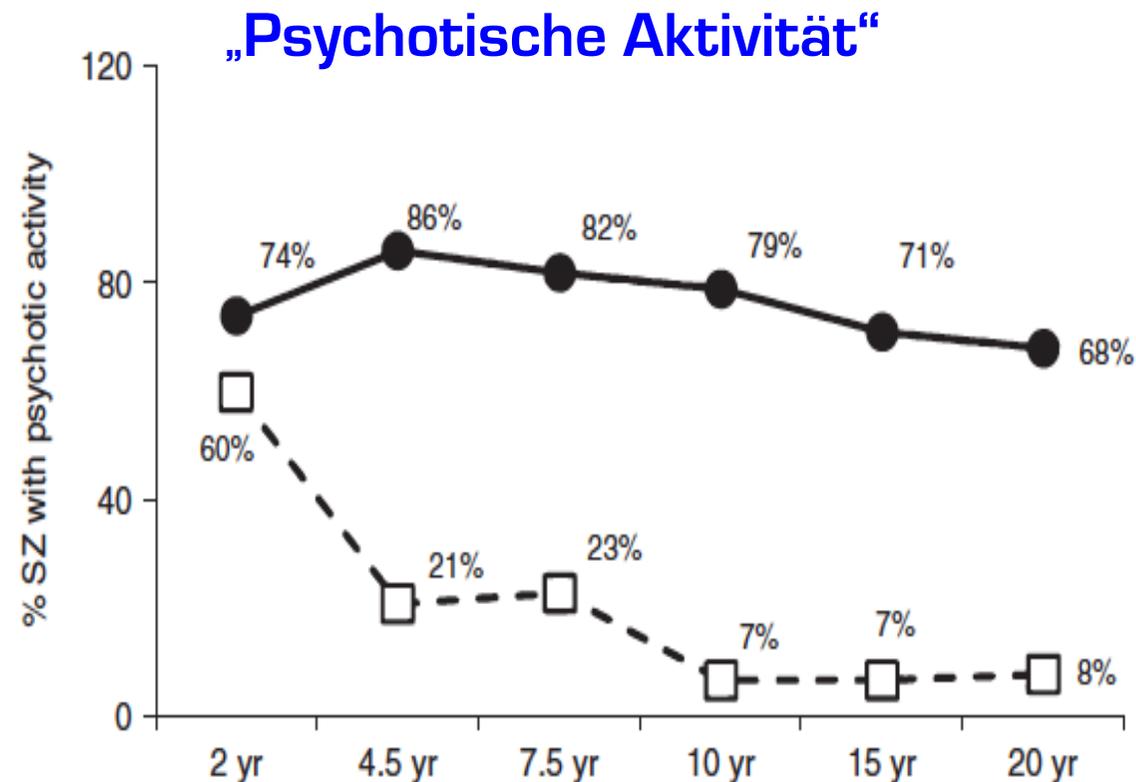


Fig. 2. Twenty-year longitudinal assessment of psychosis in schizophrenia patients (SZ): ●, always prescribed antipsychotic medications; □, not prescribed psychiatric medications at any assessment.

# Harrow et al 2012

## **Selektionseffekt der Patienten mit besserer Prognose?**

- eher unwahrscheinlich
- Auch Patienten mit schlechter Prognose waren ohne Neuroleptika langfristig symptomärmer als unter diesen.
- Das Ausmaß der psychotischen Symptomatik unter Neuroleptika im Langzeitverlauf macht dies zusätzlich unwahrscheinlich.
- Mehr als 50% der neuroleptikafreien Patienten remittierten ohne NL.

# Harrow et al 2012

## Bedeutung der Nicht-Adhärenz

- Hohe Rate psychotischer Symptome u. Rehospitalisierung unter dauerhafter Neuroleptikaeinnahme
- Nicht-Adhärenz mit der Medikation stellt nicht den Hauptfaktor eines schlechten Langzeitverlaufs dar.
- Hohen Vulnerabilität für Psychosen bei vielen Betroffenen, **und** durch Neuroleptika bedingte dosisabhängige Supersensibilisierung und Vermehrung der Dopaminrezeptoren als zweiter ursächlicher Faktor diskutiert.
- Die Autoren lassen dabei offen, ob dies auf alle oder nur einen Teil der Betroffenen zutrifft.

# Recovery im historischen Vergleich

Periode	Anzahl Studien	Median	Interquantil Bereich
1941 - 1955	5	<b>17.7</b>	13.0 - 19.7
1956 - 1975	11	<b>16.9</b>	16.3 - 32.4
1976 - 1995	19	<b>9.9</b>	5.8 - 19.0
nach 1996	2	<b>6.0</b>	3.9 - 8.1

Jääskeläinen et al 2013

# Reaktion auf abnehmende Wirksamkeit der NL

→ Dosiserhöhung

→ Kombination mehrerer NL (Polypharmazie)

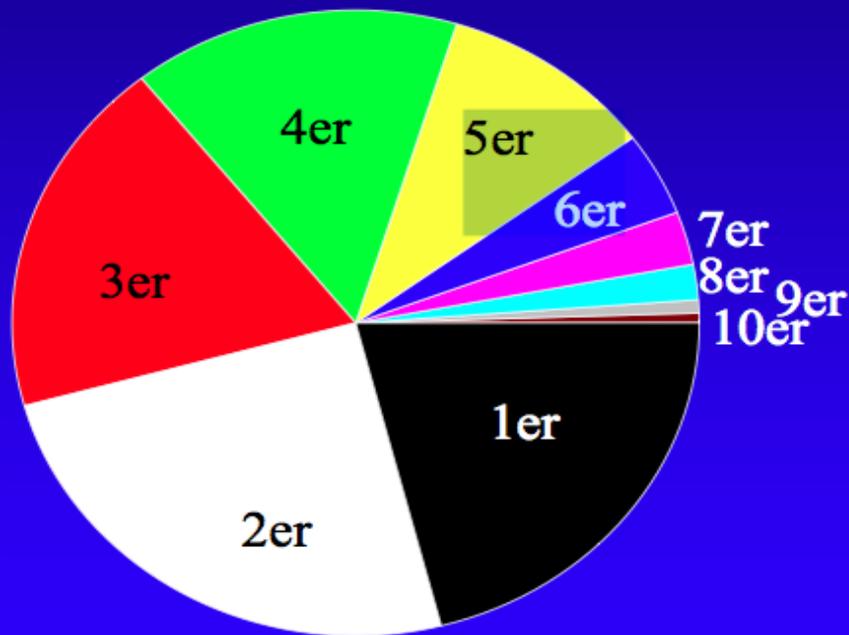
vor allem bei unzureichenden stationären Milieus +  
mangelhaften psychotherapeutischen Angeboten

# **Mythos Polypharmazie**

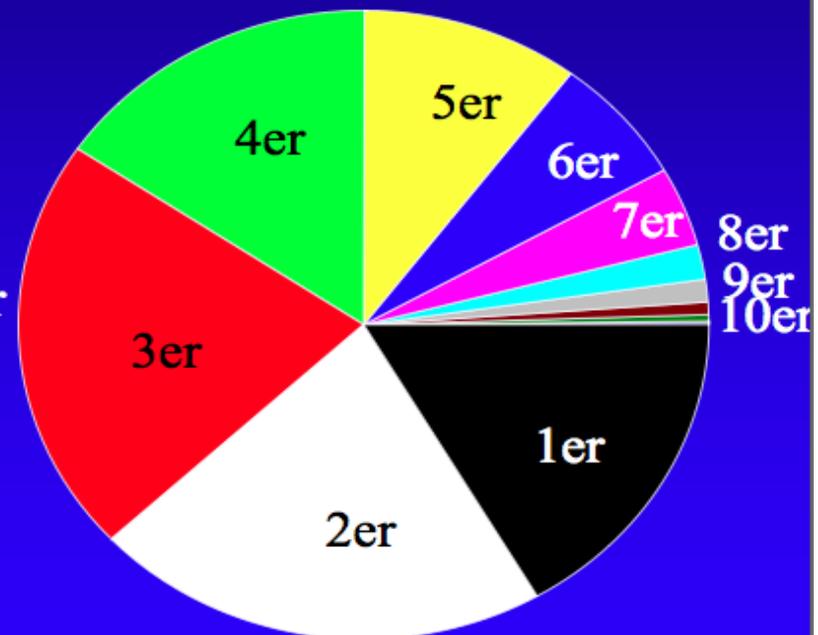
# Polypharmazie

## Kombinationsvielfalt F20.0

2000



2006



AGATE

# **OMH Advisory on Antipsychotic Medications**

**11.20.08**

**Lloyd I. Sederer, MD**

**Lewis A. Opler, MD, PhD**

**Jeffrey A. Lieberman, MD**

„Auch wenn einzelne Patienten von der Anwendung von mehr als einem antipsychotischen Medikament einen Nutzen haben, so unterstützt der Stand der Forschung nicht die antipsychotische Polypharmazie.“

# Folgen der Polypharmazie

- Mehr extra-pyramidale Störungen (1)
- Mehr Übergewicht u. Diabetes (2)
- Erhöhte Rate plötzlicher Herztod (3)
- Verschlechterung der Neurokognition (4)
- Sexuelle Funktionsstörungen (5)
- Verstärkte Positiv-Symptomatik (6)
- Erhöhte Todesrate insges. **Studienlage inkonsistent** (7)

(1) Messer et al 2006 (2) Citrome et al 2004, Essock et al 2012 (3) Gören et al 2013,

(4) Hori et al 2006 u 2013, Élie et al 2010, Chakos et al 2006 (5) Messer et al 2006

(6) Messer et al 2005, Suzuki et al 2003

(7) Jokaama et al 2006, Weinmann et al 2009, Baandrup et al 2010, Tenback et al 2012

# 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 Neuroleptika

## Clozapin und weiteres Neuroleptikum

Geringfügig besser nur:

+ Sulpirid

+ Amisulprid (600 mg)

+ Aripiprazol → Gewicht ↓

schwache Evidenz: + 18%

nur bei kleiner Minderheit wirksamer

3 Monate abwarten, dann über Fortsetzung entscheiden

Kontrollparameter überwachen

Neurokognition Verschlechterung ?

# 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.

# **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** innerhalb von 3 Monaten

Ergebnis:

Verbesserung der Aufmerksamkeit

Verbesserung der Exekutiv-Funktionen

Verbesserungen im täglichen Leben

Verbesserung der Arbeitsfertigkeiten

Umstellung auf Monotherapie ist eine sinnvolle Option



## **Neuroleptika reduzieren und absetzen**

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

# Broschüre DGSP Reduktion Absetzen

Kostenlos:

**Google:**

*DGSP Neuroleptika Reduzieren*

Für 2 €:

- per Email:

[dgsp@netcologne.de](mailto:dgsp@netcologne.de)

- per Post:

Geschäftsstelle der DGSP

Zeltinger Straße 9

50969 Köln



# 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

# Positive Prädiktoren Absetzen

- Keine sicheren Prädiktoren (*Johnstone 1994*)
- 6 Monate ohne Symptomatik (*Falloon 2006*)
- 2 Jahre ohne Rezidiv (*Lerner 1995*)
- Niedrige Ausgangsdosierung (*van Kammen, Gitlin*)
- kurze Episoden und Hospitalisierungen (*Marder*)
- gutes psychosoziales Funktionsniveau (*Johnstone 1990*)
- späteres Manifestationsalter (*Gilbert*)
- keine psychiatrische Behandlung der Eltern (*Lehtinen*)

# Positive Prädiktoren Absetzen

- deutliche Auslöser bei Episoden zuvor (*Marder*)
- Internale Attribuierung (*Harrow et al 2007*)
- Effektive Coping Techniken (*Falloon 2006*)
- Fähigkeit zum Selbstmanagement in Krisen
- Wirksame Psychotherapie (Einzel, Familie)
- keine belastenden Lebensereignisse
- stressarmes soziale Umfeld, low EE (*Hogarty*)
- Unterstützung von Familie und andere (*Marder*)

# Kontraindikationen des Absetzens

- Risikoverhalten in akuter Psychose
- Plötzlich auftretende akute Psychose
- Zunehmendes Residuum nach Rezidiv
- Schwer behandelbare Rezidive in der Vorgeschichte
- High Expressed Emotions in der Familie
- Stressreiches soziales Umfeld
- Geringe soziale Unterstützung

# Akutbehandlung ohne Neuroleptika

Akute Psychosen sind oft episodisch.

**40% der ersterkrankten Menschen mit Störungen des Schizophrenie-Spektrums sind 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\*<sup>a</sup>, Klaus Lehtinen<sup>b</sup>, Johan Cullberg<sup>c</sup> and Luc Ciompi<sup>d</sup>

*Psychosis*

Vol. 1, No. 1, February 2009, 4–18

Table 1. Medication-free early-episode schizophrenia spectrum clients<sup>a</sup>.

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) <sup>c</sup>

# 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

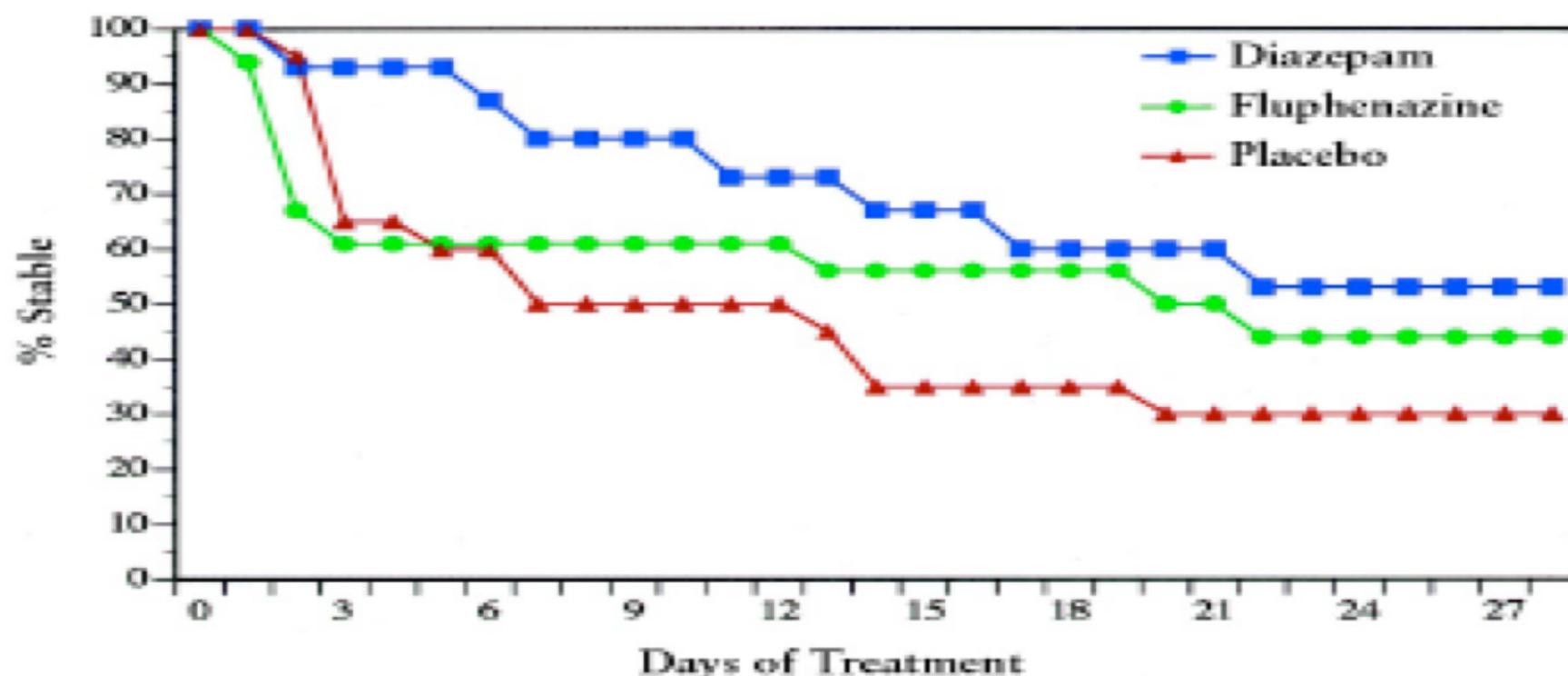
Bei Rezidiven nach Vollremission **Diazepam**  
bei **50%** der Patienten ausreichend.

# 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

**FIGURE 1. Percent of Schizophrenic Patients Treated With Diazepam (N=15), Fluphenazine (N=18), or Placebo (N=20) Whose Symptoms Did Not Progress**



# 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) ohne Medikation
- (2) Frühmedikation **Benzo** nur in Krisen
- (3) Frühmedikation **NL** nur in Krisen
- (4) Sehr niedrige Dosis **NL** (10 %) + **Benzo** bei Krisen
- (5) Sehr niedrige Dosis **NL** (10 %) + **NL** bei Krisen
- (6) Reduzierte Erhaltungsdosis
- (7) höhere Erhaltungsdosis

# Nebenwirkungen

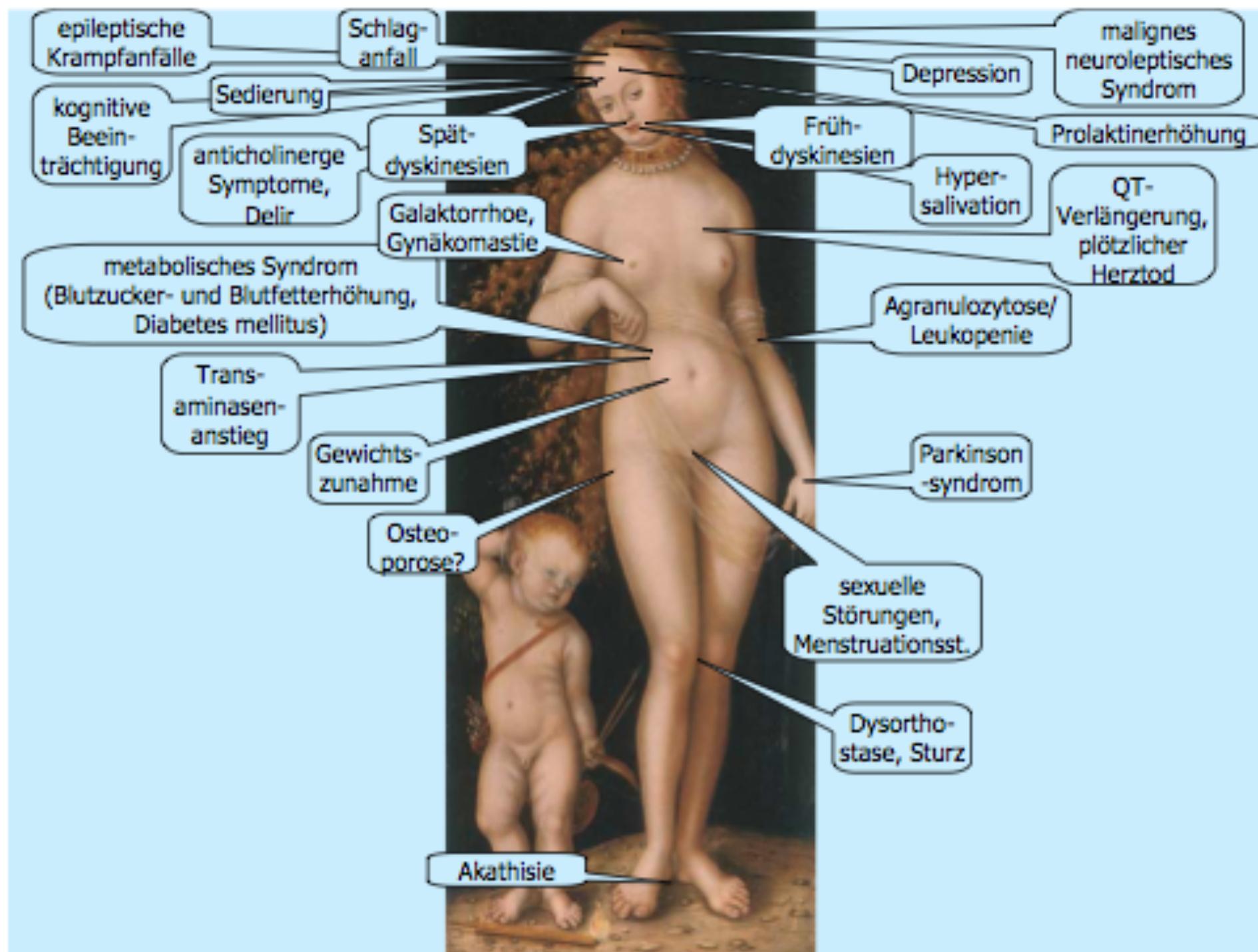
# Nebenwirkungen

- 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.

# 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 bei Hyperaktivität



# Klinische Konsequenzen der Rezeptorblockade durch Antipsychotika

Rezeptortyp	Erwünschte/unerwünschte Wirkung
H1-Rezeptorblockade	<b>Schläfrigkeit, Gewichtszunahme</b>
mACh-Rezeptorblockade	<b>Sehstörungen</b> , Mundtrockenheit, Herzrasen, Verstopfung, Delir, Harnverhalt
$\alpha$ 1-Rezeptorblockade	Blutdruckabfall, <b>Schwindel, Ejakulationsstörungen</b> , verstopfte Nase, ReflEXTachykardie
$\alpha$ 2 - Rezeptorblockade	Indirekt sympathomimetisch (Blutdruckanstieg, <b>Unruhe, Ängstlichkeit</b> )
D2-Rezeptorblockade	Antipsychotisch, <b>EPS, Negativsymptome, sex. Funktionsstörungen</b> Thermoregulationsstörung
5 – HT2c Rezeptorblockade	<b>Appetit- und Gewichtszunahme</b> , Abnahme des durch D2 Blockade verursachten Prolaktinanstiegs
5 – HT2a Rezeptorblockade	Leichte Sedierung, Zunahme der Tiefschlafphasen, Verbesserung der Negativsymptomatik (?), Hemmung der Thrombozytenaggregation
Partieller Agonismus an 5 – HT1a Rezeptoren	Angstlösend, <b>Kopfschmerzen, Übelkeit</b> ,

# Extrapyramidal-motorische Störungen EPMS

Frühdyskinesie	Spätdyskinesie	Parkinsonoid	Akathisie	Malignes neuroleptisches Syndrom
2 - 17 %	15 – 20 %	15 – 20 %	ca.20 %	0,02 – 0,5 %
Hyperkinetisch, Dyston	Hyperkinetisch, Choreoathetoid	Bradykinesie, Tremor, Rigor	Sitz-,Steh-, Bewegungs- unruhe	Rigor, Bewußtseins- störung, autonome Dysfunktion (Labor)
<b>Diese Nebenwirkungen treten dosisabhängig auf</b>				
1.Woche	3 Monate –3 J.	1. -10. Woche	1. – 7. Woche	1.-2. Woche
Anticholinergica (p.o.,i.v.)	Clozapin, Tiaprid, Vit. B6, Vit. E	<b>Dosisreduktion</b> , Anti- cholinergikum, Umstellung	<b>Dosisreduktion</b> , Benzodiazepine, Propranolol, Anticholinergika	Absetzen der Neuroleptika, Kühlung, Flüssigkeits- substitution, Intensiv- überwachung
Entn.: Benkert,Hippius, Komp. D. psychiatr. Pharmakotherapie, 8.Auflg.				

# Nebenwirkungen von Atypika

Nebenwirkungen	Risperidon Risperdal®	Olanzapin Zyprexa®	Quetiapin Seroquel®	Amisulprid Solian®	Ziprasidon Zeldox®	Clozapin Leponex®
Akute EPS	+/++	0/+	0	0/+	0	0
Spätdyskinesien	+	+	+	+	+	0
Gewichtsanstieg	+/++	++/+++	?	0	0	+++
Hyperglykämie	0/+	++	0/+	0	0	++
Prolaktinanstieg	+/++	0/+	0/+	+++	0/+	0/+
Sedation	0/+	++	+/++	0	++	+++
Agranulozytose	0	0	+*	0	0	+
QTc-Verlängerung	0	0	0	0	+	0
Anticholinerge	0/+	+	0/+	0	0/+	+++
Orthostase	++	0	++	0	+	+++
Sialorrhö	0	0	0	0	++	+++

Nebenwirkungshäufigkeiten relativ, nur in der gleichen Reihe vergleichbar: 0 sehr selten, + selten, ++ gelegentlich, +++ häufig

\*Ruhe H.G. et al.: Acta Psychiatr. Scand.104:311–313 (2001)

**Tab. 3** Ausgewählte Nebenwirkungsprofile von Antipsychotika der 1. und 2. Generation.<sup>a,b</sup> (Modifiziert nach [22]; ergänzt durch Angaben aus [32])

Nebenwirkung	Haloperidol	Amsulprid	Artipiprazol	Lurasidon	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin IR/XR	Palliperidon	Risperidon	Sertindol	Ziprasidon
EPMS	+++	0/+	+	0/++	0	0/+	0/+	0/++	0/++	0/(+)	0/(+)
Tardive Dyskinesie	+++	(+)	?	(+)	0	(+)	?	(+)	(+)	(+)	?
Senkung der Krampfschwelle	+	0	(+)	0	++	0	0	0	0	(+)	0
Gewichtszunahme <sup>c</sup>	(+)	+	+	(+)	+++	+++	++	++	++	++	0/(+)
Dyslipidämie	(+)	(+)	0	(+)	+++	+++	++	++	++	+	0
Abnormalitäten im Glukosestoffwechsel	(+)	(+)	0	(+)	+++	+++	++	++	++	+	0
QTc-Verlängerung	(+)	(+)	0(?)	0	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+
Orthostatische Hypotension	+	0	+	+	+++	(+)	++	(+)	(+)	(+)	+
Verstopfung	+	++	0	0	+++	++	+	++	++	+	0
Prolaktinerhöhung	+++	+++	0	+	0	(+)	(+)	++	++	(+)	(+)
Galaktorrhö	++	++	0	0	0	0	0	++	++	(+)	0
Dys-/Amenorrhö	++	++	0	0	0	0	(+)	++	++	(+)	0
Sedation	+++	0/+	0	+ /+++	+++	+ /+++	++	+	+	(+)	0/(+)
Malignes Neuroleptisches Syndrom	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?
Agranulozytose	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0/(+)	0

<sup>a</sup>Informationen zu Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen wurden nach Angaben der pharmazeutischen Industrie, der Food and Drug Administration und nach internationalen Guidelines zusammengestellt. <sup>b</sup>0= Kein Risiko, (+) gelegentlich, vielleicht keine Differenz zu Placebo, + = mild (weniger als 1%), ++ = manchmal (weniger als 10%), +++ = häufig (>10%), ? = wegen fehlender Daten keine Beurteilung möglich. <sup>c</sup>Gewichtszunahme während der ersten 6 bis 10 Wochen: + = niedrig (0–1,5 kg), ++ = mittel (1,5–3 kg), +++ = hoch (>3 kg). EPMS extrapyramidalmotorisches System.

# Kontrolluntersuchungen

# Erforderliche Kontrolluntersuchungen bei der Neuroleptikaaanwendung

de Hert 2011

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

# **Metabolische Nebenwirkungen**

# Cardiometabolic Risk in Patients With First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders

## Baseline Results From the RAISE-ETP Study

Correll et al JAMA Psychiatry 2014

N = 394      **Dauer ø 47 Tage**      99 ohne NL

SGA 93,5%    FGA 6,5%

Korrelation von **Behandlungsdauer** mit:

Non-HDL-C Triglyceride ↑

Triglyceride/HDL ↑ (früher Indikator für Insulin-Resistenz)

HDL-C ↓

RR ↓

15,4% HbA1c-definierter Prädiabetes

**Clozapin, Olanzapin:** höchste metabolische Risikofaktoren

**Quetiapin** etwas geringer → Neubewertung als NL 1. Wahl

# **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/m<sup>2</sup>

# 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 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	

# **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

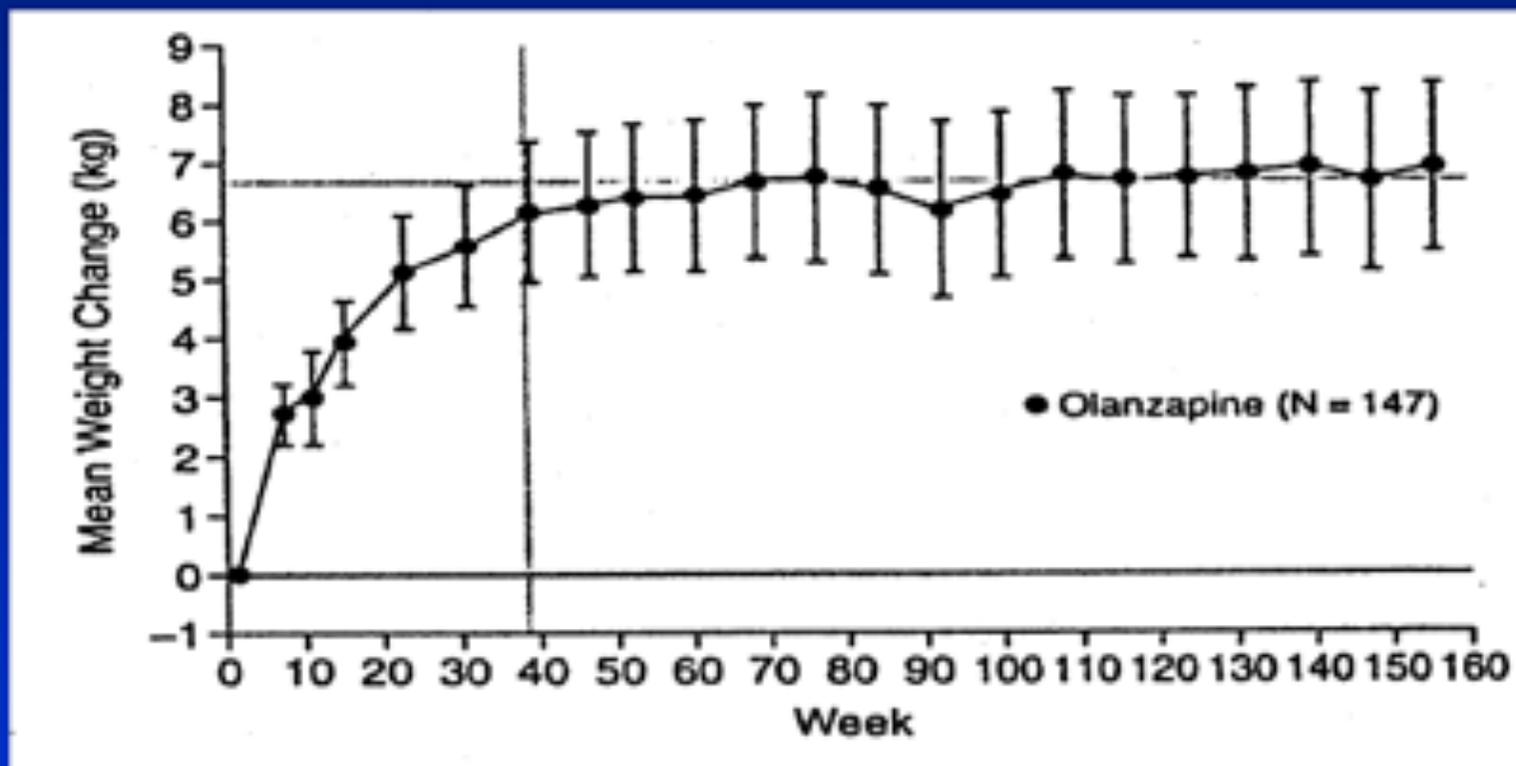
LDL-Cholesterin

Triglyceride

Leptin

# Gewichtszunahme unter Olanzapin

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



# Verkürzte Lebenserwartung

Lebenserwartung von Menschen mit Schizophrenie  
bzw. schweren psychischen Erkrankungen aktuell:

USA (2000):           (18) - 25 - 32 Jahre früher

Review (2007)        Zunahme  $\Delta$  Allgemeinbevölkerung

Finnland (2006):    22,5 Jahre früher – Abnahme  $\Delta$  All.bev..

UK (2006)            Zunahme  $\Delta$  Allgemeinbevölkerung

# Mortalität durch Neuroleptika

Direkte Effekte:

## **plötzlicher Herztod**

dosisabhängig

ca. 4.5 % der Pat. durch NL bei 30 J Einnahme

## **metabolisches Syndrom**

Übergewicht – Blutfettveränderungen u.a.

Risikoerhöhung CVE in 10 Jahren: 200 %

## **Diabetes**

Clozapin, Zyprexa, Seroquel , Risperdal, Phenothi

Risikoerhöhung CVE in 10 Jahren: 700 %

# Metabolisches Syndrom

47% der 689 Patienten in der CATIE- Studie hatten ein metabolisches Syndrom (MS).

Ein MS in der Allgemeinbevölkerung findet sich bei ca. 20% in D. (24% in USA )

Beitrag der Neuroleptika/ Atypika zum MS ist nicht sicher einschätzbar.

# Folgen des Metabolischen Syndroms

kardiovaskuläre Erkrankungen

Verdopplung des 10-Jahres Risikos

Bei Alter 25 – 44: 6.6-fach erhöhtes Risiko

andere Gefäßerkrankungen

Diabetes

Altersdemenzen

vermehrte Rhythmusstörungen unter NL

# Was tun?

Möglichst Übergewicht vermeiden

Hüftumfang

Medikamentenwechsel?

Gewichtsreduktion

Diät und Bewegung

Kontrolle Nüchternblutfette:

3 x monatlich – dann jährlich

Erniedrigung des **LDL**-Cholesterins auf **130** mg/dL

Lipidsenker

# Diabetes durch Neuroleptika

# Diabetes durch Neuroleptika

Substanz

Individuelle Disposition

Dosishöhe

Polypharmazie

Diabetes auch durch Antidepressiva

# Diabetes durch Neuroleptika

Olanzapin

Clozapin

niedrigpotente Neuroleptika

Quetiapin ?

Risperdal ?

# Was tun?

Regelmäßige Blutzuckerkontrollen

anfangs 3 x monatlich – dann halbjährlich

in 25% Diabetes auch ohne Übergewicht

Diabetes am Anfang oft reversibel – Med-Wechsel

Auch schon bei erhöhten Glucosewerten ohne

Diabetes mehr kardiovaskuläre Erkrankungen und Herzinfarkte.

Gewichtsreduktion

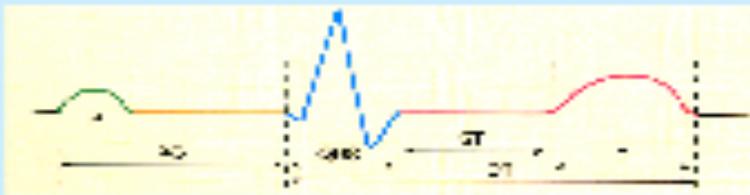
Erniedrigung des **LDL**-Cholesterins auf **100** mg/dL

Diabetesbehandlung

# Plötzlicher Herztod

## Verlängerung des QT-Intervalls

Verlängertes QTc- Intervall



**Grenzwert  
ca. 440 ms**  
bei >500ms absetzen!

↓  
**Polymorphe  
Kammertachyarrhythmie,  
Typ „Torsades de Pointes“  
(„Umkehr der Spitzen“),  
potenziell lebensbedrohlich**



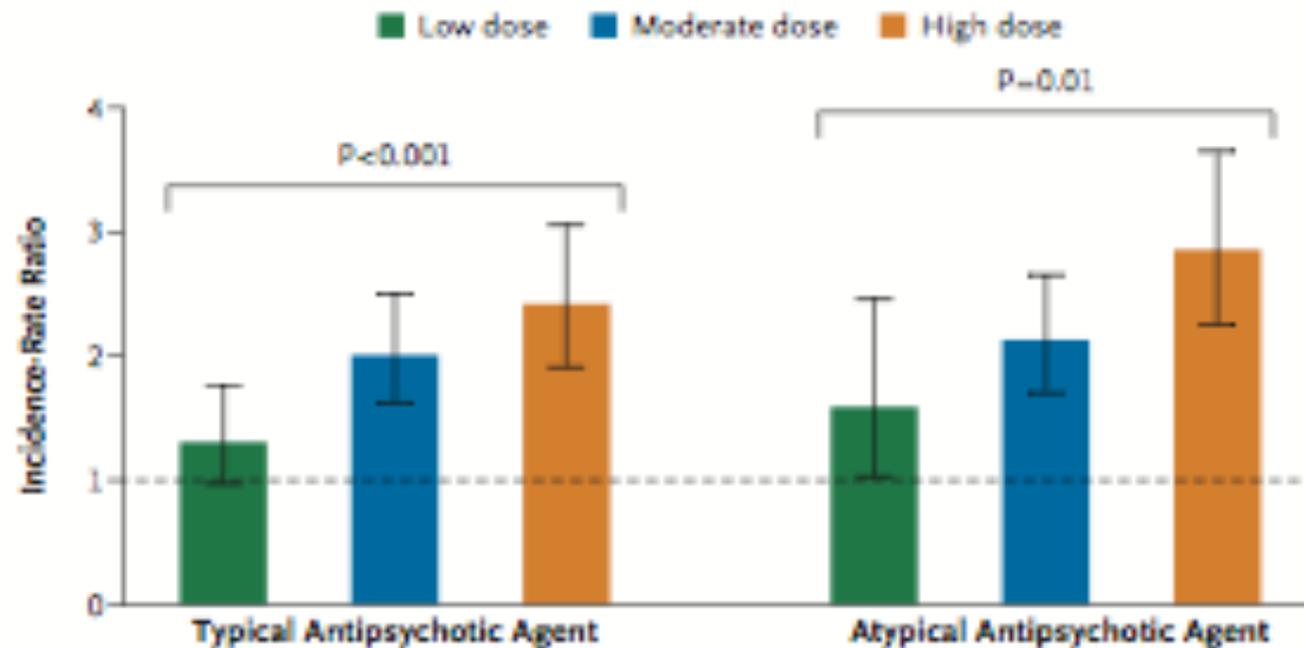
↓  
**Plötzlicher Herztod (Sekudentod),  
sudden death**

# Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death

Wayne A. Ray, Ph.D., Cecilia P. Chung, M.D., M.P.H., Katherine T. Murray, M.D.,

N=90.306

N Engl J Med 2009;360:225-35.



No. of Deaths	46	104	105	22	108	93
No. of Person-Years	21,438	33,671	31,626	10,435	41,513	27,641
Incidence-Rate Ratio	1.31	2.01	2.42	1.59	2.13	2.86
95% CI	0.97-1.77	1.62-2.50	1.91-3.06	1.03-2.46	1.70-2.65	2.25-3.65

**Figure 1.** Adjusted Incidence-Rate Ratios for Sudden Cardiac Death among Current Users of Antipsychotic Drugs, According to Type of Drug and Dose.

# Faktoren erhöhter Mortalität

## Kardiovaskuläre Erkrankungen

*Anstieg UK*

- **Rauchen**

*korreliert mit der Höhe der D2 Blockade durch NL*

- **Metabolisches Syndrom/ Adipositas**

*auch durch NL*

- **Bewegungsmangel**

*auch durch neuroleptikabedingte Negativ-Symptome  
und extrapyramidalmotorische Störungen*

- **Ernährung**

*sozioökonomische Bedingungen*

# Faktoren erhöhter Mortalität

## **Suizid:**

*4,8% Lebenszeit*

*vor allem nach der 1.+ 2. Episode*

*dann vor allem nach Absetzen der NL (1 Studie)*

*Clozapin hat positive Effekte bei Suizidalität*

# Faktoren erhöhter Mortalität

**Unfälle**

**Substanzmißbrauch**

**Lungenerkrankungen**

*Lungenembolien und tödliches Asthma auch durch NL*

**Schlechtere medizinische Versorgung**

# 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.“

## **Dazu:** LANCET Editorial 2011

### No mental health without physical health

„In einem anderen Szenario würde der verantwortliche Arzt nach einer Alternative suchen. Für Professionelle im Psychiatrischen Versorgungssystem jedoch ist Antipsychotische Medikation – wie bereits seit einem halben Jahrhundert - die Hauptsäule der Behandlung psychotischer Störungen.“

# Interventionen – Effekte

(de Hert 2011)

Parameter Veränderung	Effekte
<b>Ideales Gewicht</b>	25-60% KHK ↓
<b>Gewichtsreduktion 3-5%</b>	Hochdruckmedikation nicht mehr erforderlich
um 5-7%	<b>Um 58% reduziertes Diabetes II Risiko</b>
um 6-7%	LDL ↓ nüchtern Insulin ↓ Metabol Syndr. ↓
um 10%	Lebenszeitrisiko Herzerkrankung um 4% ↓ Lebenserwartung um 7 Monate ↑
<b>Cholesterin um 10% ↓</b>	<b>KHK um 30% ↓</b>
<b>Blutdruck um 4-6 mm Hg ↓</b>	KHK um 16% ↓ Schlaganfälle 42% ↓
<b>Rauchen beenden</b>	<b>KHK 50-70% ↓</b>
<b>Aktiver Lebensstil = tgl. mind. 30 Min. „walk“</b>	<b>Frauen: KHK 35-55% ↓ Männer: 18% ↓</b> Schlaganfälle 27% ↓ Krebsrisiko 40-50% ↓ <b>Risiko für Diabetes II 33-50% ↓</b>

# Neurokognition und Neuroleptika

Kein Nachweis pro-kognitiver Effekte der NL

Verschlechterung der Neurokognition durch NL um bis zu 38%.

Dosisabhängigkeit

Bei Ersterkrankten nach Dosisreduktion und Absetzen verbesserte Neurokognition

# The effects of guided discontinuation of antipsychotics on neurocognition in first onset psychosis

G. Faber<sup>a,\*</sup>, H.G.O.M. Smid<sup>b</sup>, A.R. Van Gool<sup>a</sup>, D. Wiersma<sup>b</sup>, R.J. Van Den Bosch<sup>b</sup>

N = 42 Ersterkrankte Pilotstudie

Unter **Reduktion** (10 Pat) und **Absetzen** (12 Pat):

Verbesserung in den anspruchsvolleren Tests

zur **Geschwindigkeit** kognitiver Prozesse

in **Planung - Sprache - Symbolisierung**

**Dosisabhängige Verschlechterung**

# Neurokognition und Dosisreduktion

N=61 stabile Pat mit Schizophrenie-Diagnose

RCT über 28 Wochen

Dosisreduktion um 50% in 4 Wochen

2 Pat (6,5%) in Reduktionsgruppe abgebrochen.

**Enddosis:** Olanzapin 5mg oder Risperdal 2 mg

**Ergebnis:**

Symptomatik unverändert

Verbesserungen:

- sprachabhängige Neurokognition
- extrapyramidal-motorische Störungen

# Tardive dyskinesia and new antipsychotics

Christoph U. Correll<sup>a,b,c</sup> and Eva M. Schenk<sup>a</sup>

## Recent findings

Across 12 trials ( $n = 28\,051$ , age 39.7 years, 59.7% male, 70.9% white, followed for 463 925 person-years), the annualized tardive dyskinesia incidence was 3.9% for second-generation antipsychotics and 5.5% for first-generation antipsychotics.

„Die auf ein Jahr bezogene Rate tardiver Dyskinesien in den 6 Studien, die SGA mit FGA direkt verglichen wae 4.2% with SGA versus 5.5% mit FGA.“

# Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization.

J Clin Psychiatry 2013

Jin H, Shih PA, Golshan S, Mudaliar S, Henry R, Glorioso DK, Arndt S, Kraemer HC, Jeste DV.

**N=313 - Alter: > 40 LJ - Dauer Studie: 2 J**

**Diagnosen:** Schizophrenie, Bipolare Störg, PTSD, Demenz

**Medikation:** Quetiapin, Aripiprazol, Risperidon, Olanzapin.

**Methode:** 1 - 2 dieser NL vorab ausschliessbar  
dann Zuordnung per Zufall zu weiteren NL.

So Einschluss von 83% der Studienpatienten, die in  
üblichen randomisierten Studien ausgeschlossen werden.

**Dosierungen** relativ niedrig.

**Ergebnisse** weitgehend störungsunabhängig.

**Symptomatik** der vorbehandelten Pat. nicht sign. besser

**Behandlungsabbrüche:**

unabhängig von der Diagnose

in 51,6 % aufgrund von Nebenwirkungen

**Quetiapin: bei 78,6 %**

**Aripiprazol: bei 81,5 %**

**Dauer bis zum Abbruch der Medikation:**

**Ø 26 Wochen**

Alle Substanzen insgesamt: keine signifikanter Unterschied

**Schwere Nebenwirkungen alle Pat: 24%**

- **Quetiapin 38.5 %**
- **andere Atypika 19%**

**andere Nebenwirkungen alle Pat: 51%**

**Studienarm Quetiapin wegen hoher Rate schwerer Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen.**

## **Metabolische Syndrom**

50 % bereits zu Beginn

36,5 % zusätzlich erst im Verlauf

unter Aripiprazol 86%

Insges. keine signifikanten Unterschiede zwischen NL 172

# Jin et al 2012

„Vorsicht ist geboten bei einer längerfristigen Behandlung mit diesen Substanzen **ab dem 40. Lebensjahr**. Diese Substanzen sollten **in niedrigen Dosierungen** und **nur für kurze Zeit unter enger Kontrolle der Nebenwirkungen** gegeben werden.“

# Die Hauptfehler

- Keine Akutbehandlung ohne NL für 2-4 Wochen bei Ersterkrankten
- Überhöhte Akutbehandlungsdosierungen
- Zu schnelle Dosissteigerungen
- Weitere Dosiserhöhung bei nur Teilwirksamkeit
- Überbehandlung bei Unwirksamkeit (15-20%)
- Kombinationsbehandlungen
- Keine Kontrolle metabolischer Parameter mit Konsequenzen
- Zu wenig kompetente Psychotherapie

**Manfred Bleuler:**

Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte  
langjähriger Kranken- und Familiengeschichten.

Stuttgart 1972

# 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.

„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

**Vielen Dank  
für Ihre  
Aufmerksamkeit**

Folien + Text  
über

**[www.ptv-solingen.de/presse](http://www.ptv-solingen.de/presse)**

ab 4.11.