

Neue Erkenntnisse aus der Neuroleptikaforschung und ihre Konsequenzen für das Handeln im psychiatrischen System

Volkmar Aderhold
Hamburg
Institut für Sozialpsychiatrie
an der Universität Greifswald

Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics?

Robin M. Murray, Diego Quattrone, Sridhar Natesan, Jim van Os, Merete Nordentoft, Oliver Howes, Marta Di Forti and David Taylor

- „Die akute Psychose mit der notwendigen Mindestdosis von Antipsychotika behandeln.“
- „Die Langzeitbehandlung mit Antipsychotika ist eher auf Hoffnung als auf Beweise gestützt.“
- „Langsame Reduktion der Antipsychotika auf die niedrigst mögliche Dosis. Bei einer Minderheit von Patienten wird sie bei Null liegen.“
- „40% der Psychosen, die sich zurückbilden mit keiner antipsychotischen Medikation oder einer sehr niedrigen Dosierung behandeln.“

Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics?

Robin M. Murray, Diego Quattrone, Sridhar Natesan, Jim van Os, Merete Nordentoft, Oliver Howes, Marta Di Forti and David Taylor

Möglichkeit, dass Antipsychotika auch dazu beitragen.

Antipsychotika können verursachen

- Herzrhythmusstörungen
- Dyslipidämie und Fettleibigkeit
- Aktivierung der Kaskade zu Insulinresistenz und Diabetes.
- Einige Autoren weisen darauf hin, dass der Umstieg auf SGAs ab Mitte der 1990er Jahre mit einer Erweiterung der Mortalitätslücke einhergeht.

Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics?

Robin M. Murray, Diego Quattrone, Sridhar Natesan, Jim van Os, Merete Nordentoft, Oliver Howes, Marta Di Forti and David Taylor

- Verschreiben Sie, wo immer möglich, Antipsychotika mit einer niedrigeren Neigung eine Gewichtszunahme zu induzieren.
- Unterstützen Sie eine gesunde Ernährung und einen gesunden Lebensstil von Anbeginn der Behandlung.
- Reduzieren Sie den Gebrauch, oder mindestens die Dosierung von langfristigen Antipsychotika.

Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics?

Robin M. Murray, Diego Quattrone, Sridhar Natesan, Jim van Os, Merete Nordentoft, Oliver Howes, Marta Di Forti and David Taylor

- Psychiater müssen sich dafür einsetzen, dass ihre Patienten Zugang zu allen nützlichen Behandlungen haben. Die größere Verfügbarkeit von nicht-pharmakologischen Behandlungen würde es den Klinikern ermöglichen, objektiver zu bestimmen, wenn das Gleichgewicht des Vorteils beim Beenden der Antipsychotika liegt.

Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics?

Robin M. Murray, Diego Quattrone, Sridhar Natesan, Jim van Os, Merete Nordentoft, Oliver Howes, Marta Di Forti and David Taylor

- Schließlich lohnt es sich, daran zu erinnern, dass Leff & Wing, die die erste RCT der Langzeitprophylaxe mit Antipsychotika durchgeführt haben, zu dem Schluss gelangt sind, dass diese Therapie bei Patienten mit einer guten Prognose und bei schwerer Krankheit wenig wert ist. Aber sie ist von Wert bei der unbestimmten Gruppe zwischen diesen beiden Extremen '.

Mistakes I Have Made in My Research Career

Robin M. Murray*

„Wenn ich die Chance zu einer zweiten Karriere hätte, würde ich noch stärker versuchen, nicht der Mode der Herde zu folgen.

Die Fehler die ich gemacht habe, zumindest diejenigen, in die ich Einsicht habe, resultierten sich meist daher, dass ich im Übermaß der vorherrschenden Orthodoxie gefolgt bin.“

Schizo Bull 2017

Übersicht

Mythos Schizophrenie ist chronisch

Mythos Schizophrenie ist eine Gehirnerkrankung

Mythos „Antipsychotika“

Mythos mit Neuroleptika die Psychose durchbrechen

Mythos gut belegte Wirksamkeit der Neuroleptika

Mythos Dauer der neuroleptischen Behandlung stabilisiert

Mythos „Atypika“

Mythos Neuroleptika machen nicht abhängig

Mythos Neuroleptika sind neuroprotektiv

Übersicht

Mythos Rückfälle sind schädlich und müssen verhindert werden.

Mythos Dosiserhöhung

Mythos Polypharmazie

Mythos Neuroleptika sind das Mittel der ersten Wahl

Mythos frühest mögliche Behandlung bei den ersten Symptomen

Mythos SGA machen so gut wie keine Spätdyskinesien

Mythos Neuroleptika verbessern die Neurokognition

Mythos Schizophrenie ist chronisch

**„Schizophrenie ist eine
chronische, schwere und behindernde
Gehirnerkrankung.“**

**National Institute of Mental Health
Website 2015**

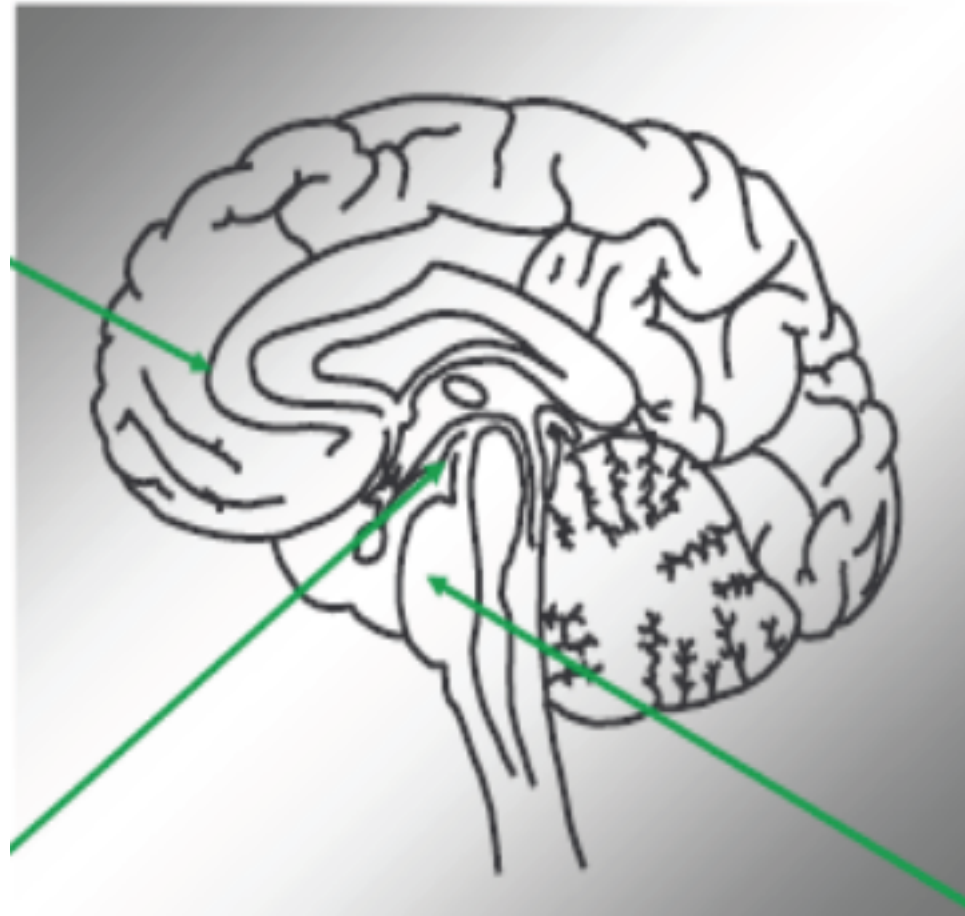
	Krankheits- ausbruch	Verlaufs- form	Ausgang	Lausanne- Studie (%) N = 228	Burghölzli- Studie (%) N = 208	Vermont Langzeit- Verlaufs- studie (%) N = 82
1.	akut	episodisch	Heilung/ leicht	25,4	30-40 25-35	7
2.	chronisch	einfach	mäßig/ schwer	24,1	10-20	4
3.	akut	episodisch	mäßig/ schwer	11,9	5	4
4.	chronisch	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)

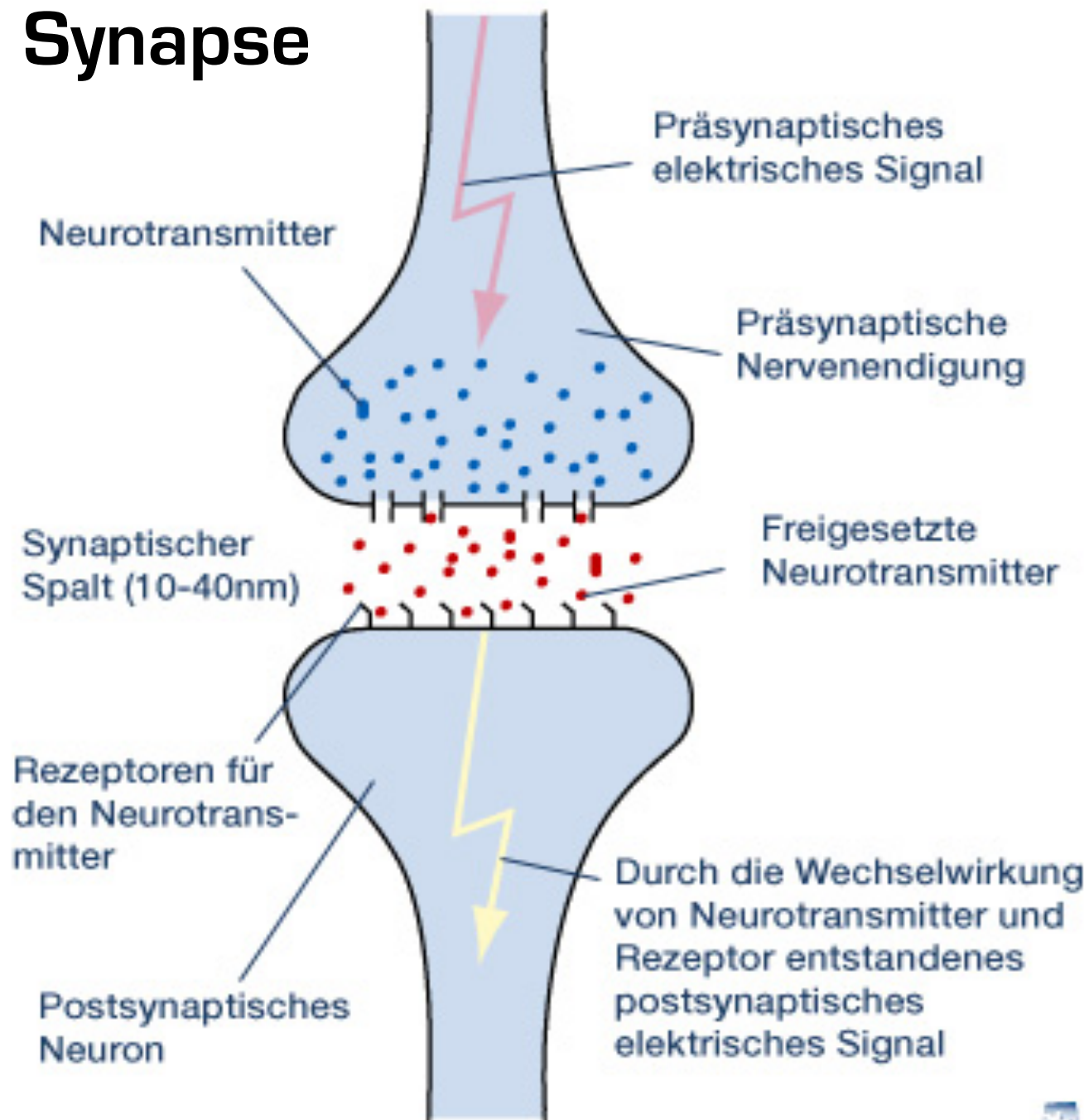
Ein Gehirn
muss sein

Frontalhirn
Kognition
Negativ-
Symptome

Streifenkern
Positiv-
Symptome



Synapse



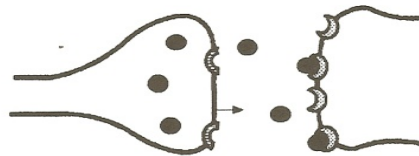
Dopamin-Synapse Streifenkern

Folie 8

Wirkungsweise von Neuroleptika

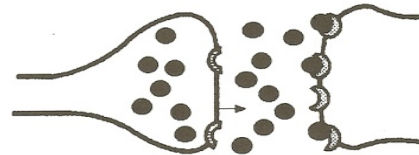


1. Netzwerk von Nervenzellen



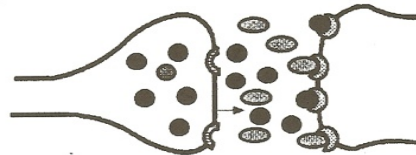
2. Normale
Dopaminfreisetzung

„normal“



3. Überregung durch
vermehrte
Dopaminausschüttung

Akute
Psychose



4. Akute Neuroleptika-
wirkung mit Hemmung
der Reizübertragung

● Dopamin

● Neuroleptikum

Wienberg „Schizophrenie
zum Thema machen“
3.Auflage

Dopamin-System bei psychotischen Symptomen

- **Prä**synaptisch erhöhte Dopamin-Ausschüttung im vorderen Streifenkern (1)

Gemeinsame pathophysiologische Endstrecke – **nicht Ursache** (2)

nur wenn Symptome bestehen („**phasische Sensibilisierung**“) (3)

„Schizophrenien“ sind phasisch/episodisch in 60 - 70% (4)

- **Nicht** bei 15-20% primär behandlungsresistenten Schizophrenien (2)

(1) Fusar-Poli et. al. 2013, Howes et al 2014

(2) Demjaha et al 2012

(2) Laruelle 2000

(3) Häffner 2000

Mythos
„Schizophrenie“ ist eine
„Gehirnerkrankung“

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 „Schizophrenie“**

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

Mythos „Antipsychotika“

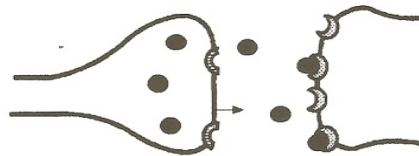
Mit diesem Begriff wird eine spezifische und heilende Wirkung evoziert wie bei den Antibiotika und Antidiabetika.

Wirkungsmechanismus der Neuroleptika Folie 8

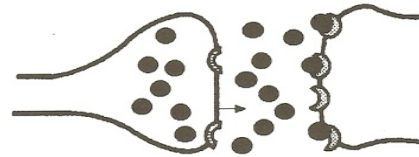
Wirkungsweise von Neuroleptika



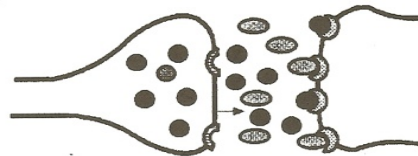
1. Netzwerk von Nervenzellen



2. Normale
Dopaminfreisetzung



3. Überregung durch
vermehrte
Dopaminausschüttung



4. Akute Neuroleptika-
wirkung mit Hemmung
der Reizübertragung

● Dopamin

● Neuroleptikum

**Neuroleptika-
Wirkung
1. Teil**

Wienberg
„Schizophrenie
zum Thema
machen“ 3.Auflage

Wirkmechanismus Neuroleptika

- **post**synaptische Dopaminrezeptorblockade
notwendig und hinreichend (1)
- Neuroleptika wirken **nicht kurativ** – „downstream“ (2)

(1) Guillin et al 2007

(2) Howes et al 2013

Subjektive Wirkung Neuroleptika

„Neuroleptika 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.“⁽¹⁾

(1) Barkus et al Mol Psychiatry 2014

Mythos

Mit Neuroleptika kann man die „Psychose durchbrechen“ „neuroleptic load“

Praxis einer anfänglich hohen Dosis und langsamer
Dosisreduktion nach Wochen/Monaten.

Benennung Abkürzung

SGA

„Antipsychotika“ der 2. Generation = „Atypika“

FGA

„Antipsychotika“ der 1. Generation

Dosis der Neuroleptika

- Es besteht ein therapeutisches Fenster von **50 - 65%** D2-Blockade ⁽¹⁾

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

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 FGA („Typika“) wie SGA („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

Schlussfolgerung

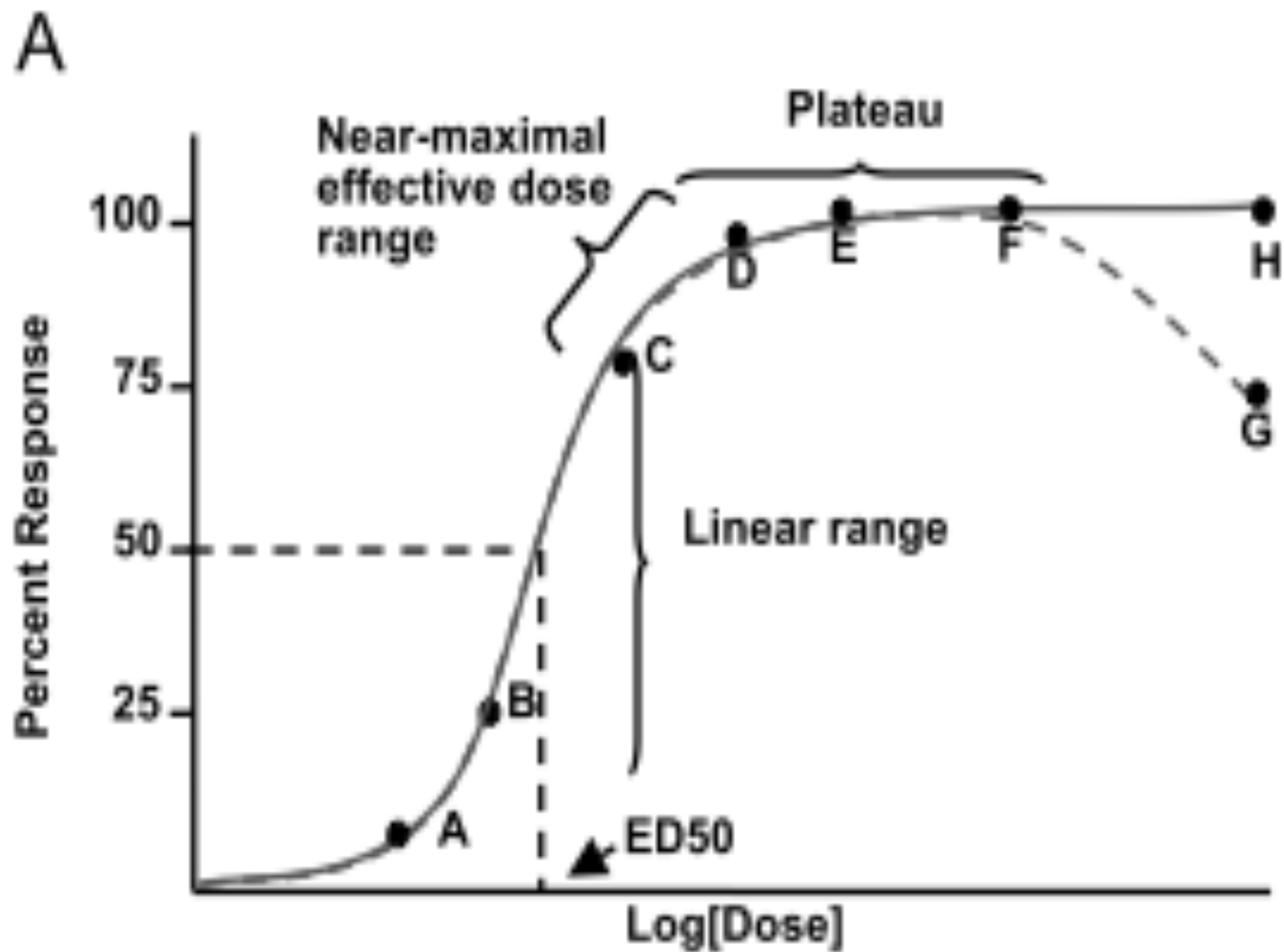
- Treten diese Nebenwirkungen auf, ist demnach in den meisten Fällen bereits von einer Überdosierung auszugehen.

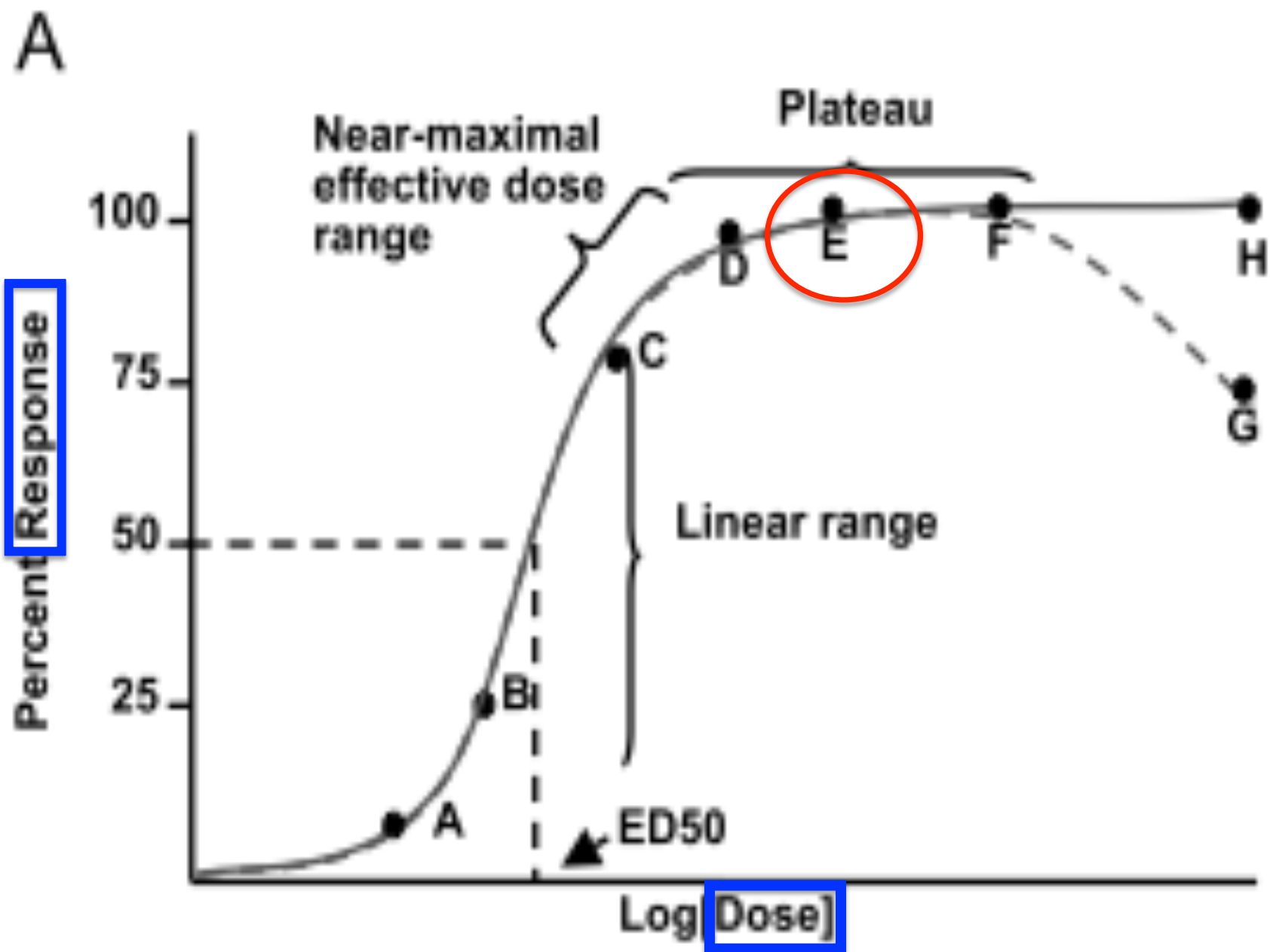
Dosisabhängige Nebenwirkungen ohne klaren Schwellenwert

- 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





Dosisfindung

- **Individuelle Dosis:**

bis zu 10-fach unterschiedlich bei Respondern (1)

- **Verzögerte Wirklatenz:**

Ersterkrankte: 80% der Effekte erst **nach 4 Wochen** (2)

Mehrfach Erkrankte: erst nach **8 Wochen und länger** (3)

- **Teil-Wirksamkeit bis Nicht-Wirksamkeit:**

im Verlauf zunehmend und häufig (1,3)

- **Zur Rückfallprophylaxe absenken der Dosis**

(1) Miller 2009 (2) Emsley et al 2006 , Levine et al 2010

(3) Case et al 2011

Niedrigstdosierung Akutbehandlung

Einflussfaktoren

(1) **Einstiegsdosis** möglichst niedrig

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

(3) **Psychotherapeutischer Kontext**

Milieuthérapie

Individualpsychotherapie

Arbeit mit Familien/soz. Netzwerken

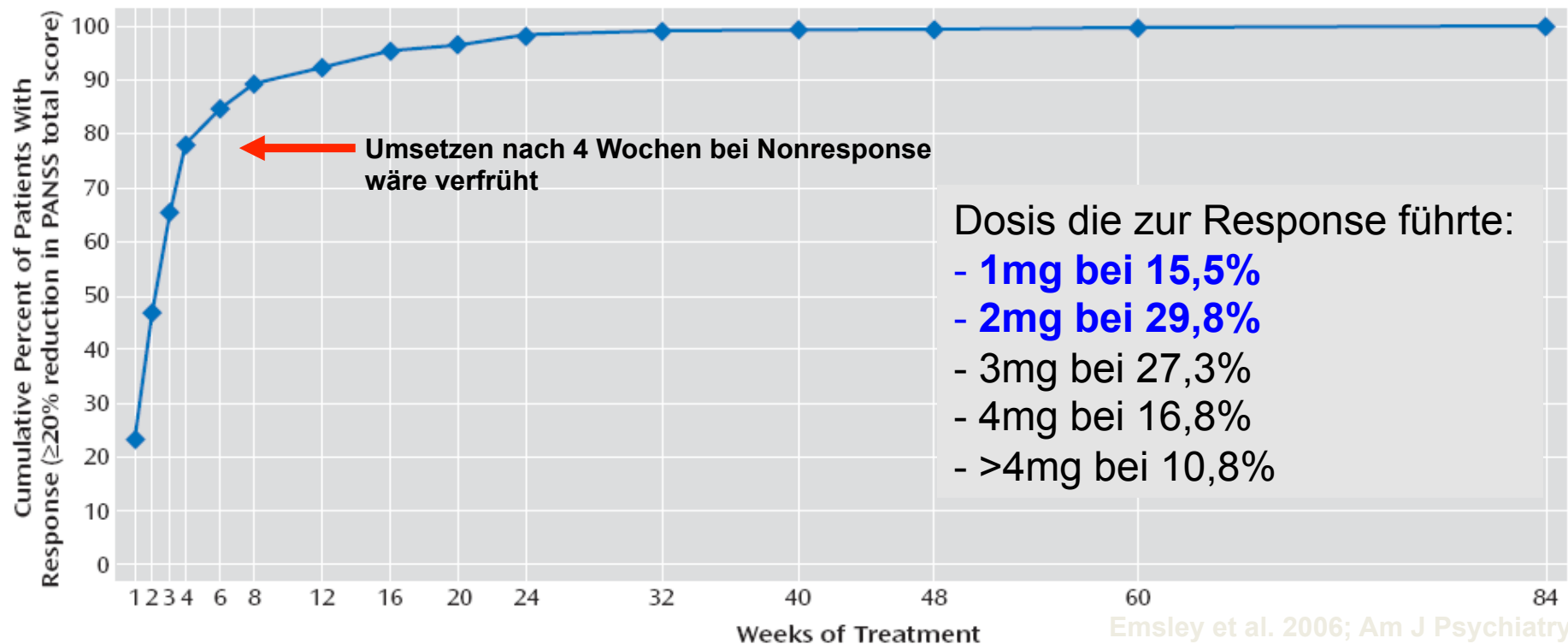
Niedrigstdosierung Akutbehandlung

Ersterkrankte

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

52 %	-	1 mg
17 %	-	2 mg
7 %	-	2.5 mg
10 %	-	3 mg
10 %	-	4 mg

Einstiegsdosierungen Ersterkrankte

- Amisulprid = 100mg
- Aripiprazol = 10mg
- Olanzapine = 5mg
- Risperidon = 2mg (jedoch auch 1mg sinnvoll)
- Quetiapin = 100mg
- Ziprasidon = 40

Gardner et al 2010 Konsensuskommision

Niedrigdosierung Akutbehandlung

Mehrfache behandelte Episoden

Dosis nahe des Wirkmaximums:

Effektive Dosis 95%

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

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	14.9%	milde Symptome	↓ 59%	29,7%
2	17,1 %	erhebliche Symptome	↓ 76%	37,6%
3	22,3 %	milde Symptome	↓ 29%	46,8%
4	14,5%	erhebliche Symptome	↓ 20%	65,3%
5	31,3 %	geringste Verbesserung	↓ 19%	65,8%

32%

68%

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	14.9%	milde Symptome	↓ 59%	29,7%
2	17,1 %	erhebliche Symptome	↓ 76%	37,6%
3	22,3 %	milde Symptome	↓ 29%	46,8%
4	14,5%	erhebliche Symptome	↓ 20%	65,3%
5	31,3 %	geringste Verbesserung	↓ 19%	65,8%

32%

68%

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

Levine et al 2010 Schizo Bull

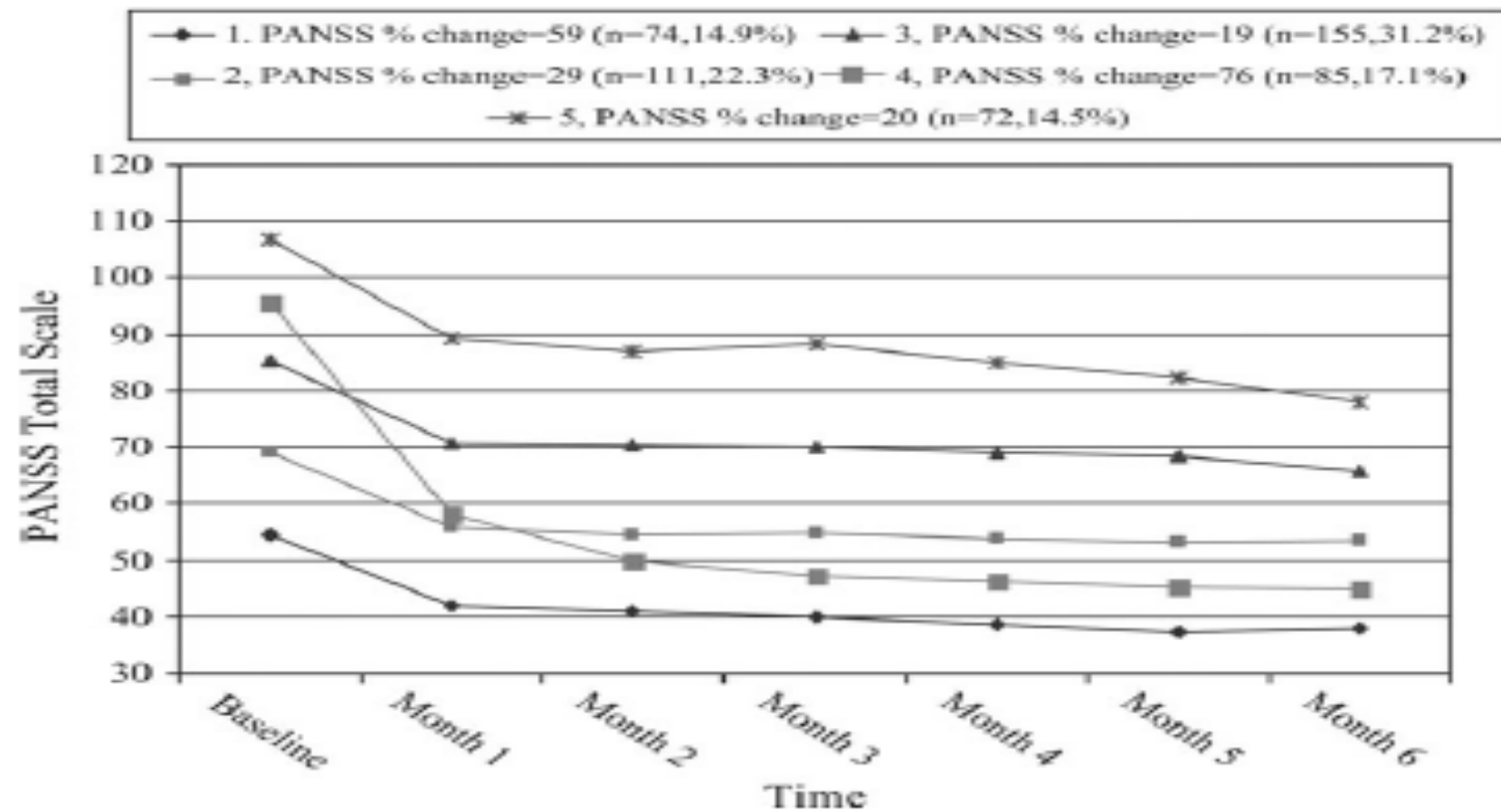


Fig. 1. Symptom Severity Trajectories at 4 wk and 6 mo.

The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia

N=628 Pat. – illness duration: ca. 17 years - Risperidone 2–6 mg

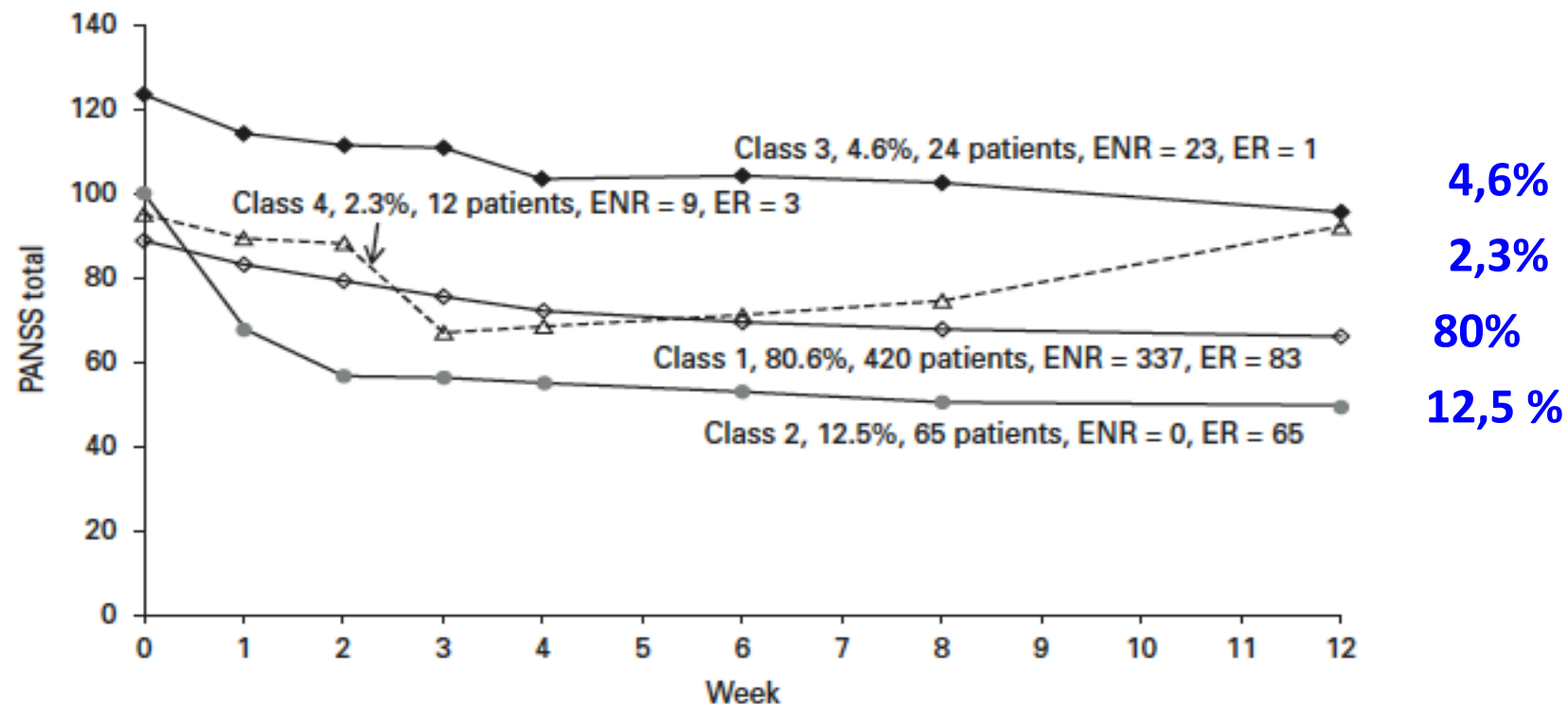


Fig. 1. Growth mixture modeling (GMM) analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score reveals four distinct latent classes of treatment response. ER, early responders ($\geq 20\%$ improvement in PANSS total at week 2); ENR, early non-responders.

Mythos heilende Dauer der neuroleptischen Behandlung

Je länger die Behandlung erfolgt,
umso mehr heilt die Psychose aus,
umso mehr vermindert sich das Rückfallrisiko.

Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial[☆] 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 Verschlechterung	↑ 20% <i>initial ↓</i>
3 68,5%	36.4%	konstante leichte Verschlechterung	↑ 5-10%
4	23,7%	konstante erhebliche Verschlechterung	↑ 30%

Langfristige Wirksamkeit Daten der CATIE-Studie in Trajektorien

- Menschen mit ø Erstbehandlung vor 14 Jahren
- Neuroleptika wurden meist randomisiert umgesetzt.
- Abbrecher wurden berücksichtigt.
- Ausschluss Pat mit bekannter Behandlungsresistenz

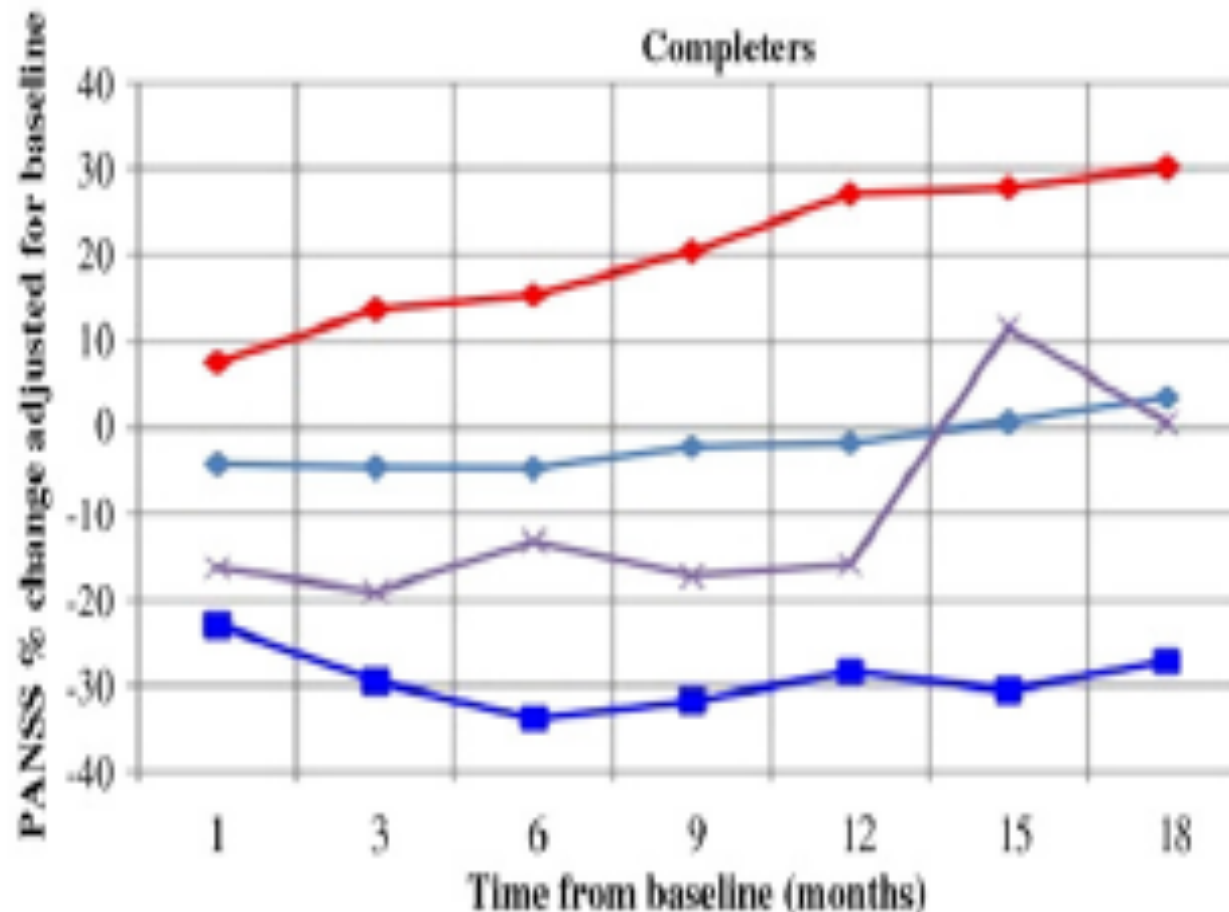
Levine et al 2012 Schizo Research

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



Responder in „completer“: **31,5 %**

Responder insgesamt: **18,9 %**

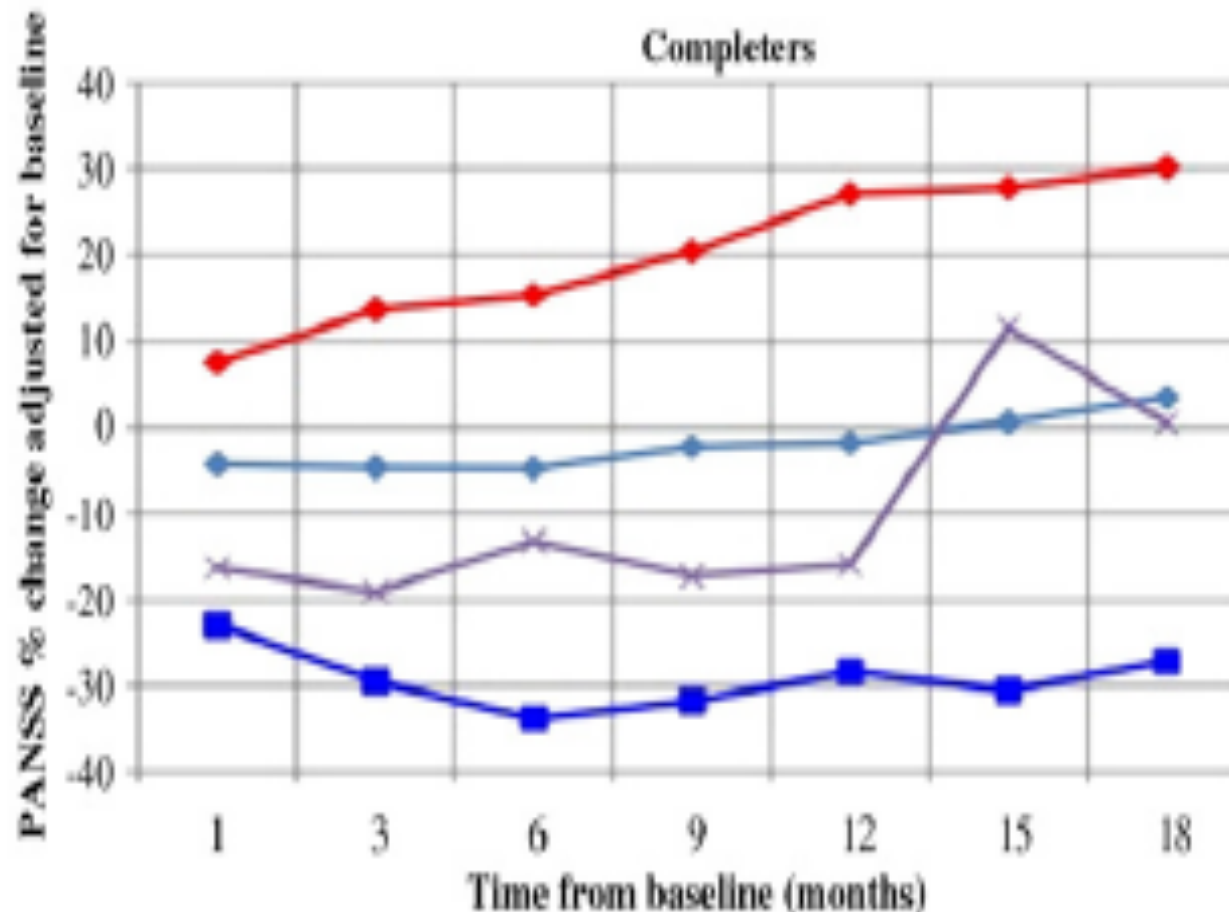
Responder:
nur **Olanzapin**
und **Perphenazin**

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=26, 8.4%)
- Constant deteriorators (n=73, 23.7%)

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

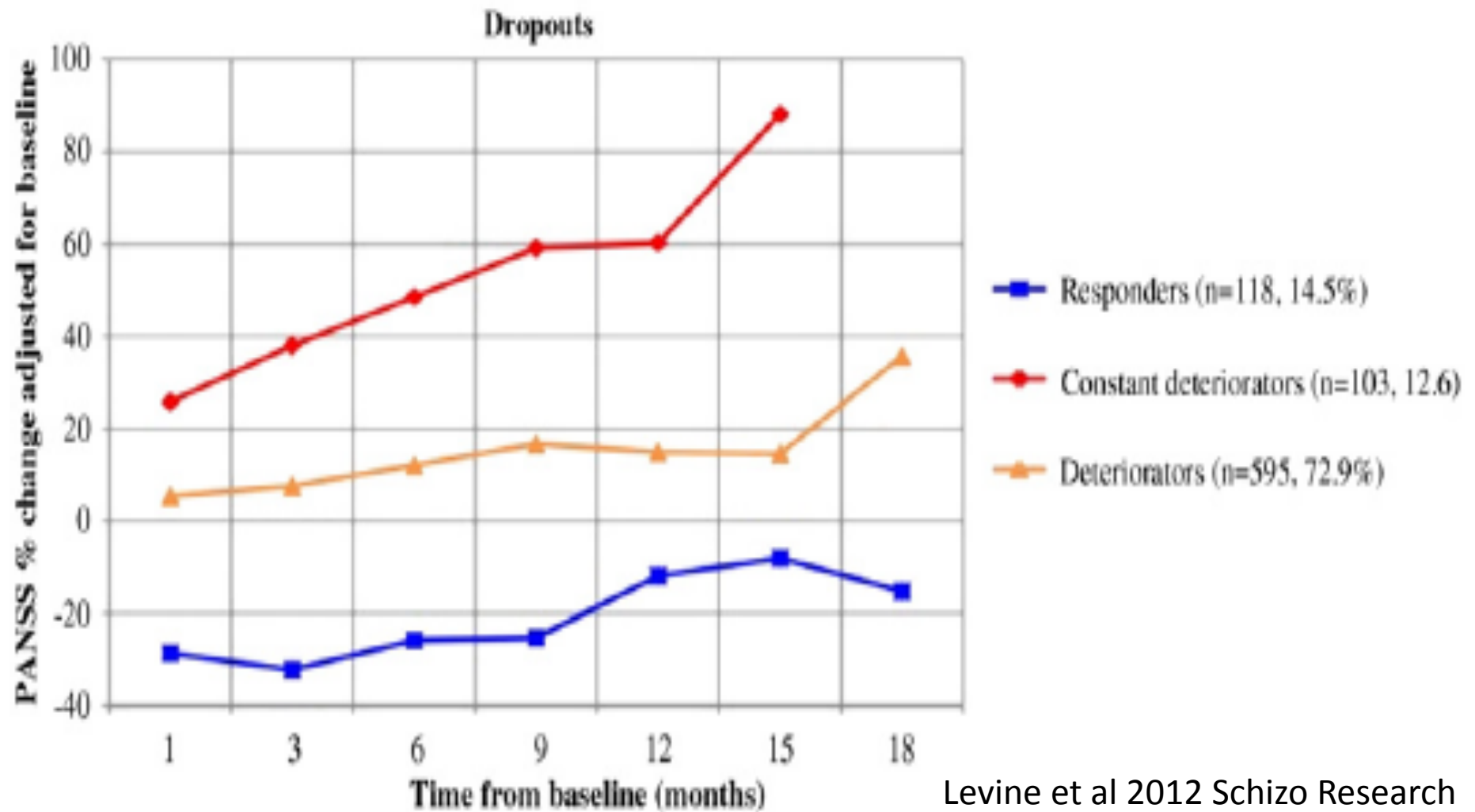
Responder in „completer“: **31,5 %**

Responder insgesamt: **18,9 %**

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

CATIE Studienabbrecher

N = 817

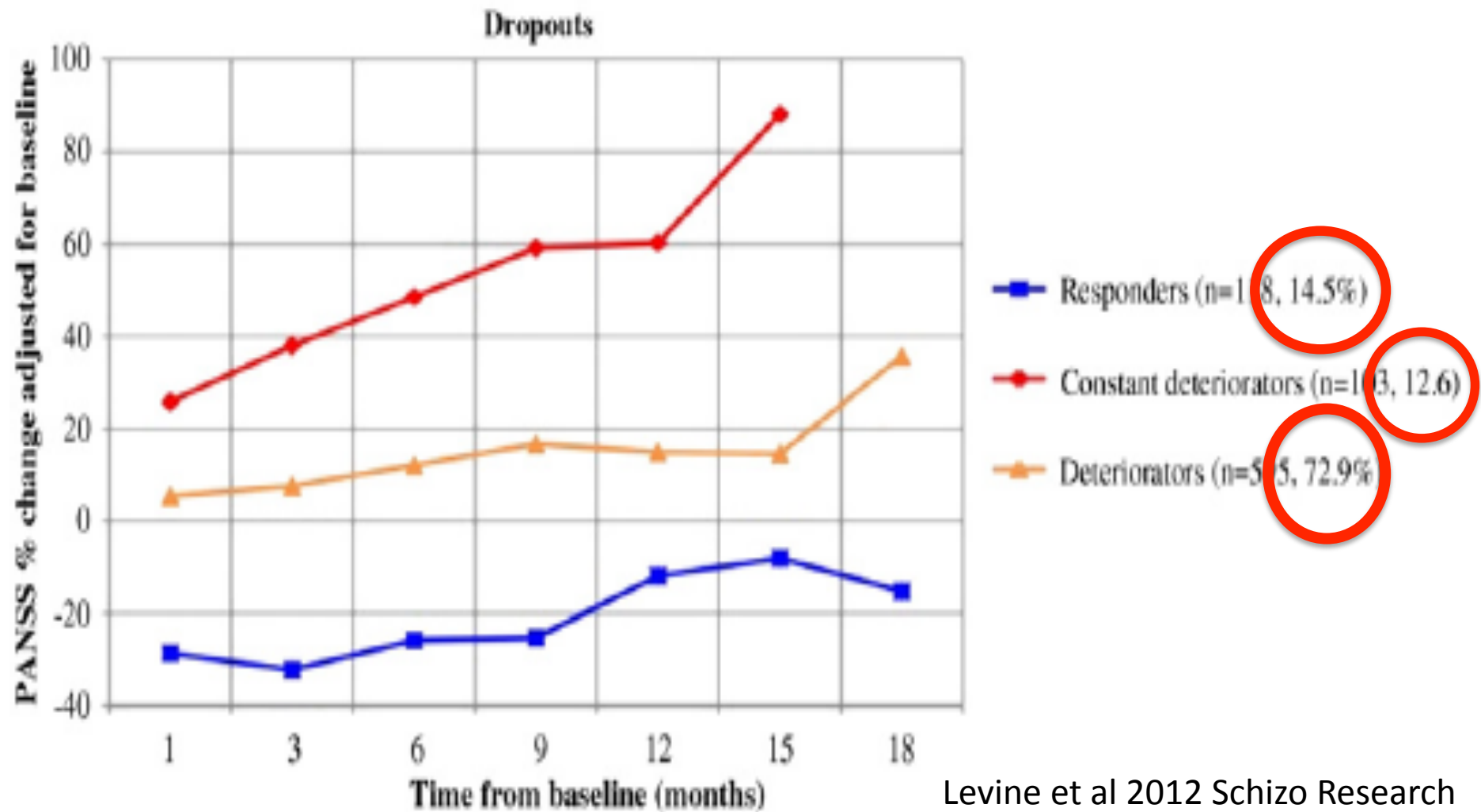


Levine et al 2012 Schizo Research

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

CATIE Studienabbrecher

N = 817



Langfristige Wirksamkeit von Neuroleptika in NNT

NNT = Anzahl der notwendigen Behandlungen, um ein definiertes Behandlungsziel zu erreichen.

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.

How effective are second-generation antipsychotic drugs?

A meta-analysis of placebo-controlled trials

S Leucht¹, D Arbter¹, RR Engel², W Kissling¹ and JM Davis³ *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 eine Reduktion des PANSS-Gesamtwertes um 20-30% zu erreichen, müssen 6 Pat. behandelt werden.

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 (2006) spiegelt ein PANSS mit einem Gesamtscoreunterschied von 15 Punkten eine minimale Verbesserung gemäß dem CGI wider.“

How effective are second-generation antipsychotic drugs?

A meta-analysis of placebo-controlled trials

S Leucht¹, D Arbter¹, RR Engel², W Kissling¹ and JM Davis³ *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

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

Mythos „Atypika“

SGA

„Antipsychotika“ der 2. Generation = „Atypika“

FGA

„Antipsychotika“ der 1. Generation

„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

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.

Unterschiede in der Wirksamkeit

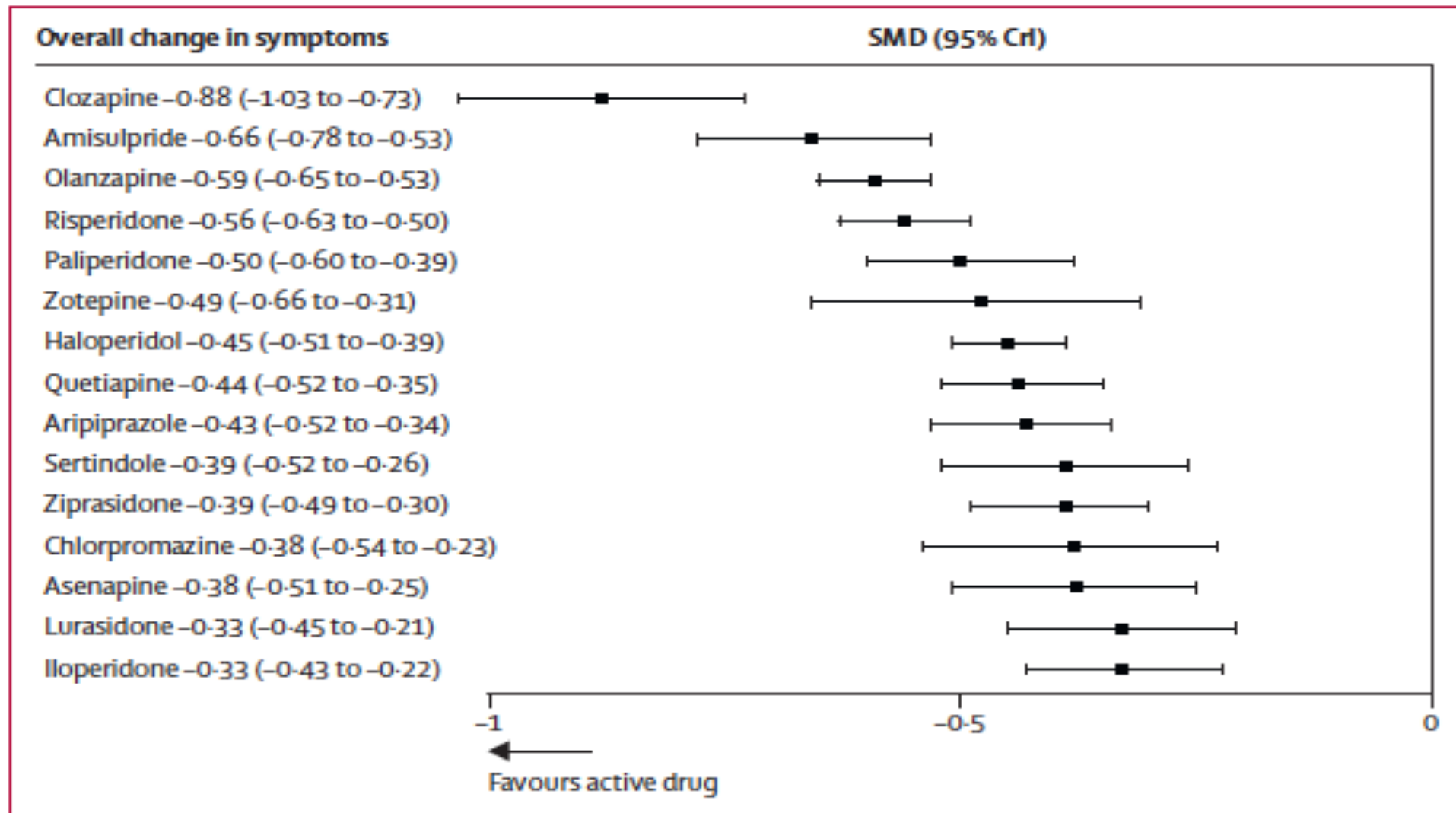


Figure 3: Forest plot for efficacy of antipsychotics drugs compared with placebo

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

SMD=standardised mean difference. CrI=credible interval.

Leucht et al 2013

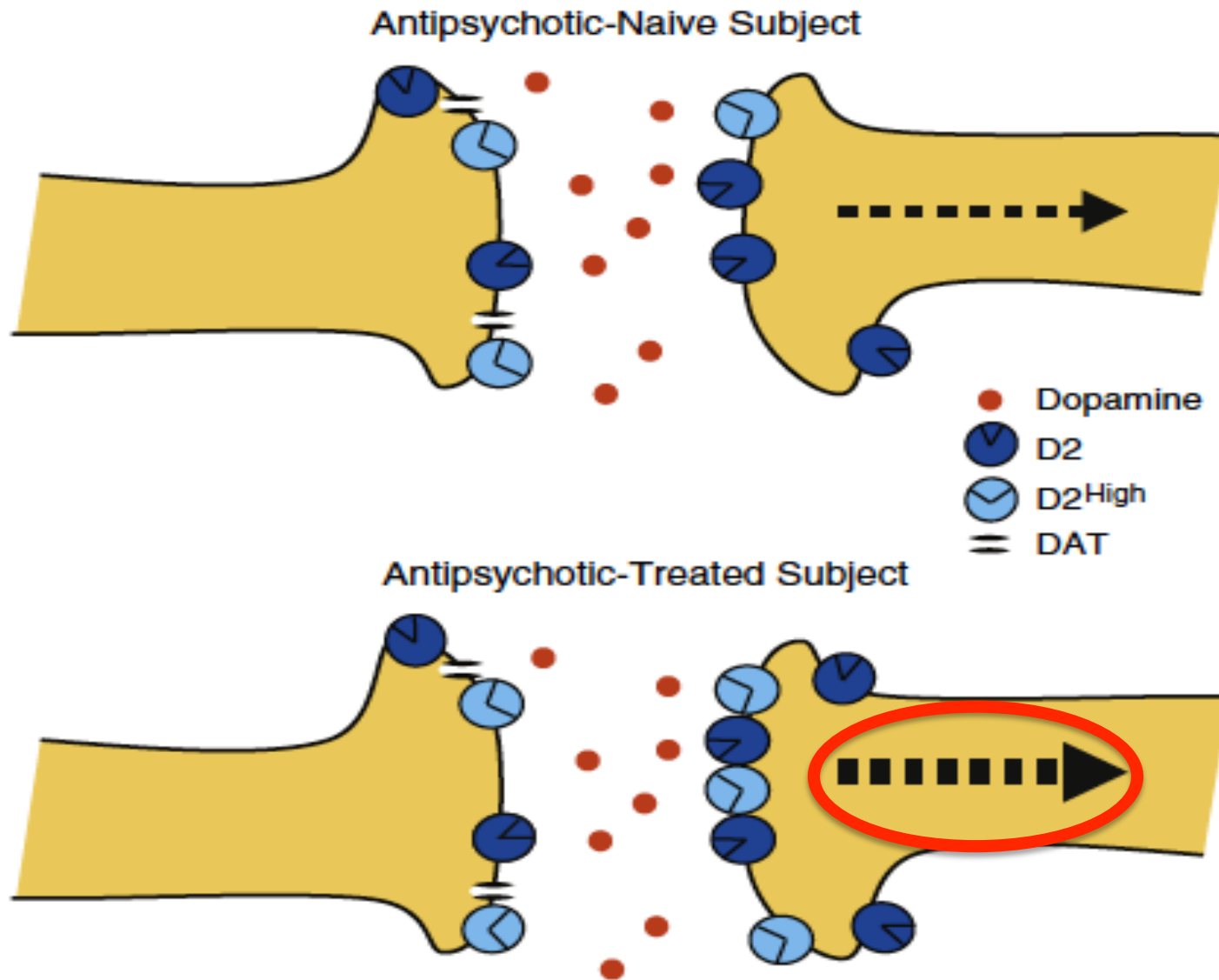
Vergleich SGA und FGA

Bis heute fehlen komplexe Vergleichsdaten zwischen den alten (FGA) und den neuen (SAGA) Antipsychotika.

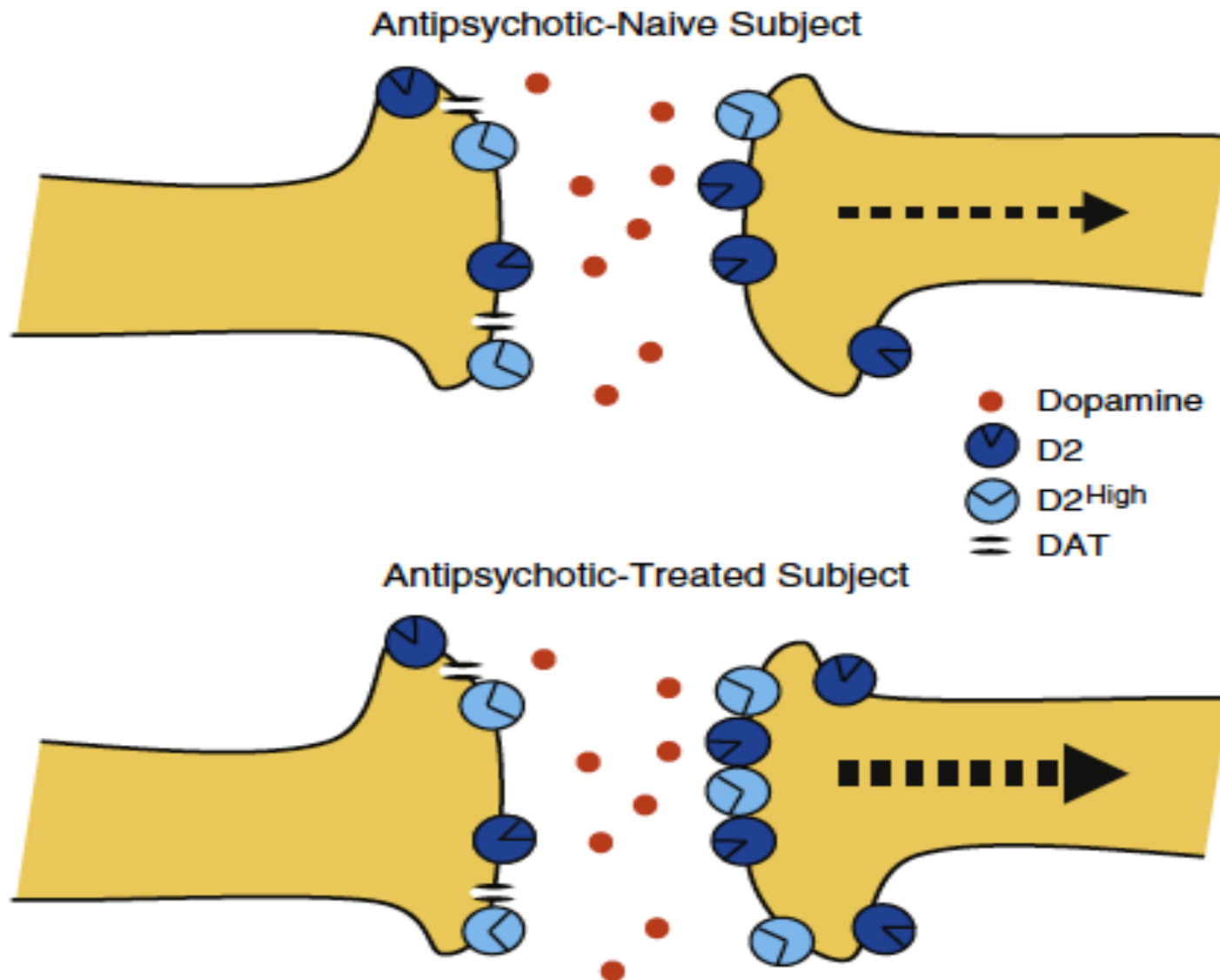
Wir wissen aus Einzelstudien, dass z.B. Perphenazin (FGA) den meisten SGA überlegen ist.

Mythos
Neuroleptika machen
nicht abhängig

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



Samaha 2014



Samaha 2014

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 Dopamin 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, Margoless et al 2002

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

Mythos

**Je länger die Behandlung erfolgt,
umso mehr vermindert sich das
Rückfallrisiko.**

Folgen Upregulation/Super-Sensibilisierung

- ➔ **verstärkte Positiv- und Negativ-Symptomatik** (1)
- ➔ **Verkürzung des Intervalls zwischen Episoden** (2)
Erhöhte Rückfallrate
- ➔ **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

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).

Reaktion auf abnehmende Wirksamkeit der NL

➔ Dosiserhöhung

➔ Kombination mehrerer NL (Polypharmazie)

vor allem bei unzureichenden stationären Milieus +
mangelhaften psychotherapeutischen Angeboten

Mythos Dosiserhöhung

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

Dold et al Schizo Research 2015

Untersuchte Neuroleptika:

- Quetiapine 800 vs. 1200 mg
- Ziprasidone 160 vs. 320 mg
- Fluphenazine 20 vs. 80 mg
- Halperidol 3,4 vs. 11,6 mg

Zu anderen Neuroleptika liegen keine entsprechenden Studien vor.

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

Kein signifikanter Unterschied in

- Verbesserungen der Symptomatik (PANSS/BPRS)
- Anteil der Patienten mit „klinischer Response“
- Behandlungsabbruch

(bei Haloperidol unter hoher Dosis mehr Abbrüche)

Dold et al Schizo Research 2015

Niedrigerdosierung auf Dauer

Table 2. Characteristics of the 13 Included Studies

Study	Antipsychotic	Standard-Dose Group: Dose (N)	Low-Dose Group: Dose (N)
Second generation antipsychotics			
Dellva et al ¹⁶	Olanzapine (oral)	5–15 (mean, 11.5) mg/d (N = 48)	—
Velligan et al ¹⁷	Quetiapine	600 mg/d (N = 52)	300 mg/d (N = 41)
Arato et al ¹⁸	Ziprasidone (oral)	80 or 160 mg/d (N = 135)	40 mg/d (N = 72)
Simpson et al ¹⁹	Risperidone (long-acting)	50 mg/2 wks (N = 161)	25 mg/2 wks (N = 162)
First generation antipsychotics			
Kane et al ²⁰	Fluphenazine decanoate	12.5–50 mg/2 wks (N = 64)	—
Nishikawa et al ²¹	Propericyazine	60 mg/d (N = 12)	30 mg/d (N = 12)
Nishikawa et al ²²	Pimozide	6 mg/d (N = 11)	2 mg/d (N = 13)
Marder et al ²³	Fluphenazine decanoate	25 mg/2 wks (N = 31)	—
Hogarty et al ²⁴	Fluphenazine decanoate	Mean, 25 mg/2 wks (N = 33)	—
Inderbitzin et al ²⁵	Fluphenazine decanoate	Mean, 47.2 mg/4 wks (N = 20) ^b	Mean, 22.7 mg/4 wks (N = 23) ^b
Huttunen et al ²⁶	Haloperidol decanoate	150 mg/4 wks (N = 13)	—
Schooler et al ²⁷	Fluphenazine decanoate	12.5–50 mg/2 wks ^c (N = 107) ^c	2.5–10 mg/2 wks ^d (N = 106)
Kane et al ²⁸	Haloperidol decanoate	100 or 200 mg/4 wks (N = 52)	50 mg/4 wks (N = 28)

Niedrigdosierung auf Dauer

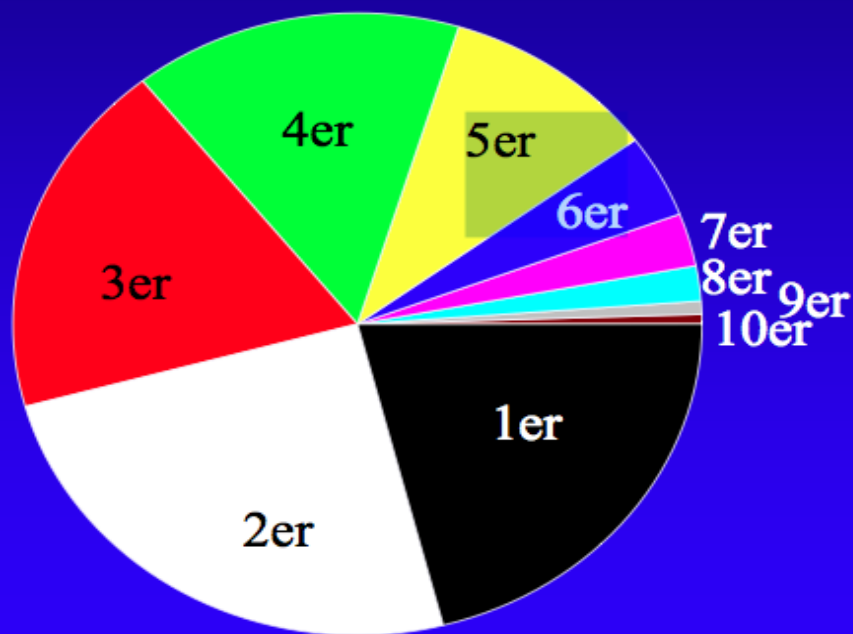
- 10-fach unterschiedliche individuelle Dosis
- Abnahme der erforderlichen Dosis mit dem Älterwerden.

Mythos Polypharmazie

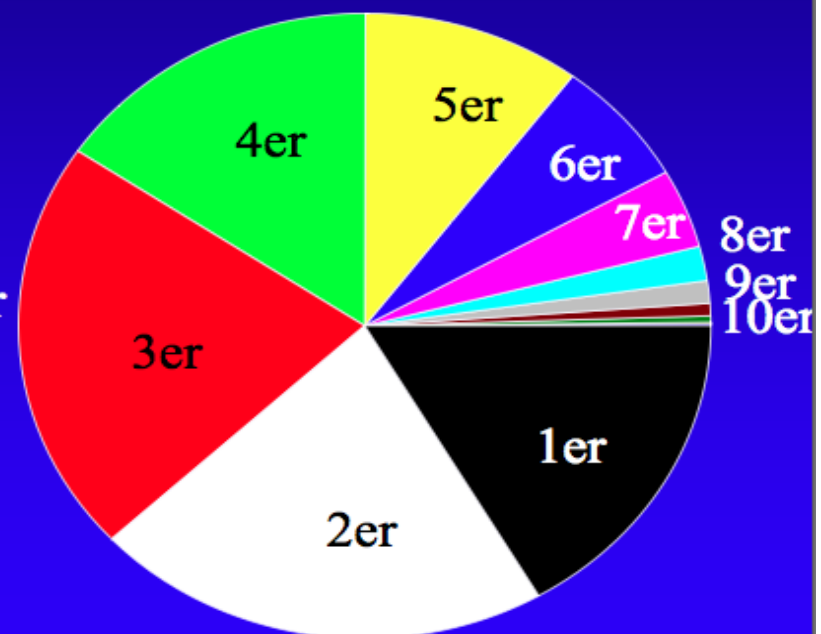
Polypharmazie

Kombinationsvielfalt F20.0

2000



2006



AGATE

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.

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.“

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.

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 reduzieren

Studienlage 3-4 NL:

Reduktion der NL um 56% - noch Potential

Verbesserung der Symptomatik bei 50%

Verschlechterung + Restabilisierung bei 12%

Verbesserung soziales Funktionsniveau

Studienlage 2 NL:

Erfolgreich 70%

Gewichtsreduktion

Verbesserte Neurokognition

Verbesserung soziales Funktionsniveau

Polypharmazie Vorgehen

- Spätestens jedoch nach 3 Monaten wird eine mögliche Wirkung deutlich.
- Ist keine Verbesserung eingetreten, sollte die Polypharmazie stufenweise rückgängig gemacht werden.
- Ist eine Besserung eindeutig eingetreten, dürfen der Fortsetzung jedoch keine zusätzlich aufgetretenen schädlichen Nebenwirkungen (z.B. Gewichtszunahme, Fettstoffwechsel-Störungen, EKG, Verschlechterung der Neurokognition) entgegenstehen.
- Diese Entscheidung sollte der Patient möglichst gemeinsam mit Bezugspersonen treffen, die ihn gut kennen.

Interaktionen mit anderen Substanzklassen

SSRI, Bupropion

- Hemmung von Cytochrome P450 Enzymen

→ Meist Dosiserniedrigung der Neuroleptika erforderlich.

- Nach Absetzen Anstieg des CYP Enzyms
→ Wirklust des NL → Höherdosierung

Carbamazepine, Phenytoin, Johanniskraut

- Induktion Enzym Cytochrom P 450 – CYP 3A
- Abschwächung der Wirkung von:
Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon, Aripiprazol

➔ Höhere Dosierungen der NL erforderlich (+50% - 500%)

- Höhere Dosierungen von Quetiapin bis zu + 500%
- Höhere Dosierungen von Risperidon bis zu + 200%
- Höhere Dosierungen von Ziprasidon bis zu + 50%

Carbamazepine, Phenytoin, Omeprazol, Rauchen

- Induktion Enzym Cytochrom P 450 - CYP1A2
- Abschwächung der Wirkung von **Olanzapin, Clozapin**

➔ Höhere Dosierungen der NL erforderlich (+50%)

Oxcarbazepin, Topiramate

- Mögliche Induktion von CYP1A2 and CYP3A

→ Höhere Dosierungen der NL erforderlich

Cannabis - Bestandteile

Cannabidiol

- Lewerke Mannheim

Cannabisfreigabe USA

Anhaltende Supersensitivität

Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics?

Robin M. Murray, Diego Quattrone, Sridhar Natesan, Jim van Os, Merete Nordentoft, Oliver Howes, Marta Di Forti and David Taylor

- Leider gibt es **keine klinischen Studien**, die untersuchen, ob ein Rückfall nach antipsychotischem Entzug mit D2/D3-**Rezeptor-Änderungen** verknüpft ist. Allerdings zeigte Joyce, der Haloperidol an Ratten für 9 Monate gab, dass die Zunahme der D2-Rezeptoren für mindestens 2 Monate nach dem Beenden der Antipsychotika fortbestand. Bei Umwandlung der Rattenmonate in ihr menschliches Äquivalent, würde dies eine **Periode erhöhter Verwundbarkeit bei Patienten nach einem Abbruch von Antipsychotika von mehr als einem Jahr** bedeuten.

Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics?

Robin M. Murray, Diego Quattrone, Sridhar Natesan, Jim van Os, Merete Nordentoft, Oliver Howes, Marta Di Forti and David Taylor

- Eine solche Anfälligkeitsdauer wäre mit den Ansichten von Patientengruppen wie dem [Hearing Voices Network](#) übereinstimmen.
- Sie erinnern uns daran, dass viele Menschen, die als Schizophrenie diagnostiziert haben, erfolgreich von ihren Antipsychotika abgetreten sind, aber darauf hinweisen, dass dies anfänglich schwierig sein [kann durch Aufregung, Schlaflosigkeit und in der Tat Wiederauftreten von psychotischen Symptomen](#).

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

Verlängerte Intervalle bei Depot

- **Risperidon-Depot:**

Verlängerung von 2 auf 4 Wochen (1)

- **Fluphenazin- Depot (Dapotum/Lyogen)**

Verlängerung von 2 auf 6 Wochen (2)

(1) Uchida et al 2011

(2) Carpenter et al 1999

Dosierungen auf Dauer

- Dosisvergleichsstudien belegen, dass eine **gleichbleibende D2 Blockade im Verlauf nicht erforderlich ist.**
- Die prophylaktisch erforderlich D2 Blockade liegt langfristig niedriger als 60%.
- Dies wird erreicht durch niedrigere tägliche orale Dosierungen.

Uchida et al 2011

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 ø 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%).

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/Stabilisierung**

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

„in Recovery“

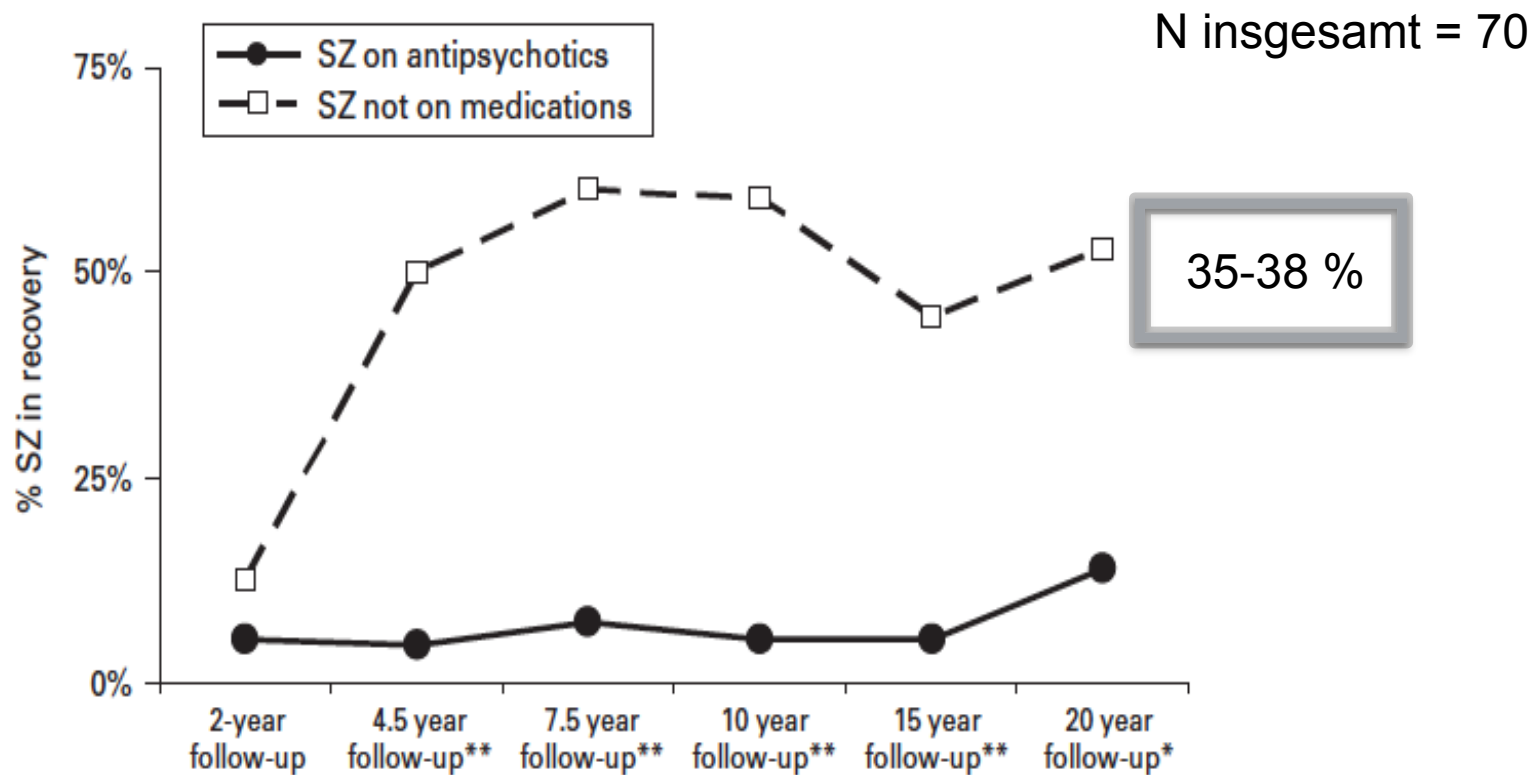


Fig. 1. Relationship between recovery and use of antipsychotics in schizophrenia (SZ). * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

Harrow et al 2012

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

„in Recovery“

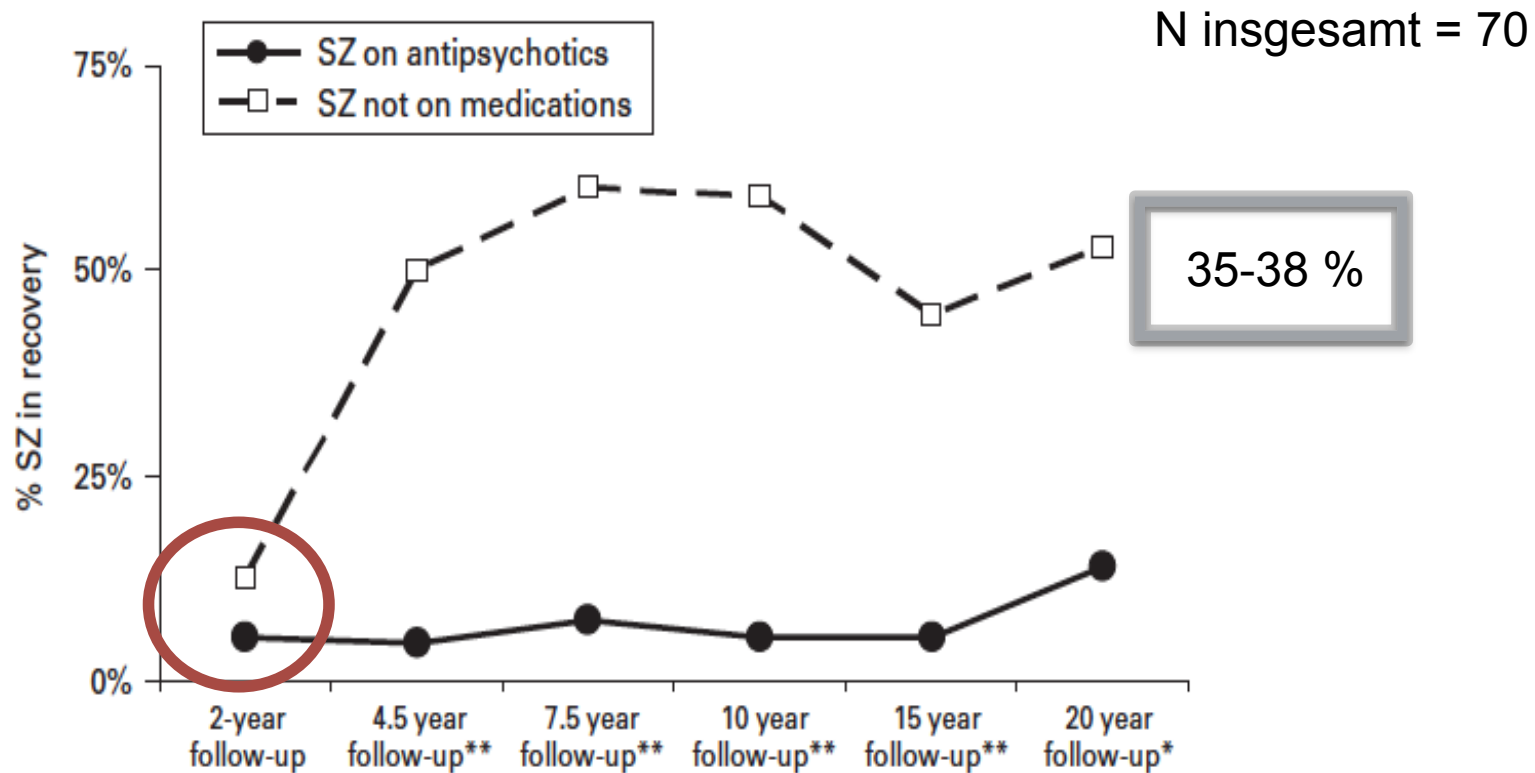


Fig. 1. Relationship between recovery and use of antipsychotics in schizophrenia (SZ). * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

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.

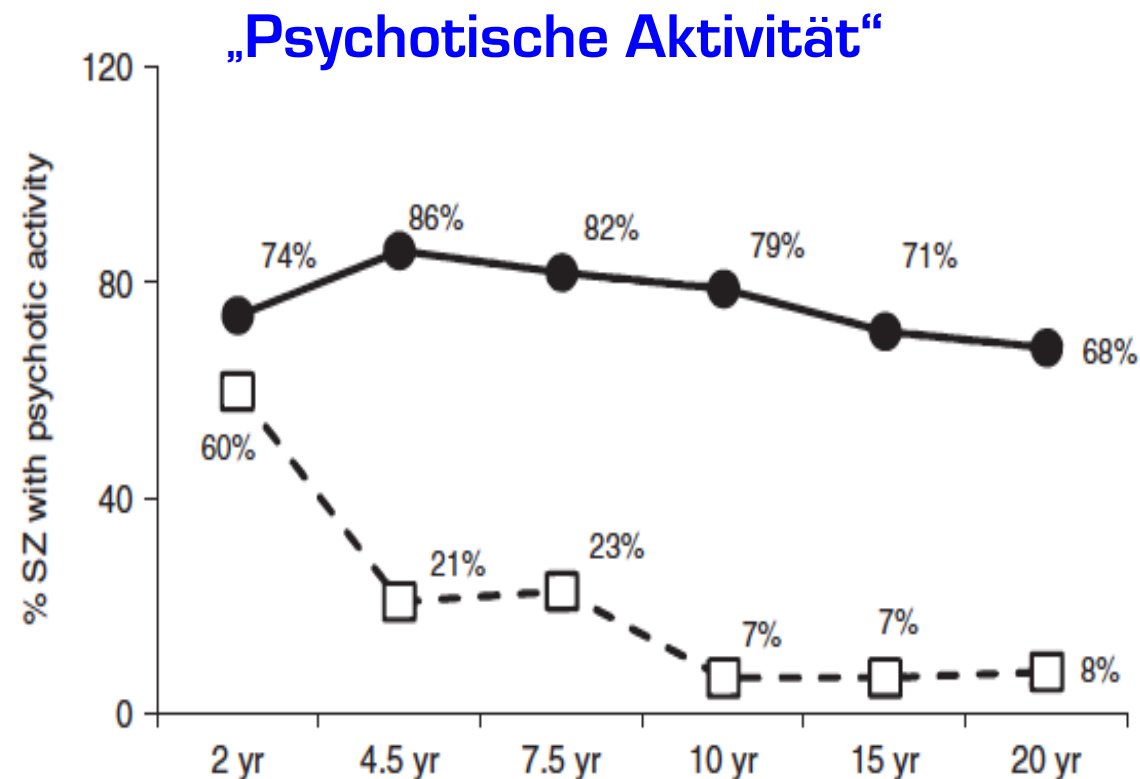


Fig. 2. Twenty-year longitudinal assessment of psychosis in schizophrenia patients (SZ): ●, always prescribed antipsychotic medications; □, not prescribed psychiatric medications at any assessment.

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.
- Hohe 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.

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

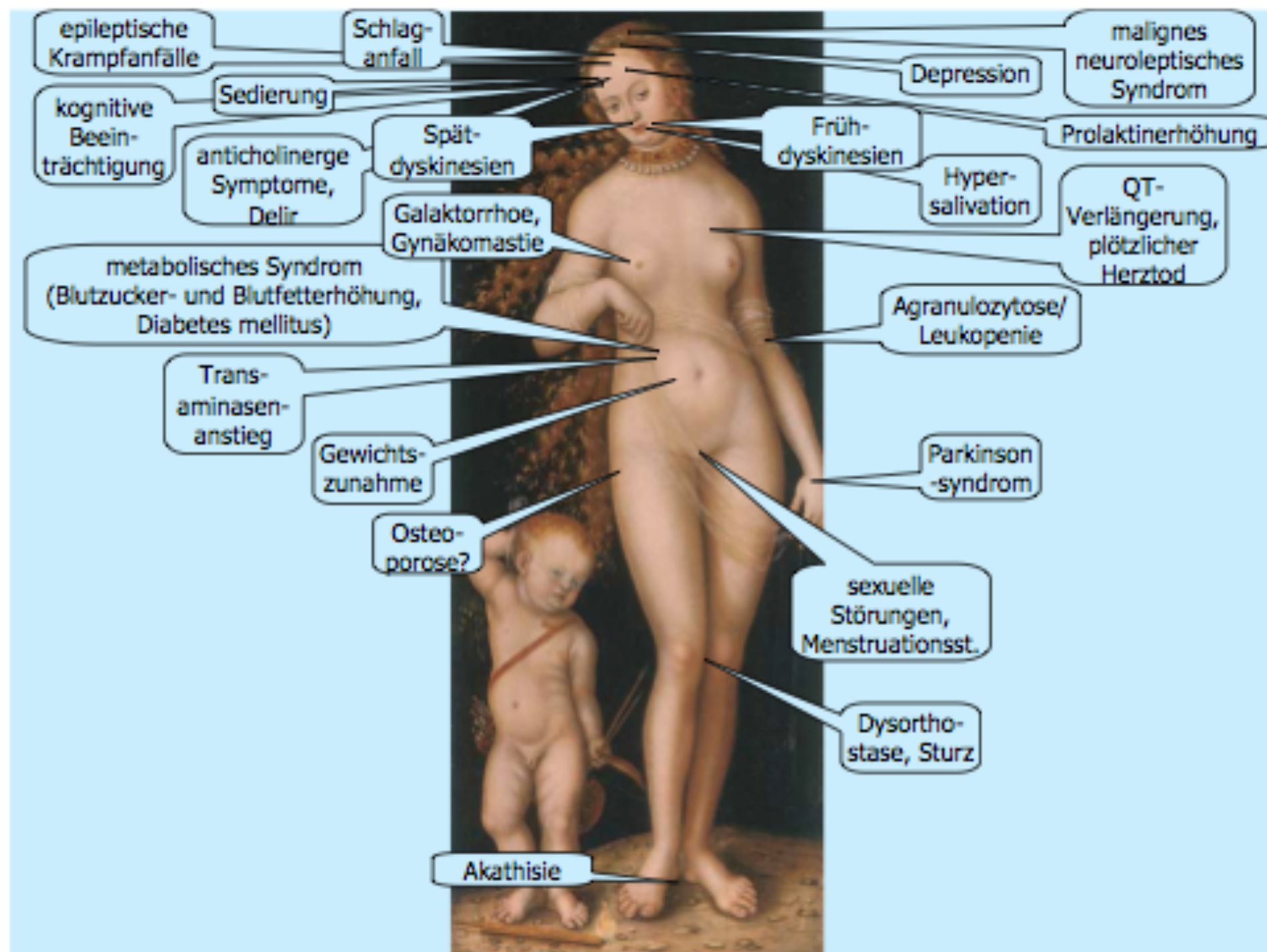
Aktuell kaum Forschung mehr dazu.

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 bei Hyperaktivität



Klinische Konsequenzen der Rezeptorblockade durch Antipsychotika

Rezeptortyp	Erwünschte/unerwünschte Wirkung
H1-Rezeptorblockade	Schläfrigkeit, Gewichtszunahme
mACh-Rezeptorblockade	Sehstörungen , Mundtrockenheit, Herzrasen, Verstopfung, Delir, Harnverhalt
α 1-Rezeptorblockade	Blutdruckabfall, Schwindel, Ejakulationsstörungen , verstopfte Nase, Reflextachykardie
α 2 - Rezeptorblockade	Indirekt sympathomimetisch (Blutdruckanstieg, Unruhe, Ängstlichkeit)
D2-Rezeptorblockade	Antipsychotisch, EPS, Negativsymptome, sex. Funktionsstörungen Thermoregulationsstörung
5 – HT2c Rezeptorblockade	Appetit- und Gewichtszunahme , 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, Kopfschmerzen, Übelkeit ,

Metabolische 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.

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

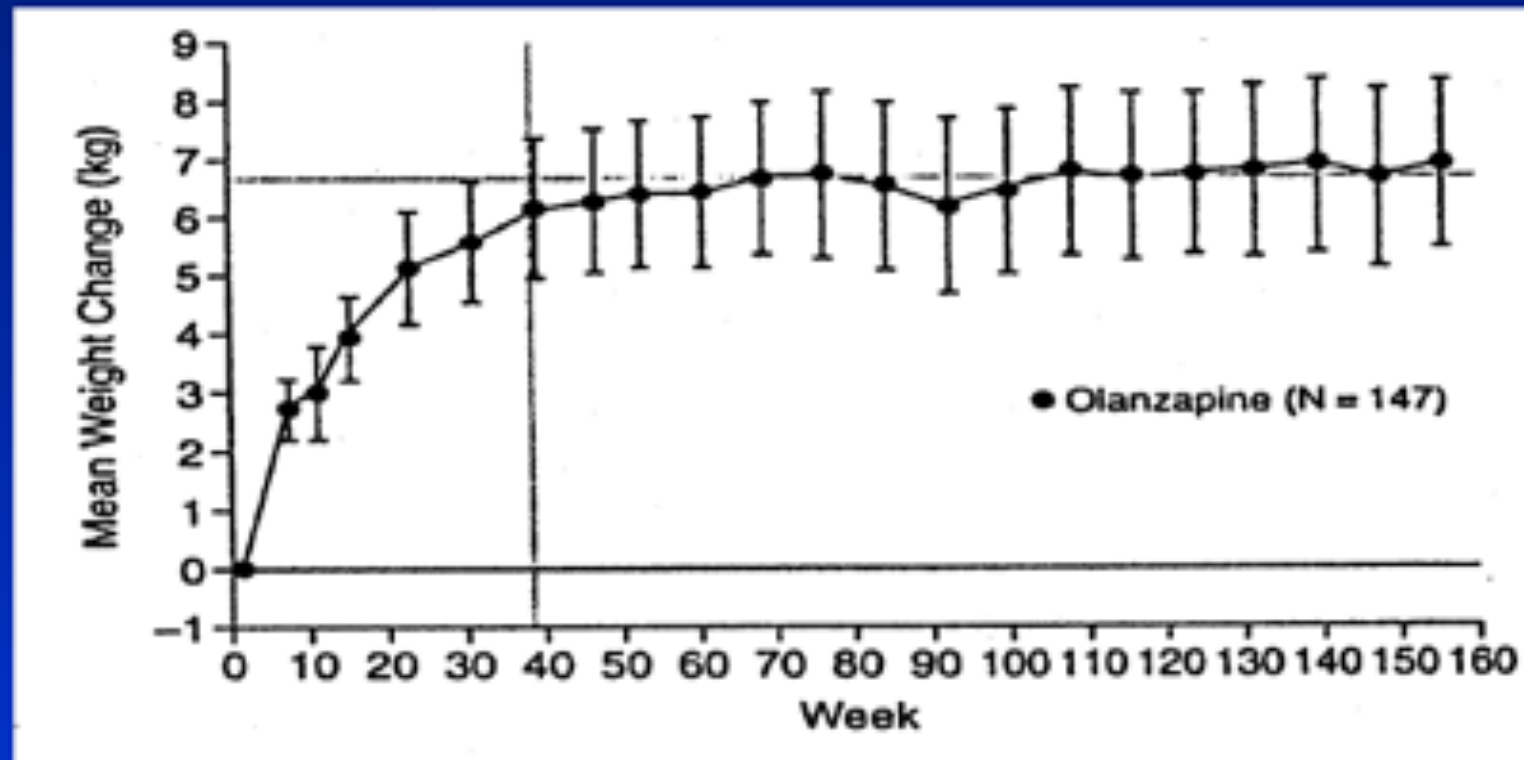
LDL-Cholesterin

Triglyceride

Leptin

Gewichtszunahme unter Olanzapin

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



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

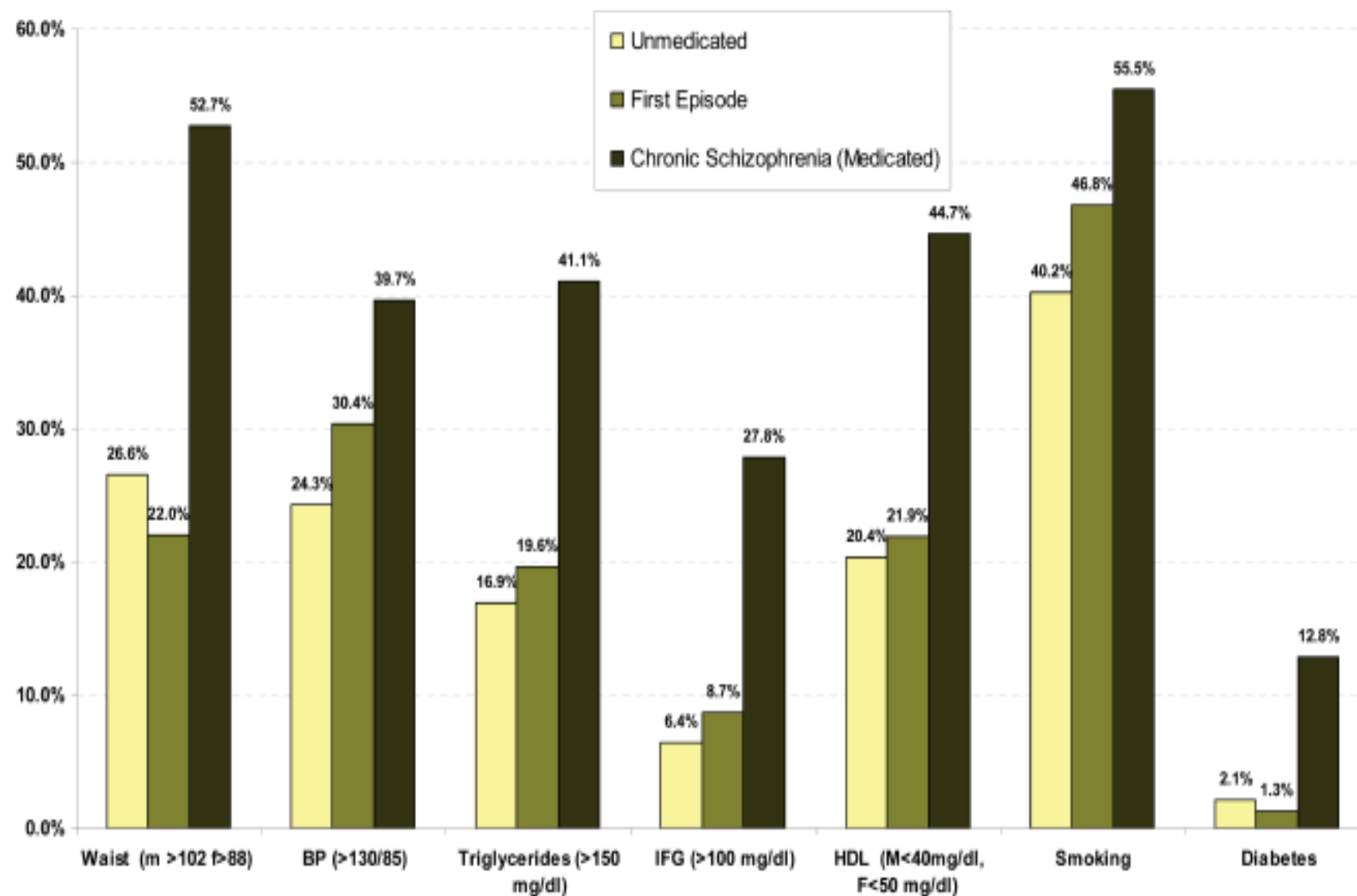
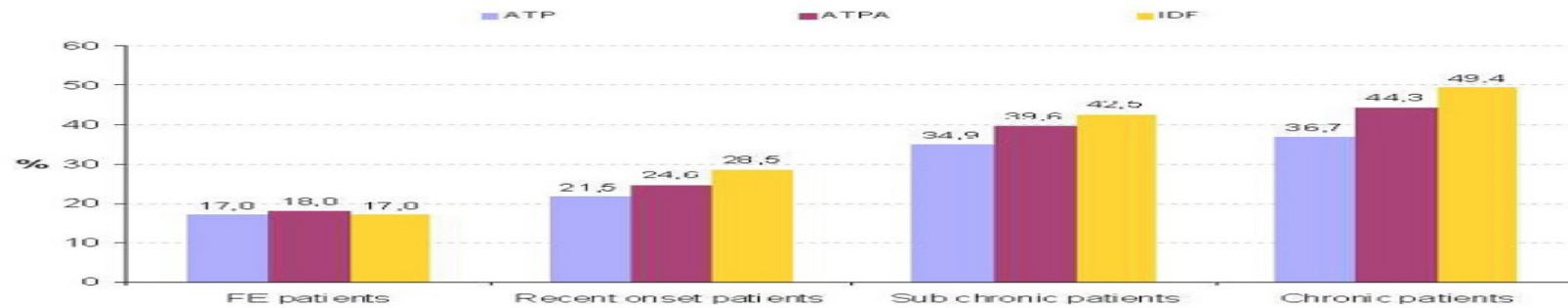


Fig. 5. Summary of individual MetS risk factors between first-episode patients, unmedicated patients and medicated patients not in their first episode.

Metabolisches Syndrom



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

- Olanzapin
- Clozapin
- Quetiapin
- Risperdal
- niedrigpotente Neuroleptika

Diabetes Einflussfaktoren

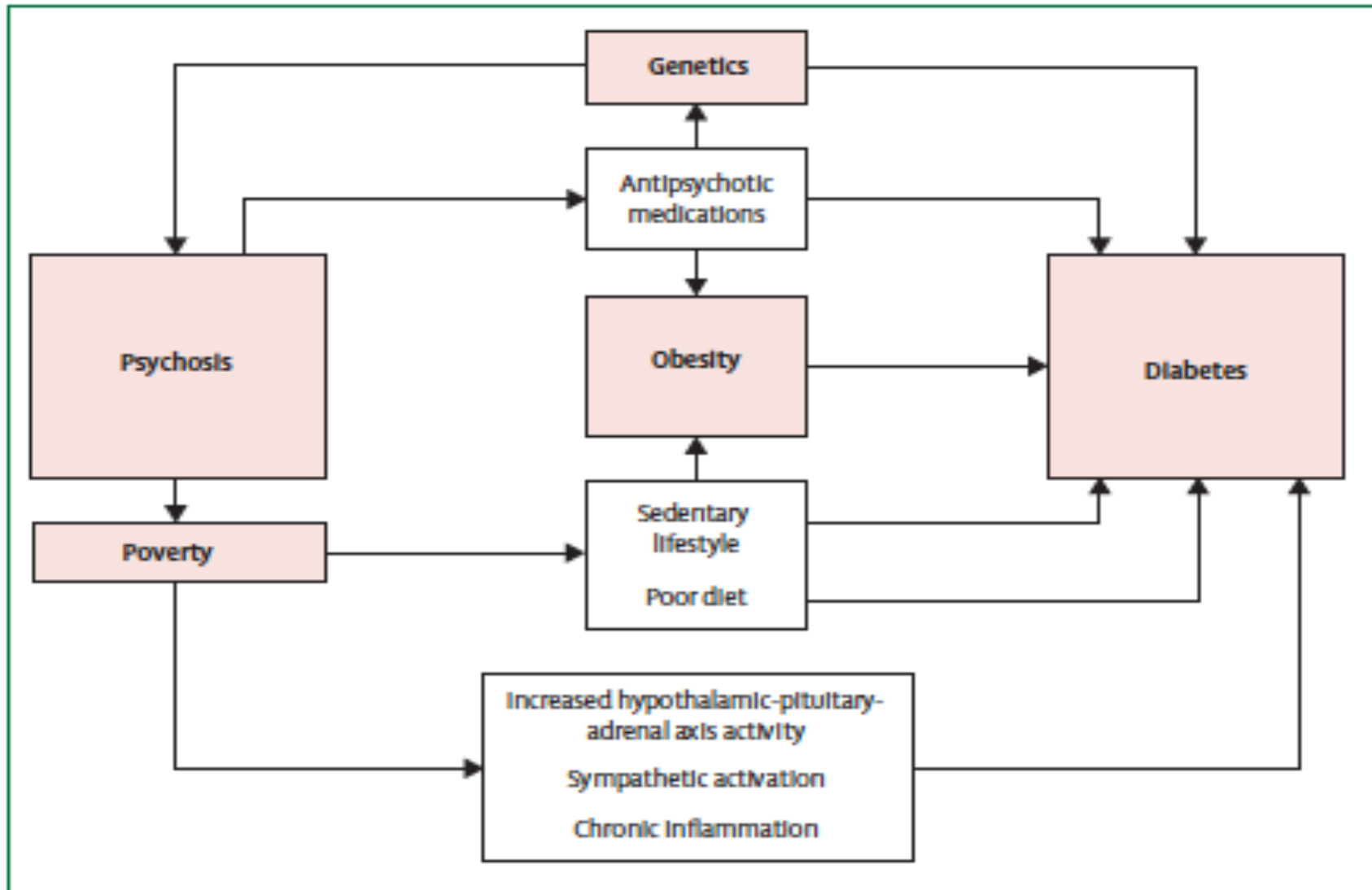


Figure 2: Multifactorial risk of diabetes in patients with psychosis

Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis

DAVY VANCAMPFORT^{1,2}, BRENDON STUBBS³, ALEX J. MITCHELL^{4,5}, MARC DE HERT¹, MARTIEN WAMPERS¹, PHILIP B. WARD⁶, SIMON ROSENBAUM⁶, CHRISTOPH U. CORRELL^{7,8}

Table 2 Odds ratios for metabolic syndrome risk for individual antipsychotic medications (if monotherapy and N≥5)

Medication	Antipsychotic-naïve	Amisulpride	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone
Amisulpride	3.86*** (↑) (2.54-5.84) N = 15; n = 999	/	/	/	/	/	/
Aripiprazole	3.25*** (↑) (2.36-4.49) N = 16; n = 1,319	0.84 (↔) (0.57-1.25) N = 11; n = 692	/	/	/	/	/
Clozapine	7.81*** (↑) (6.02-10.22) N = 22; n = 2,398	2.02*** (↑) (1.45-2.83) N = 17; n = 1,177	2.40*** (↑) (1.91-3.03) N = 18; n = 2,091	/	/	/	/
Olanzapine	5.87*** (↑) (4.53-7.67) N = 22; n = 2,633	1.52* (↑) (1.08-2.16) N = 15; n = 2,006	1.81*** (↑) (1.44-2.27) N = 16; n = 2,326	0.75*** (↓) (0.65-0.86) N = 22; n = 3,405	/	/	/
Quetiapine	5.14*** (↑) (3.75-7.07) N = 21; n = 1,266	1.33 (↔) (0.90-1.97) N = 16; n = 639	1.58*** (↑) (1.19-2.11) N = 17; n = 959	0.66*** (↓) (0.53-0.82) N = 23; n = 2,038	0.88 (↔) (0.70-1.09) N = 22; n = 2,273	/	/
Risperidone	4.57*** (↑) (3.48-6.03) N = 30; n = 2,025	1.18 (↔) (0.83-1.69) N = 25; n = 1398	1.40*** (↑) (1.10-1.79) N = 26; n = 1,718	0.58*** (↓) (0.50-0.68) N = 32; n = 2,797	0.78** (↓) (0.66-0.91) N = 30; n = 3,032	0.89 (↔) (0.70-1.12) N = 31; n = 1,665	/
Typical antipsychotic	4.97*** (↑) (3.83-6.51) N = 17; n = 2,525	1.28 (↔) (0.91-1.83) N = 12; n = 1,898	1.53*** (↑) (1.23-1.91) N = 13; n = 2,218	0.64*** (↓) (0.55-0.73) N = 19; n = 3,297	0.85* (↓) (0.74-0.97) N = 17; n = 3,532	0.97 (↔) (0.77-1.21) N = 18; n = 2,165	1.09 (↔) (0.93-1.28) N = 27; n = 2,924

*Two-sided p<0.05, two-sided p<0.01, ***two-sided p<0.001

↑ = higher risk, ↓ = lower risk, ↔ = no significant risk difference

Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis

World Psychiatry 2016

Davy Vancampfort^{1,2}, Christoph U. Correll^{3,4}, Britta Galling³, Michel Probst¹, Marc De Hert², Philip B. Ward⁵, Simon Rosenbaum⁵, Fiona Gaughran⁶, John Lally⁶, Brendon Stubbs⁶⁻⁸

Antipsychotic medication use

Antipsychotic-naïve	10	2.9	1.7-4.8	<0.001	78.0	41.0	<0.001
Clozapine	9	15.5	11.0-21.3		38.4	13.0	0.11

Table 1 Subgroup analyses of moderators of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in people with severe mental illness (*continued*)

	Number of studies	Meta-analysis			Heterogeneity		
		Pooled T2DM prevalence (%)	95% CI	Between-group difference p-value	I ²	Q	p-value
Olanzapine	9	10.6	7.0-15.7		2.5	8.2	0.41
Risperidone	9	13.2	8.8-19.4		54.2	17.4	0.026
Quetiapine	7	16.0	9.9-24.7		0	2.5	0.87
Aripiprazole	3	6.7	1.5-25.0		0	0.3	0.87
Amisulpride	2	3.9	0.5-25.0		0	0.6	0.44
Typical antipsychotics	11	10.6	7.0-15.7		57.8	23.7	0.008

Significant between-group differences are highlighted in bold prints

Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics?

Robin M. Murray, Diego Quattrone, Sridhar Natesan, Jim van Os, Merete Nordentoft, Oliver Howes, Marta Di Forti and David Taylor

- Verschreiben Sie, wo immer möglich, Antipsychotika mit einer niedrigeren Neigung eine Gewichtszunahme zu induzieren.
- Unterstützen Sie eine gesunde Ernährung und einen gesunden Lebensstil von Anbeginn der Behandlung.
- Reduzieren Sie den Gebrauch, oder mindestens die Dosierung von langfristigen Antipsychotika.

Diabetes

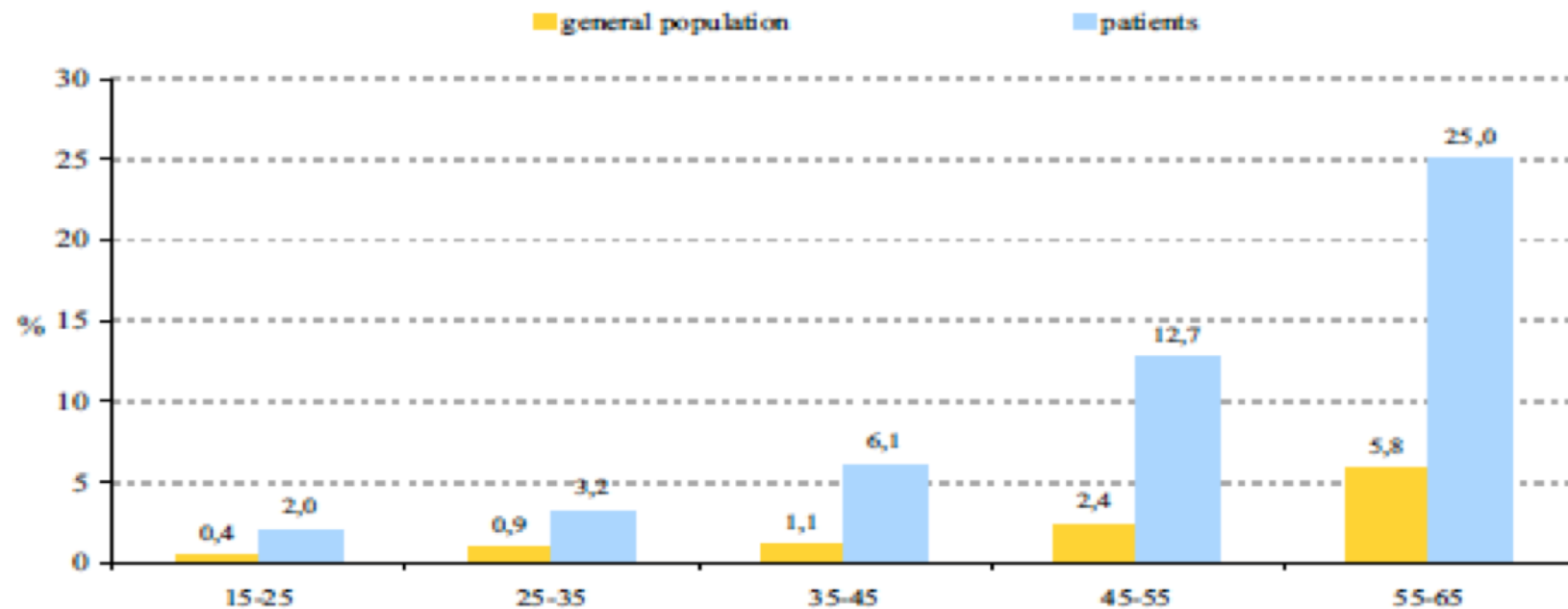


Figure 4

Prevalence of diabetes per age-band in patients with schizophrenia compared to the general population.

Diabetes

- Die Diabetes-Rate unter einzelnen Neuroleptika liegt gemäß einer Metaanalyse in den letzten Jahren bei:

Niemals Antipsychotika	
Quetiapin	2,9 %
Clozapin	16,0 %
Risperidon	15,5 %
Olanzapin	13,2 %
FGA/Typika	10,6 %
Aripiprazol	6,7 %
Amisulprif	3,9 %

- in 60% der Fälle bereits in den ersten 6 Monaten der Medikation.
- Auch das Diabetesrisiko steigt z.T. dosisabhängig und durch Polypharmazie

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

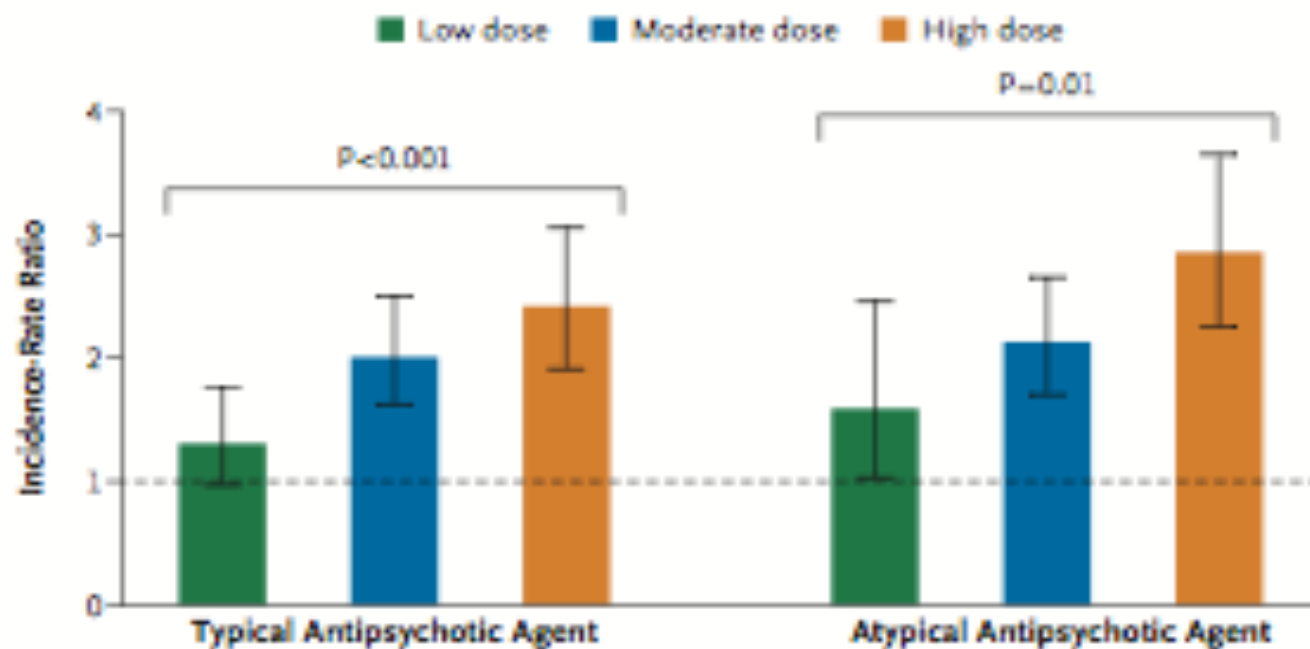
Diabetesbehandlung

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.

**Erhöhte Mortalität
auch durch Neuroleptika**

Verkürzte Lebenserwartung

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

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

Review (2007) Zunahme Δ Allgemeinbevölkerung

Finnland (2006): 22,5 Jahre früher – Abnahme Δ All.bev..

UK (2006) Zunahme Δ Allgemeinbevölkerung

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.“

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 %

A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia

Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time?

Sakanta Saha, MSc, MCN; David Chant, PhD; John McGrath, MD, PhD, FRANZCP

Arch Gen P 2007

- So scheint es wahrscheinlich, dass Studien, die in den 1990er Jahren durchgeführt wurden (d.h. die jüngsten Studien, die in diesem Review enthalten sind) nur einen kleinen Bruchteil der eventuellen Belastung der Mortalität darstellen, die mit dem negativen Effektprofil der antipsychotischen Medikamente der zweiten Generation verbunden ist.
- Angesichts der zunehmenden anhaltenden Trends in den SMR, die bereits durch diese Überprüfung identifiziert wurden, ist die Aussicht auf weitere Erhöhungen der Sterblichkeitsrisiken für Schizophrenie alarmierend.

Mortalität SMR 1970 und 2007

	Saha 2007 Internat. 1970-90er SMR	Ösby Stockholm County 1986-1990 Multivar. RR	Ösby Stockholm County 1991-1996 Multivar. RR	Høje North N Uni Hos 1980-93 SMR	Høje North N Uni Hos 1993-2006 SMR
All cause	2.89	W 1.2 M 1.2	W 1.3 M 1.7	W 2.4 M 3.5	W 4.6 M 3.6
All-natural Cause	2.31	W 1.3 M 1.2	W 1.3 M 2.4	W 2.1 M 2.9	W 3.9 M 2.6
Cardio vascular	2.01	W 1.7 M 2.4	W 2.7 M 4.7	W 2.4 M 3.0	W 4.4 M 3.6
Suizid	0.87	W 1.5 M 1.4	W 1.9 M 1.6	W 9.6 M 17.6	W 50.2 M 16.7
Nicht spezifiziert Gewalt		W 2.3 M 1.8	W 3.4 M 3.8	Saha et al Arch Gen P 2007 Ösby et al BMJ 2000 Høje et al Schizo Res 2011	

Frühmortalität

Verlorene Lebensjahre durch

- Rauchen: ≈ 10 Jahre
- Erhebliches Übergewicht: ≈ 10 Jahr
- Diabetes: ≤ 2 Jahre

Laursen et al 2013

Mythos
Neuroleptika verbessern
die Neurokognition

Neurokognition

- Neurokognition umfasst:
Arbeitsgedächtnis, verbales Gedächtnis
Aufmerksamkeit Verarbeitungsgeschwindigkeit
Exekutivfunktionen
Problemlösen
logisches Denken

Neurokognition und Neuroleptika

Kein Nachweis pro-kognitiver Effekte der NL

Verschlechterung der Neurokognition durch NL
um bis zu 38%.

Dosisabhängigkeit

**Verbesserungen der Neurokognition nach
Dosisreduktion und erfolgreichem Absetzen**

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

G. Faber^{a,*}, H.G.O.M. Smid^b, A.R. Van Gool^a, D. Wiersma^b, R.J. Van Den Bosch^b

N = 42 Ersterkrankte Pilotstudie

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

Verbesserung in den anspruchsvolleren Tests zu

- **Geschwindigkeit kognitiver Prozesse**
- **Planung - Sprache - Symbolisierung**

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 der sprachabhängigen Neurokognition

Neurokognition

- Erhebliche Einschränkungen des subjektiven Erlebens unter Neuroleptika.

Drei Cluster:

- (a) Selbstzweifel, Entscheidungsschwierigkeiten, Depressivität, Empfindung eine andere Person zu sein,
- (b) kognitive und emotionale Abstumpfung, verarmte Phantasie, schlechte Verarbeitung von Stimuli
- (c) sozialer Rückzug

Mythos
SGA machen so gut wie keine
Spätdyskinesien

Tardive dyskinesia and new antipsychotics

Christoph U. Correll^{a,b,c} and Eva M. Schenk^a 2008

12 Studien N = 28.051 Dauer: Ø 16,5 Jahre

Neuauftreten von Tardiven Dyskinesien pro Jahr

FGA 5,5%

SGA 3,9 %

Antipsychotika und Prolaktinerhöhung

Keine oder minimale Prolaktinerhöhung	Hyperprolaktinämie (dosisabhängig)	 Zunehmende Prävalenz und Ausmaß Lambert 2002
• Aripiprazol • Quetiapin • Clozapin • Ziprasidon • Olanzapin	• Zotepin • Konventionelle typische NL • Risperidon • Amisulprid • Kombination aus Atypika und Typika	

Prolaktinerhöhung - mögliche Effekte

Auf menstruelle Funktionen :

- Menstruationsstörungen (70-80%)
- Amenorrhoe (20-50%)

Auf sexuelle Funktionen:

- Libidoverlust (40-60%)
- Orgasmusstörungen (15-20%)
- Erektile Dysfunktionen (20-25%)
- Ejakulatorische Dysfunktion (20-25%)

Auf die Brust:

- Gynäkomastie (3-6%)
- Galaktorrhoe (5-10%)

Auf Knochen:

- Abnahme der Knochendichte (Osteoporose)

Auf das Herz:

- sekundäre Effekte über Hypoestrogenämie und Hypotestosteronämie vermittelt

Prämenstruelles Syndrom:

- direkte Effekte auf Kognition, Affekt und Psychopathologie
- sekundär über Hypogonadismus

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	+			+

Interventionen – Effekte (de Hert 2011)

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



Neuroleptika reduzieren und absetzen

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



Broschüre DGSP Reduktion Absetzen

Kostenlos:

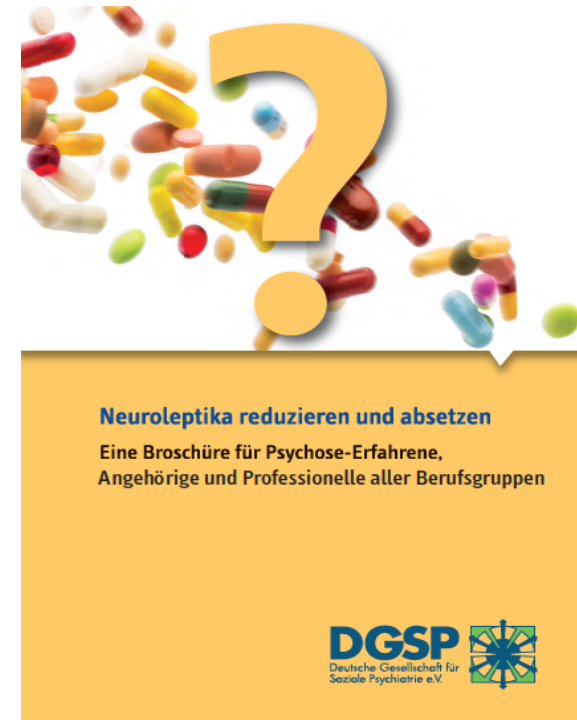
Google:

DGSP Neuroleptika Reduzieren

Für 2 €:

- per Email:
dgsp@netcologne.de

- per Post:
Geschäftsstelle der DGSP
Zeltinger Straße 9
50969 Köln



**Neuroleptika reduzieren und
evtl. absetzen**

Begleitete Absetzversuche

- Absetzversuche mit Begleitung sind deutlich **risikoärmer** als ohne. Sie führen in Studien nicht zu bleibenden weiteren Einschränkungen. (Wunderink et al 2007)
- Kurzfristige psychotische Rückfälle erleichtern auch das Finden der **niedrigst möglichen Dosis**.
- Schon Dosisreduktionen um 1,2 mg Hal-Ä führen so zu deutlich **besserem funktionellen Recovery** [OR 3,5]. (Wunderink et al 2013)
- Nur **langdauernde Rückfälle über Monate** führen zu nachweisbaren Hirnveränderungen und möglicherweise anhaltenden Funktionsverlusten. (Andreasen et al 2013)

Positive Prädiktoren des Absetzens

- **Keine sicheren Prädiktoren** (Johnstone 1994)
- **Ob ein vollständiges Absetzen möglich ist, lässt sich individuell nicht voraussagen.**
- gutes psychosoziales Funktionsniveau vor Psychosen (Johnstone 1990 und viele andere Studien)
- 6 Monate ohne Symptomatik (Falloon 2006)
- 2 Jahre ohne Rezidiv (Lerner 1995)
- Niedrige Ausgangsdosierung (van Kammen, Gitlin)
- kurze Episoden und Hospitalisierungen (Marder)
- späteres Manifestationsalter (Gilbert)
- keine psychiatrische Behandlung der Eltern (Lehtinen)

Positive Prädiktoren Absetzen

- **Unterstützung durch Familie und andere** (Norman, Marder)
- **Weitere Lebensziele über das Absetzen hinaus** (Hall)
- Deutliche Auslöser bei Episoden zuvor (Marder)
- Internale Attribuierung/Selbstwirksamkeit (Harrow et al 2007)
- Effektive Bewältigungstechniken (Falloon 2006)
- Fähigkeit zum Selbstmanagement in Krisen
- Wirksame Psychotherapie (Einzel, Familie) (Gottdiener, Seikkula)
- keine belastenden Lebensereignisse
- stressarmes soziale Umfeld (Hogarty)

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

Fragen von Peter an mich

- *In welchen Situationen muss der Arzt das Absetzen für einen späteren Zeitpunkt vorschlagen oder dem Patienten davon überzeugen es jetzt nicht zu versuchen?*

Versuch einer Antwort

- Aktuelle Belastungen im Leben.
- Keine Unterstützung bis hin zu Ängsten im soz. Umfeld
- Psychotische Phänomene, die zuviel Angst machen.
- Alkohol und Cannabis-Konsum
- „Kontraindikationen“

Fragen vorab

- Wie lange wurden NL bisher genommen?
- Gab es bereits Absetzversuche?
- Was kann man daraus lernen?
- Gibt es besondere Gründe, gesundheitliche Risiken, die das Absetzen unter Zeitdruck setzen?
- Auf wie viel Zeit richtet sich die/der Betroffene ein?
- Gibt es ein unterstützendes soziales Umfeld?
- Wie verliefen psychotische Krisen bisher?
- Wann war die letzte psychotische Krise?
- Gibt es aktuell psychotische Phänomene?

Fragen vorab

- Wie stressbelastet ist die aktuelle Lebenssituation?
- Wie ist der Schlaf?
- Wie ist der Tag-Nacht Rhythmus?
- Sind bestimmte „Kontraindikationen“ erfüllt?

Vorbereitung

- Bewegung und andere Entspannungstechniken
- Bei Stimmenphänomenen Umgang mit Stimmen erlernen
- Individuell bedeutsame Unterstützungsformen
- z.B. Traditionelle Chinesische Kräutermmedizin
- Netzwerkgespräch aller Beteiligten nach Wahl des Klienten
- Individueller Krisenplan: Frühsymptome – Was tun?
- Netzwerkgespräch für gemeinsamen Krisenplan
[Google: „Krisenplan im Netzwerkgespräch“]
- Ambulante Psychotherapie mit Kooperation?
- Traumaspezifische Therapie – EMDR bei Psychose + PTSD?
- Kooperierende Tagesklinik bei Bedarf?
- Gibt es einen geeigneten Ort für Krisen?

Therapeutische Arbeit mit Stimmen

- Eigener Umgang mit Stimmen
- Stimmenhörerinterview
- Dialog mit den Stimmen

Eigene Arbeit mit Stimmen

Direkter eigener Umgang mit den Stimmen

1. Den Stimmen genau zuhören
(Zuhören heißt nicht befolgen.)
2. Zeit reservieren für die Stimmen
3. Verhandeln
4. Stimmmentagebuch
5. Eigenes Gespräch mit den Stimmen

Stimmenhören verstehen

Romme & Escher:

Stimmenhören verstehen

Psychiatrie Verlag 2008

www.stimmenhoeren.de



Stimmenhörerinterview:

www.verlag.psychiatrie.de/buecher/fachbuecher/book/442.html

Reduktionsprozess

- Man kann sich das Absetzen nicht **fest** vornehmen. Man weiß nie, ob es am Ende gelingt.
- Reduktion um 10% alle 6 Wochen. Bei Bedarf langsamer.
- Entzugszeitraum $\approx$ Einnahmezeitraum
- Auch verzögerte Einnahme um 2-3 Tage ist zusätzl. möglich.
- Eigenes Verlaufsprotokoll
- Möglichst kein Alkohol, Kaffee
- Gute Ernährung und Kräutertee/Wasser
- Evtl. Omega-3-Fettsäuren (700 mg EPA + 480 DHE) und Folsäure (2 mg), Vit C (500 mg) und Vit E (400 IU) über 3-4 Monate kann hilfreich sein. (Arroll et al 2014)

Reduktionsprozess

- Schlaf ab 23.00 Uhr (6-8 h Nachtschlaf stabilisieren sehr)
- Emotionale Reaktionen erwarten und abreagieren
- Engmaschige Kontakte: 1-2 mal wöchentlich bei Instabilität
- Entzugssymptome kommen schnell
- Evtl. Rückkehr zur letzten Dosis (kurz auch mehr)
- Weitere Reduktion erst nach Stabilität für ca. 4 Wochen
- Erneute Reduktionsversuche sind sinnvoll – länger warten

Syndrome bei Reduktion 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

➤ **Supersensitivitätspsychosen**

Beginn innerhalb von 6 Wochen nach Reduktion (oral)

Beginn innerhalb von 3 Monaten nach Reduktion (Depot)
signifikante Besserung nach Wochen oder Rückbildung
unter NL in Tagen bis Wochen

Publiziert für: Clozapin, Quetiapin, Olanzapin,
Phenothiazine

➤ **Erneute Psychose, nicht als Absetzeffekt**

NL minimal vs. Absetzen NL

- Bei den letzten Schritten sehr kleine Reduktionsschritte wählen.
- Flüssige Darreichungsformen sind günstig.
- Ermutigende und sichernde Kontakte mit Nahestehenden
- Was auch immer dem Körper und der Seele gut tut
- Sich Zeit geben, auch Monate ... das erhöht die Chance
- In 50-60% der Fälle ist die minimale Dosis das Ziel.
- Insbesondere bei Clozapin eher minimale Dosis finden (?)

Absetzen gegen ärztlichen Rat

Versuch einer Antwort:

- Ich würde versuchen, den Wunsch zu verstehen und ihn in einer sicheren Umgebung zu unterstützen.
- Eine Klinik oder Tagesklinik könnte ein solcher Ort sein.
- Wenn der Patient alleine absetzt, wird es für die Krankenkasse sowieso teuer.
- Ohne Unterstützung ist das Risiko sicher höher.

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

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