

Neuroleptika minimal

Warum und Wie

Volkmar Aderhold

Hamburg

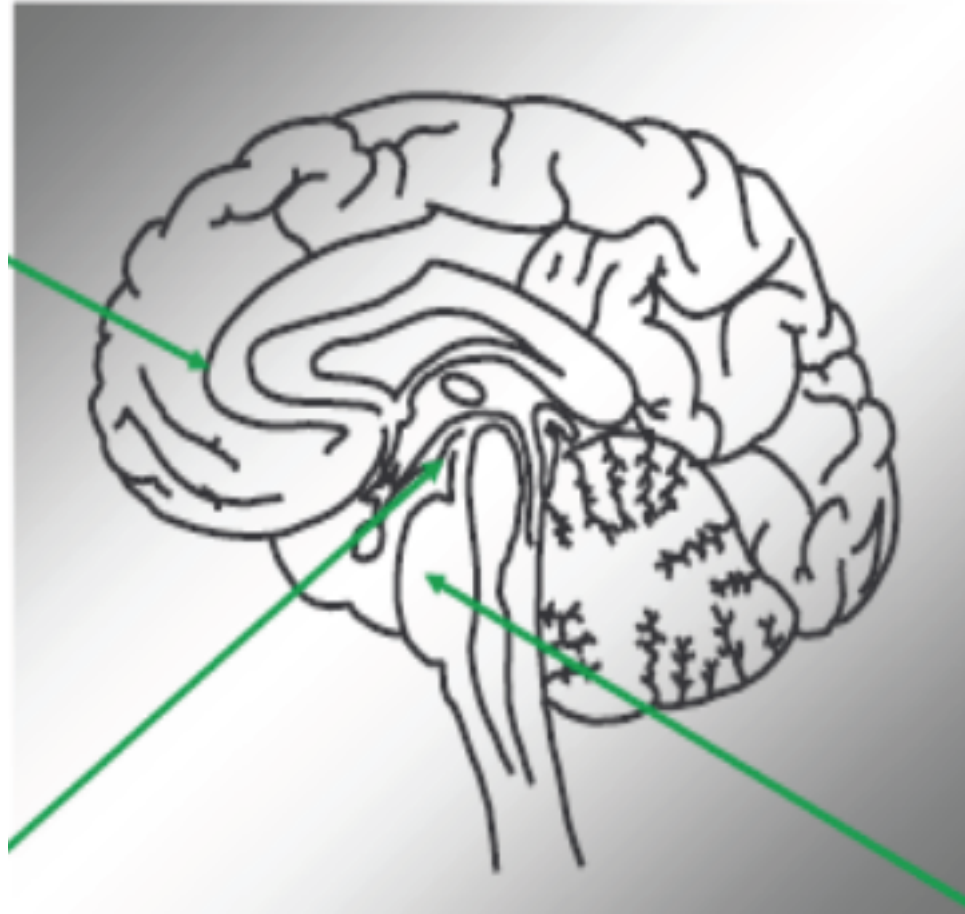
Institut für Sozialpsychiatrie
an der Universität Greifswald

Gliederung

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

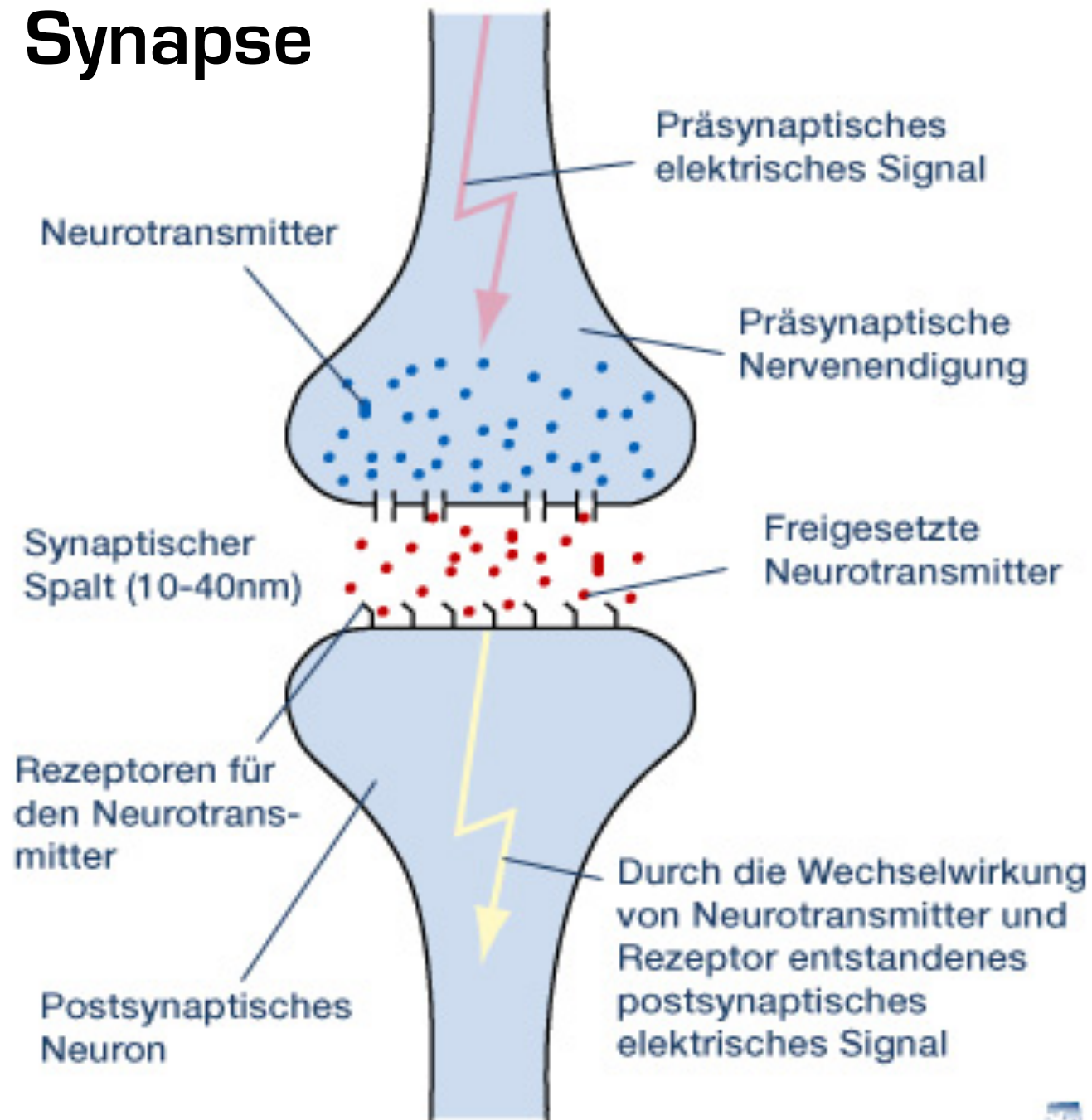
Ein Gehirn
muss sein

Frontalhirn
Kognition
Negativ-
Symptome



Streifenkern
Positiv-
Symptome

Synapse



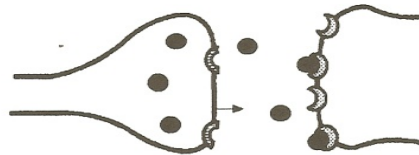
Dopamin-Synapse Streifenkern Folie 8

Wirkungsweise von Neuroleptika



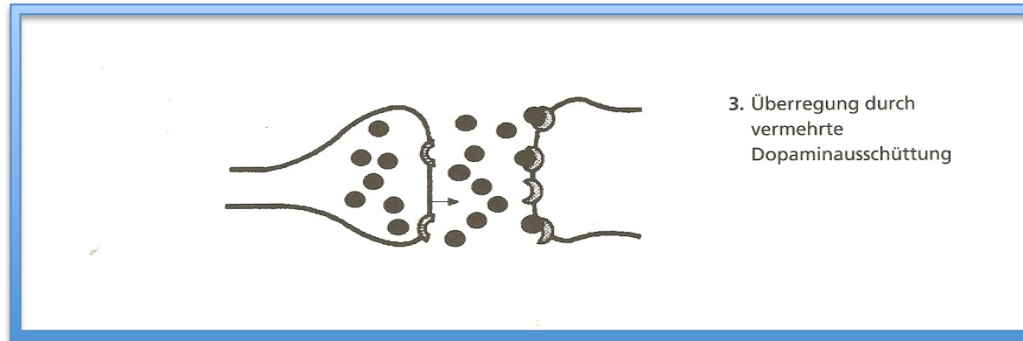
1. Netzwerk von Nervenzellen

„normal“

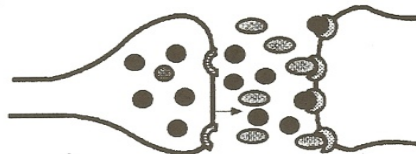


2. Normale
Dopaminfreisetzung

Akute
Psychose



3. Überregung durch
vermehrte
Dopaminausschüttung



4. Akute Neuroleptika-
wirkung mit Hemmung
der Reizübertragung

● Dopamin

● Neuroleptikum

Wienberg „Schizophrenie
zum Thema machen“
3.Auflage

Dopamin-System bei psychotischen Symptomen

- präsynaptisch erhöhte Dopamin-Ausschüttung
- im vorderen Streifenkern (1)
- gemeinsame pathophysiologische Endstrecke – nicht Ursache
- vielfältige kausale Faktoren
- „phasische Sensibilisierung“ (2)
- „Schizophrenien“ episodisch in 60 - 70% (3)
- 15% Non-Responder – andere Mechanismen?

(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 „Schizophrenie“**

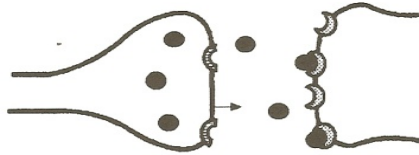
- soziale Notlagen
- Aufwachsen in Städten
- soziale Fragmentierung
- soziale Ablehnung und Niederlagen
- Bullying Schikanieren
- Diskriminierung
- Migration
- Cannabis in der Adoleszenz

Wirkungsmechanismus der Neuroleptika ^{Folie 8}

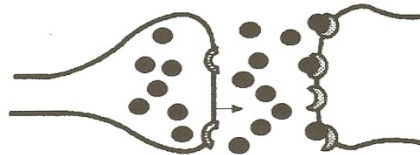
Wirkungsweise von Neuroleptika



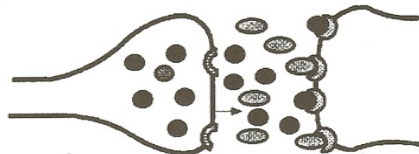
1. Netzwerk von Nervenzellen



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)
- Neuroleptika wirken **nicht kurativ** – „downstream“ (2)

(1) Guillin et al 2007

(2) Howes et al 2013

Wirkmechanismus 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.

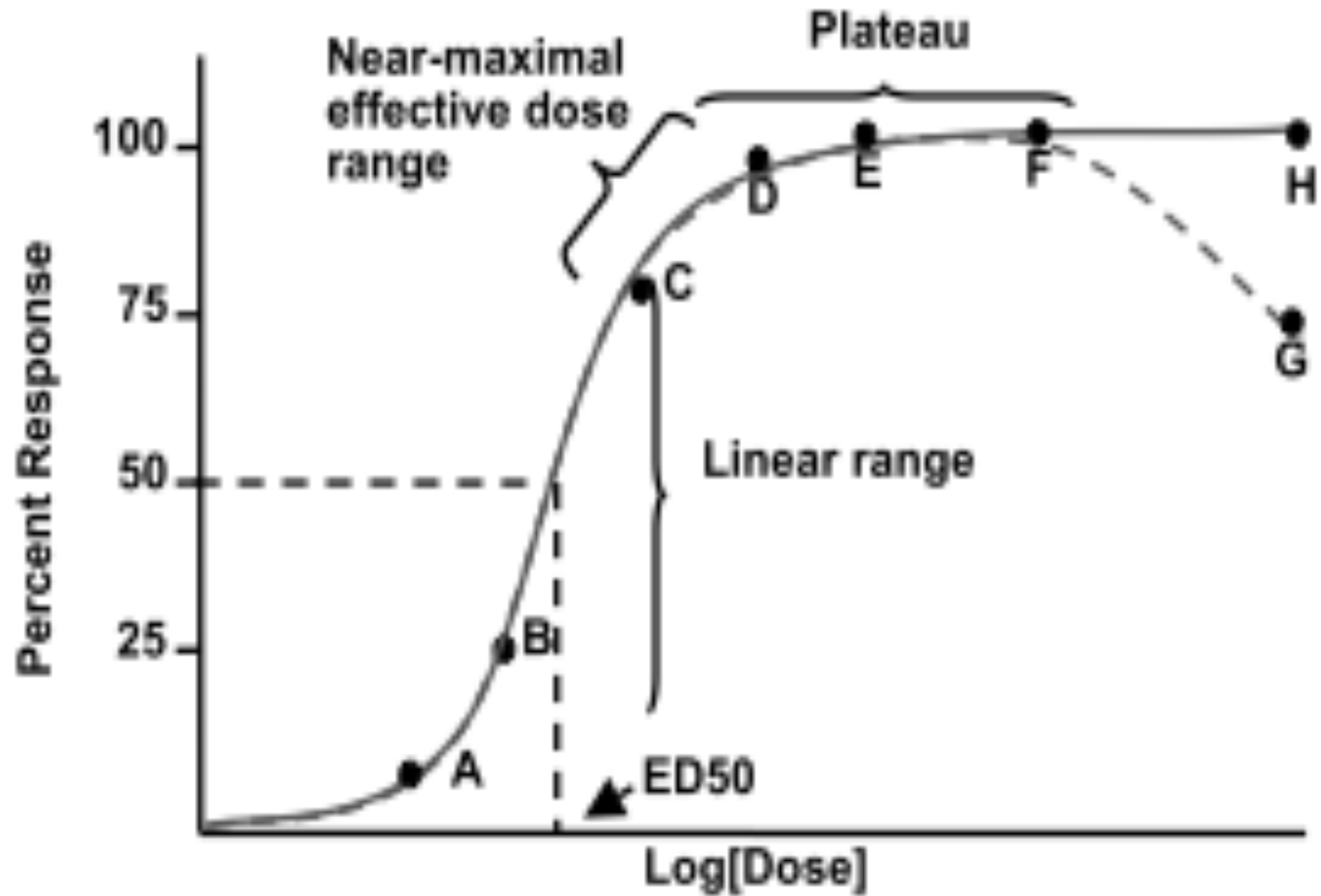
Barkus et al 2014 S. 1066

Dosis der Neuroleptika

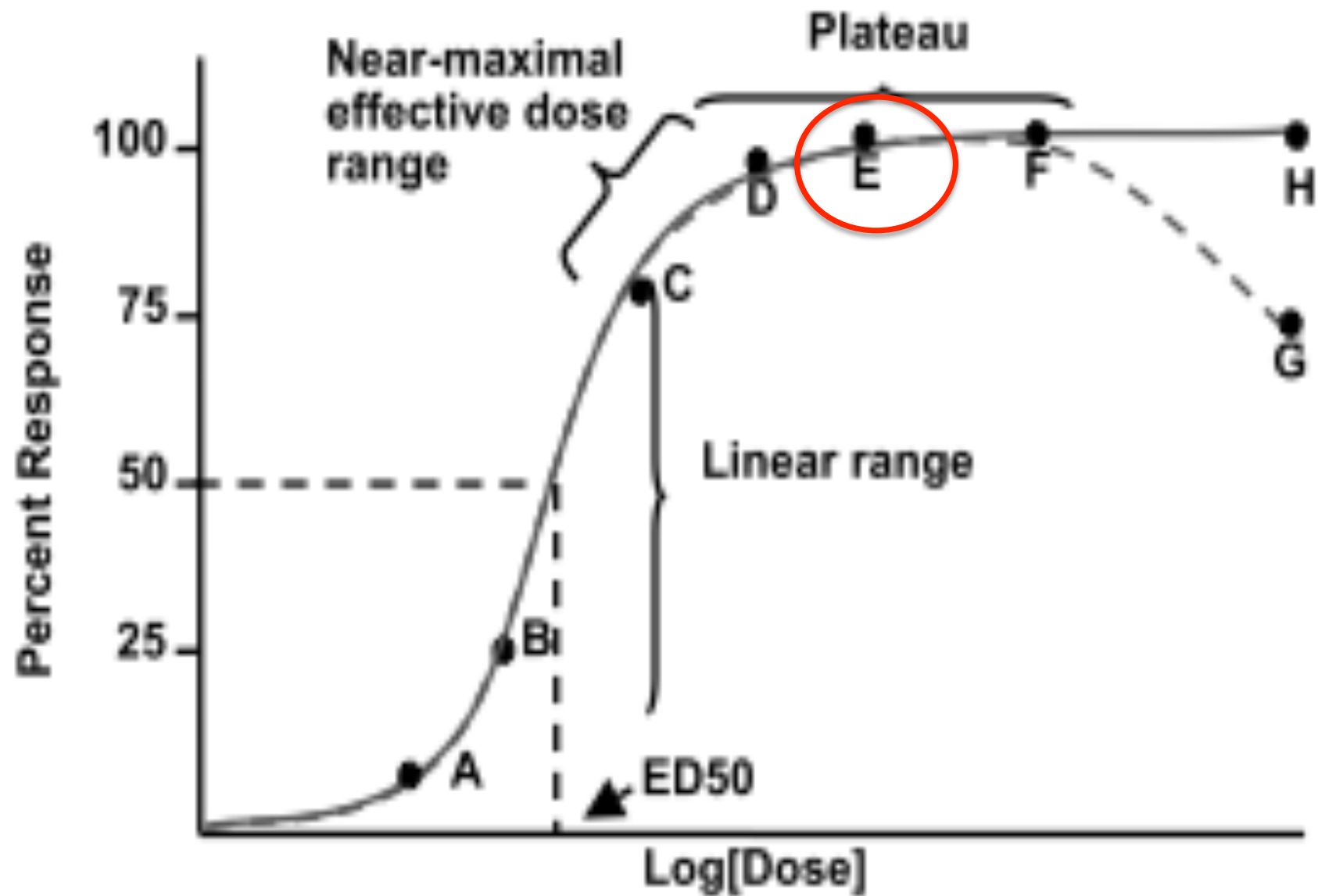
- Es besteht ein therapeutisches Fenster von **50 - 65%** D2-Blockade (1)

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

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

Dosierungen bei Schizophrenie und SUD

- **Nicht höher als bei Schizophrenie ohne SUD**

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

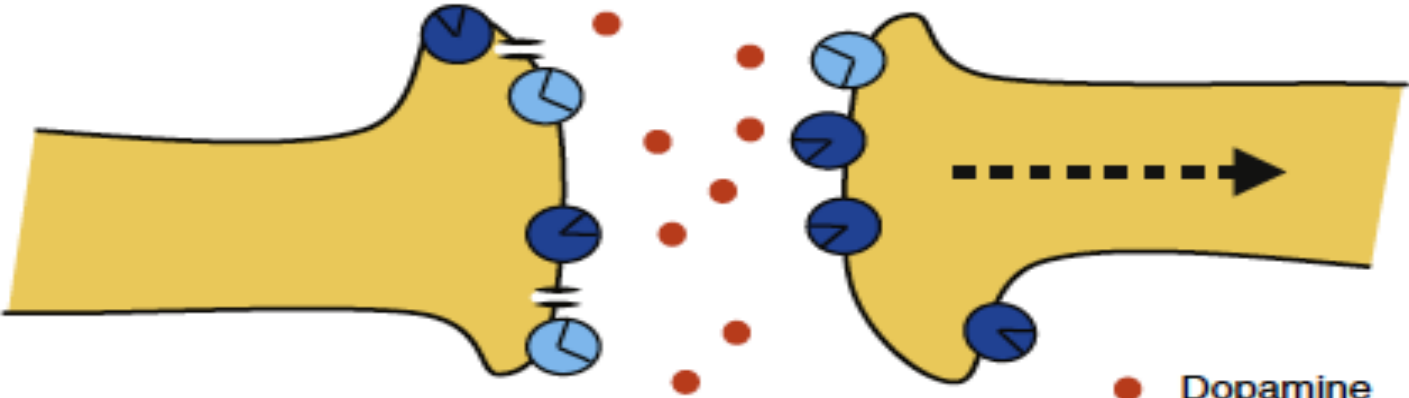
- metabolische Nebenwirkungen (1)
- Erhöhte Sterblichkeit an Gehirngefäßerkrankungen (2)
- Erhöhte Sterblichkeit an Herzkranzgefäßerkrankungen (2)
- plötzlicher Herztod (3)
- Herzinfarkt (4)
- sexuelle Nebenwirkungen (5)

(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

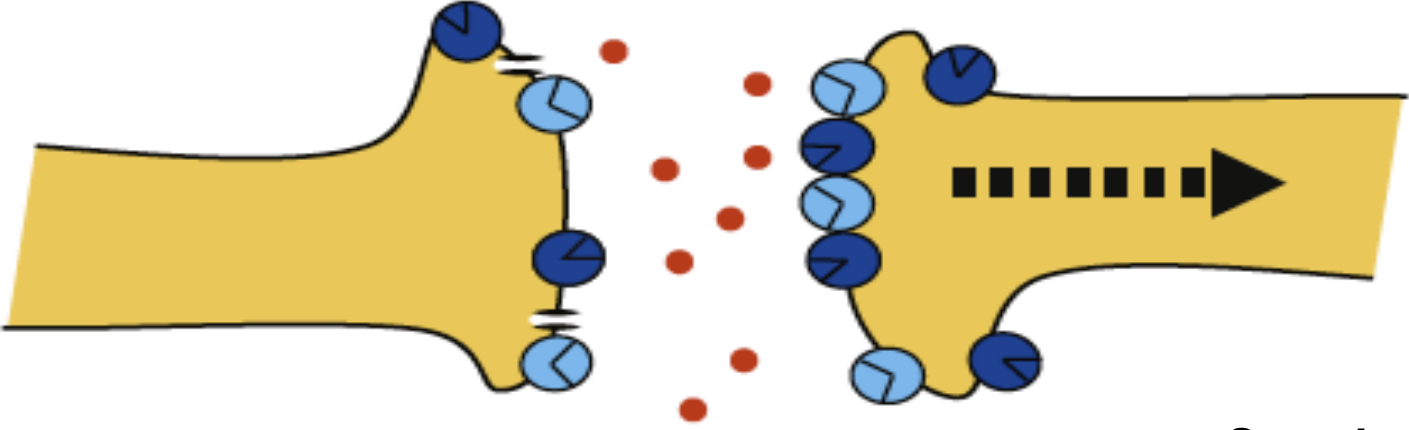
**Veränderungen
des Dopamin-Rezeptors
im Streifenkern
durch
Neuroleptika**

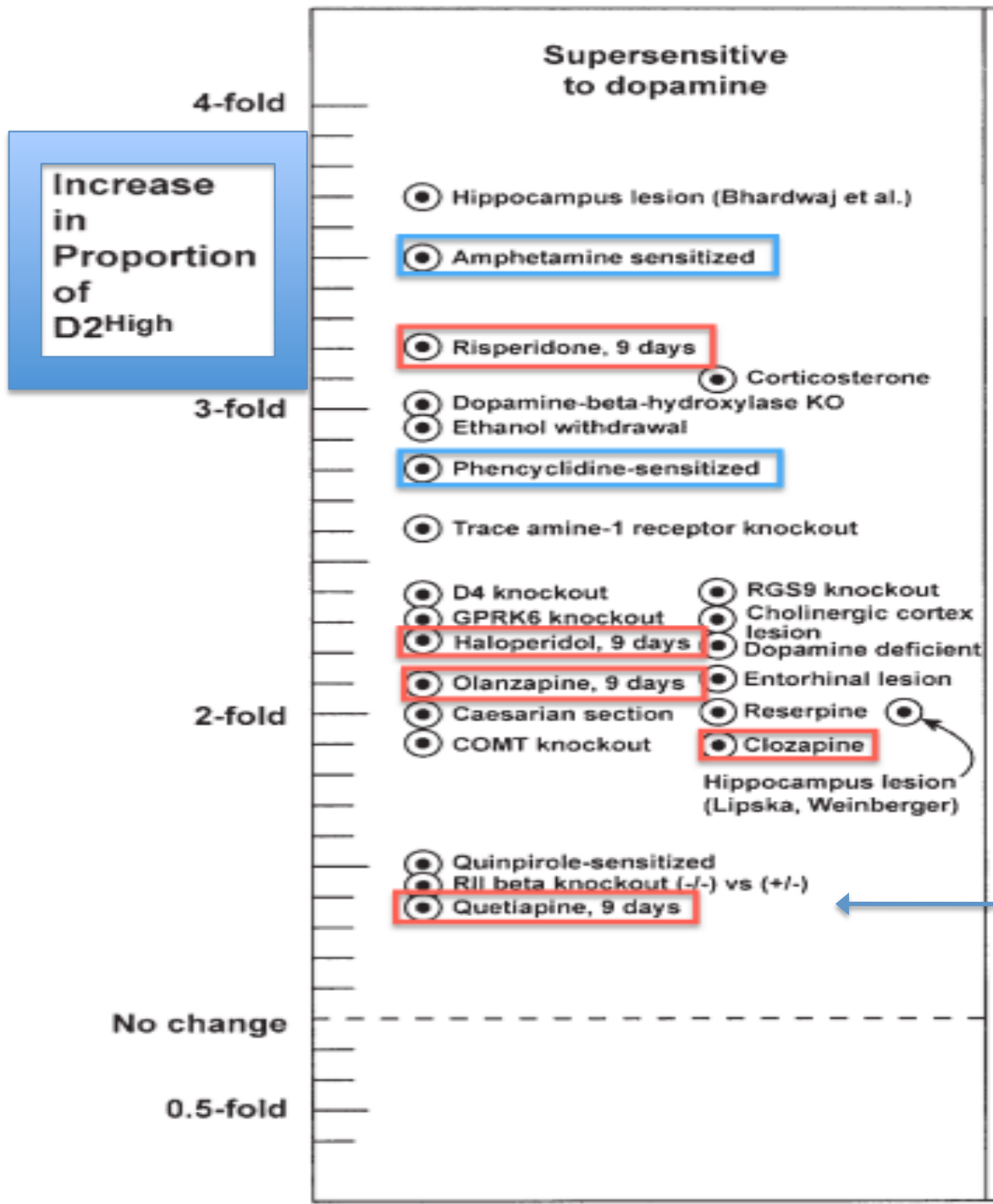
Antipsychotic-Naive Subject



- Dopamine
- D2
- D2High
- ≡ DAT

Antipsychotic-Treated Subject





Seeman et al Synapse 2006

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)

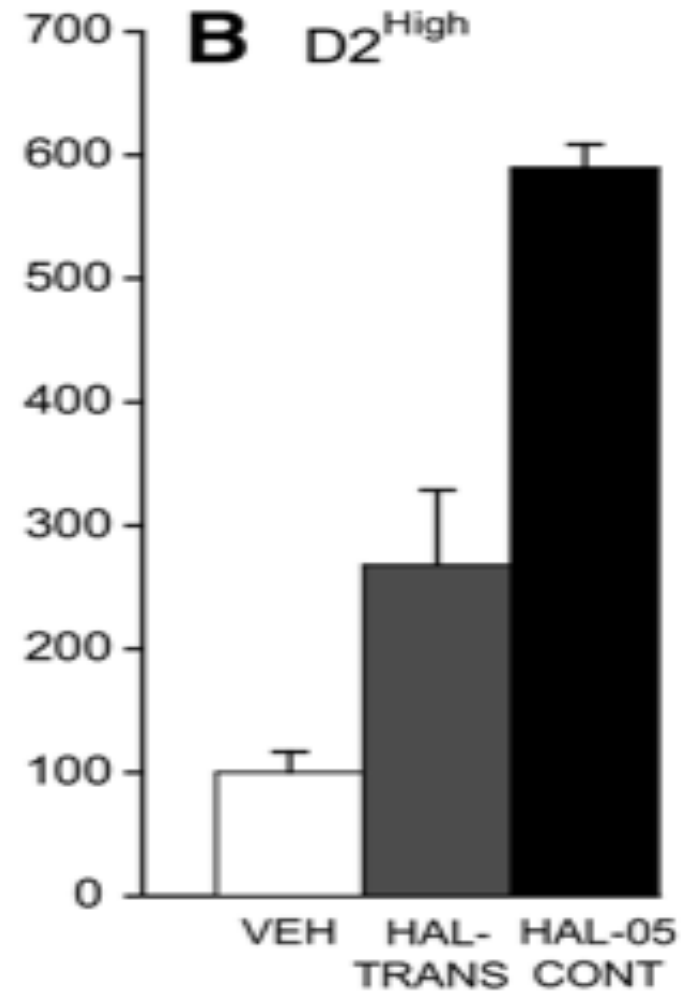
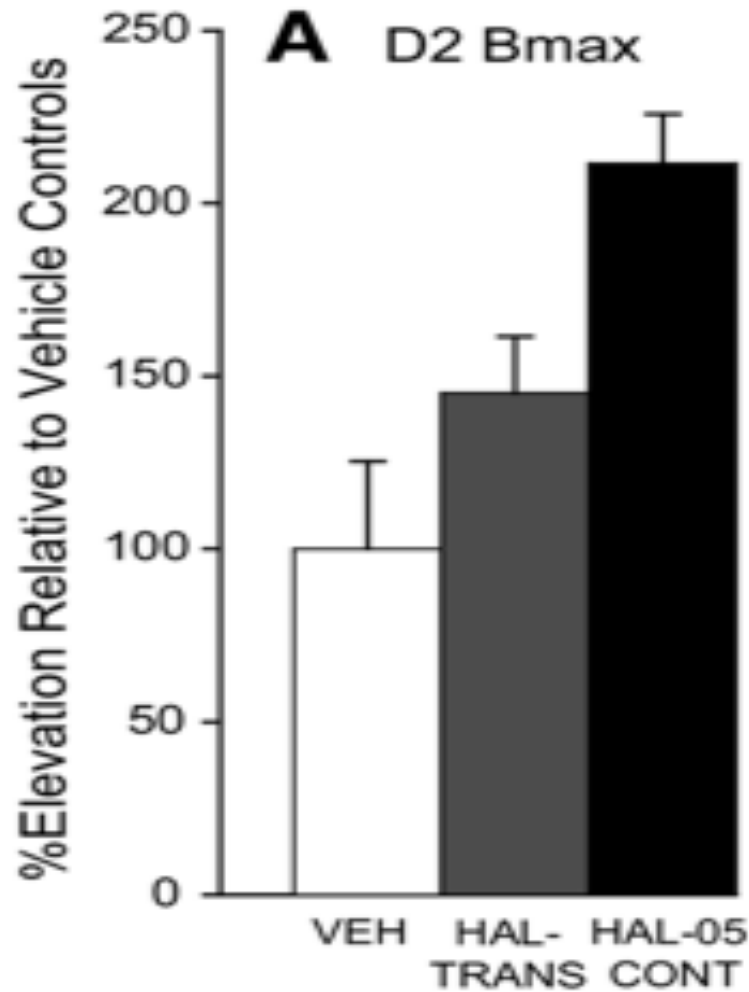
(1) Ginovart et al 2009; (2) Silvestri et al 2000; Kapur et al 2001; Tarazin et al 2001

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

Dosisabhängigkeit

Upregulation

Sensitisation



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

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, Margolese 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)
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

Folgen Upregulation/Super-Sensibilisierung

Tierexperimente zu Amphetaminen

- ➔ NL induzierte Supersensitivität führt zu einer Verstärkung des Belohnungssystems für **amphetaminartige Drogen**
 - ➔ Verstärkung des Belohnungscharakters der Drogen.
 - ➔ Verstärkung der Motivationsanreize durch drogenassoziierte Auslösereize, die Belohnung versprechen.

Hypothesen zum Zusammenhang Psychose + Sucht

(1) Selbstmedikation gegen Symptome und Nebenwirkungen

- Bei 3-18% Verminderung der Symptomatik und NW

(2) Gemeinsame überschneidende neuropathologische
Entwicklung/Substrate

- Erhöhte Vulnerabilität für Psychose und Sucht
- Inhibitorische Regulation motivationalen Prozesse ist schwach
- Motivationale Reaktion auf Drogen und assoziierte Stimuli stark

Hypothesen zum Zusammenhang Psychose + Sucht

(3) Chronische Anwendung von Antipsychotika

- DA-Rezeptor - Vermehrung
- DA Rezeptor in High state – Vermehrung
- In 38% Drogengebrauch folgt dem Beginn+Behandlung der Psychose (Hambrecht Häfner 1996)

Hypothesen zum Zusammenhang Psychose + Sucht

(4) Selbstmedikation nach Traumatisierung

Traumatisierung bei „Schizophrenie“

Metaanalyse

Bonoldi et al 2013 Psychiatr Res.

Art der Traumatisierung von 16. LJ	Anteil den Patienten mit Schizophrenie-Diagnose
Sexueller Missbrauch	26 % insgesamt, bei Frauen mehr 41 % bei zusätzl. Substanzmissbrauch
Inzest	vermutlich 5-10%
Physischer Missbrauch	39 % insgesamt - keine Geschlechtunterschiede ca. 70% bei zusätzl. Substanzmissbrauch

In geschlossenen Settings weit mehr (Selektion): ca. 90%

**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% (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

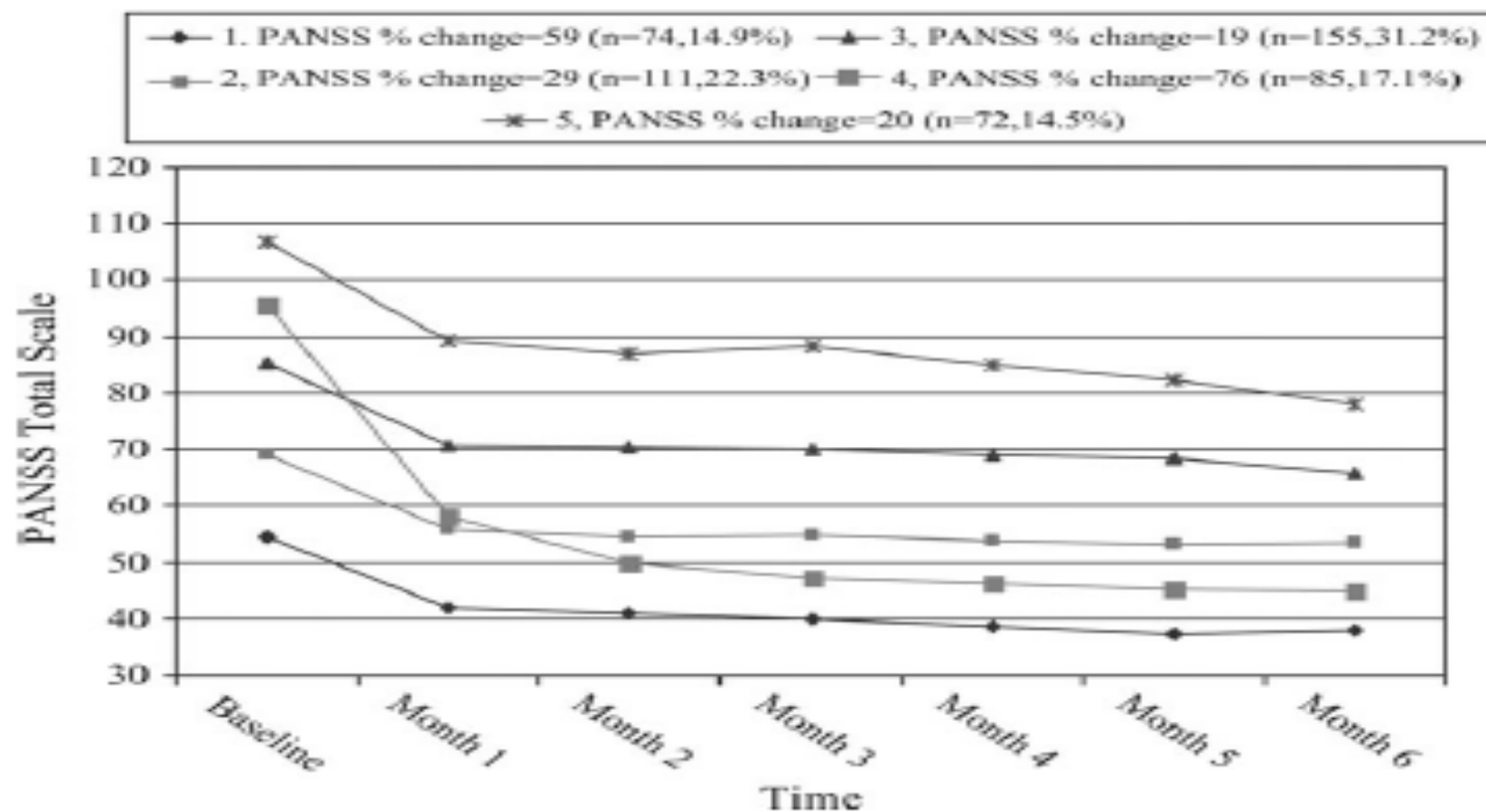


Fig. 1. Symptom Severity Trajectories at 4 wk and 6 mo.

The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia

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

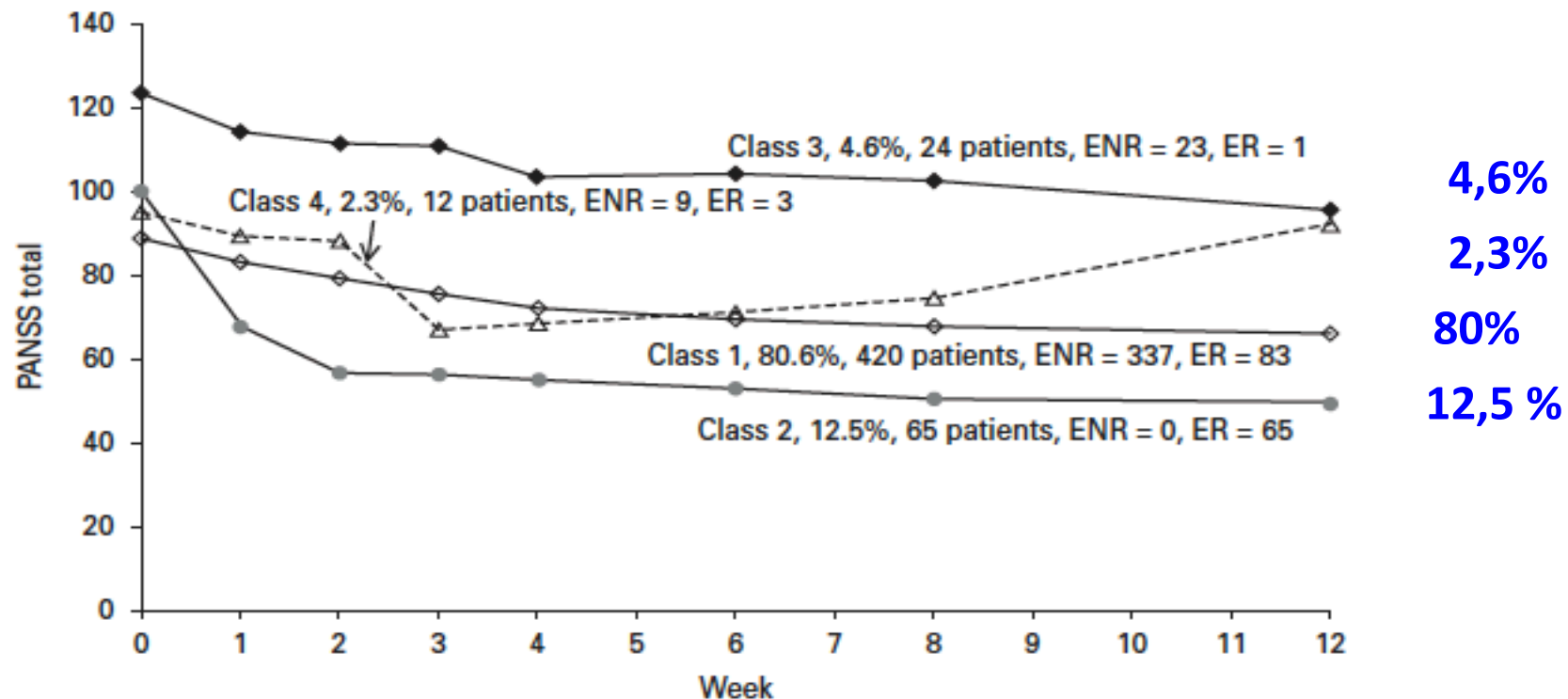


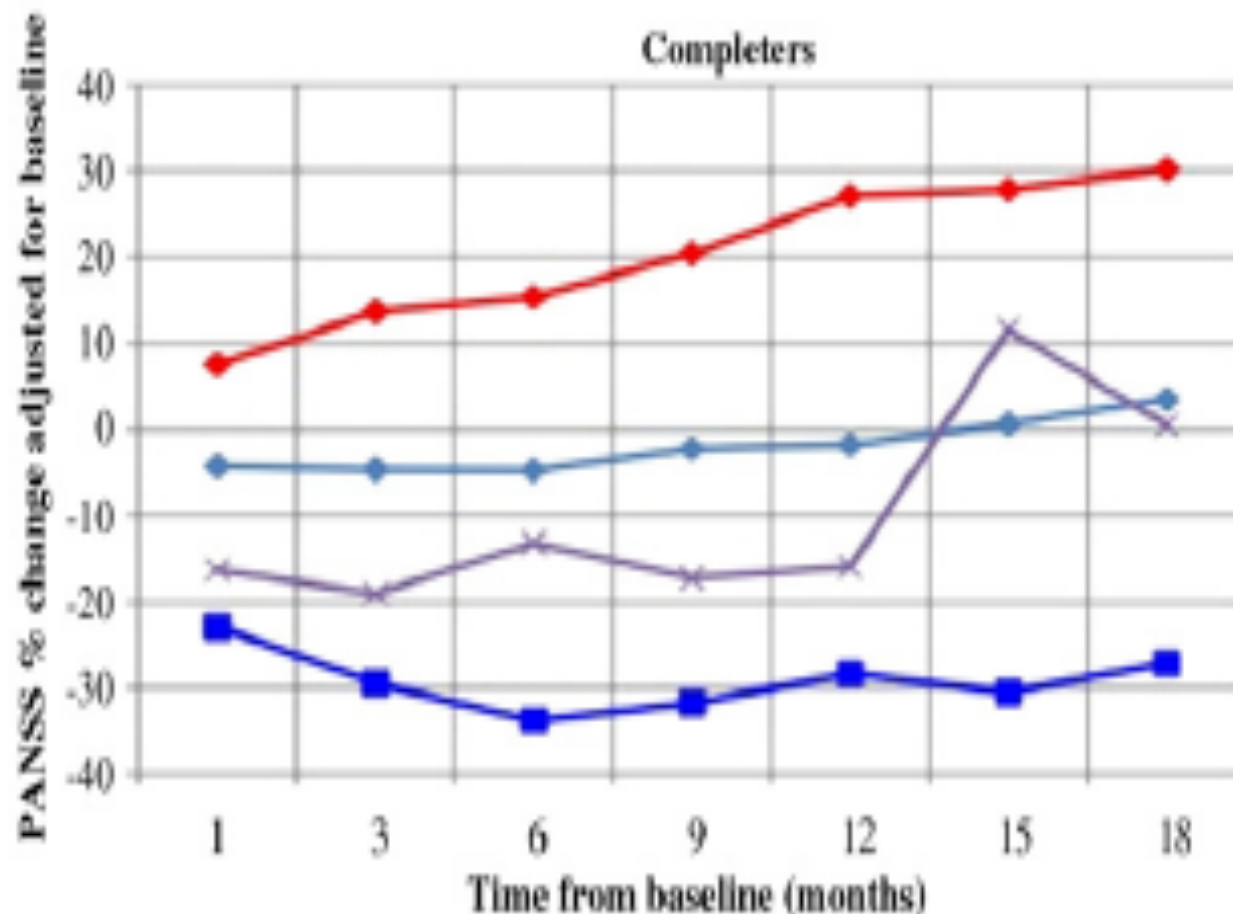
Fig. 1. Growth mixture modeling (GMM) analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score reveals four distinct latent classes of treatment response. ER, early responders ($\geq 20\%$ improvement in PANSS total at week 2); ENR, early non-responders.

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



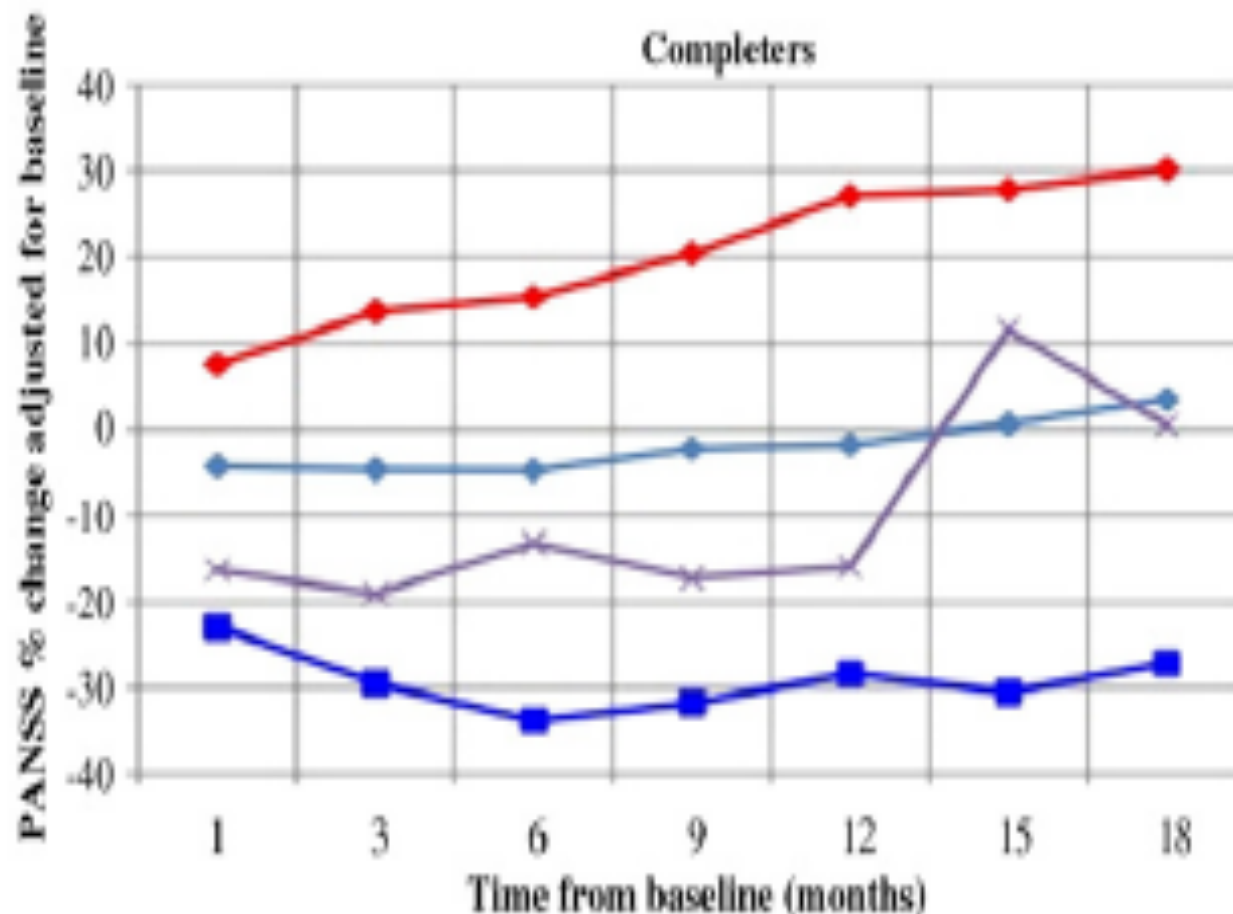
Responder:
nur **Olanzapin**
und **Perphenazin**

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 „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 improvers (n=74, 23.7%)

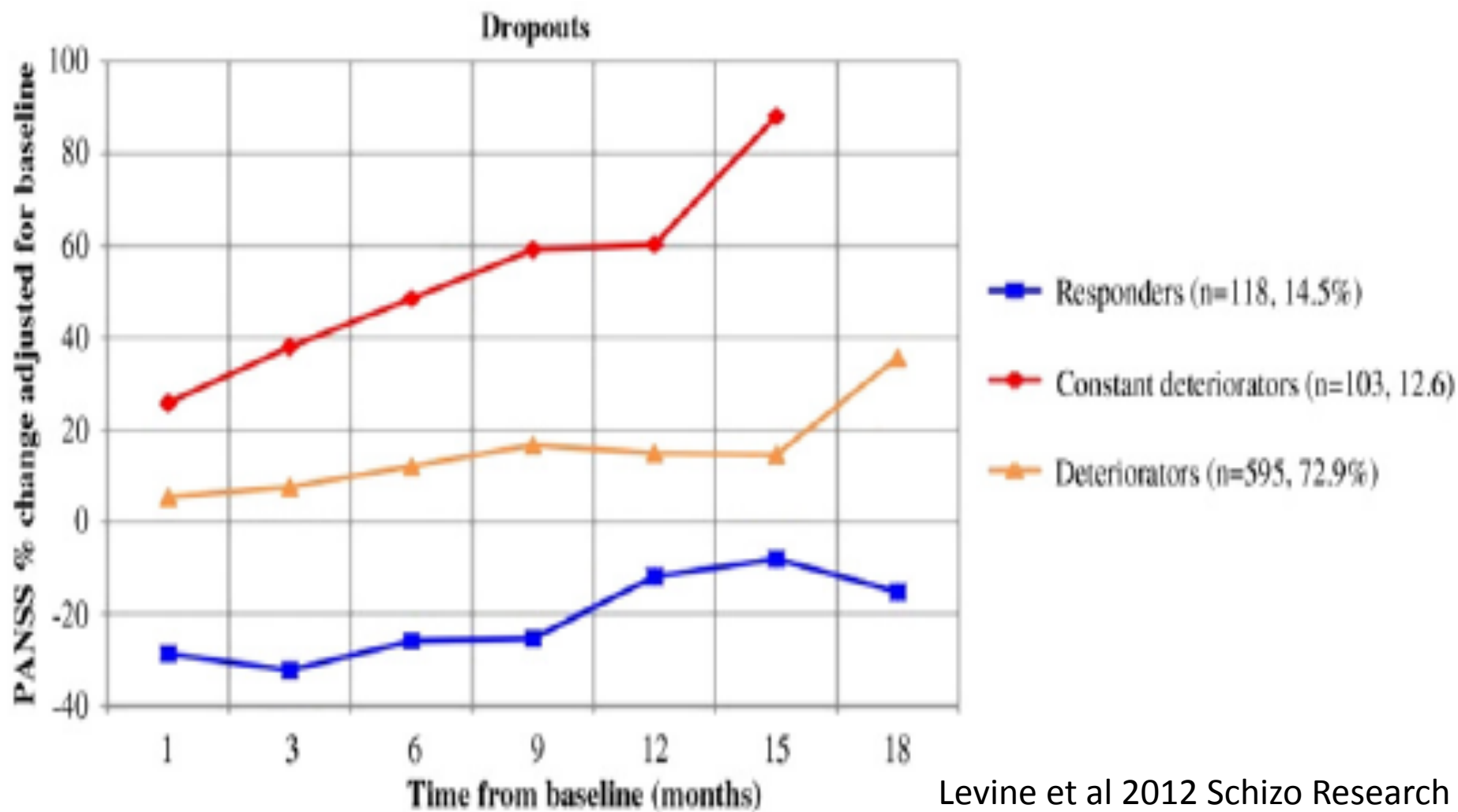
Responder:
nur **Olanzapin**
und **Perphenazin**

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

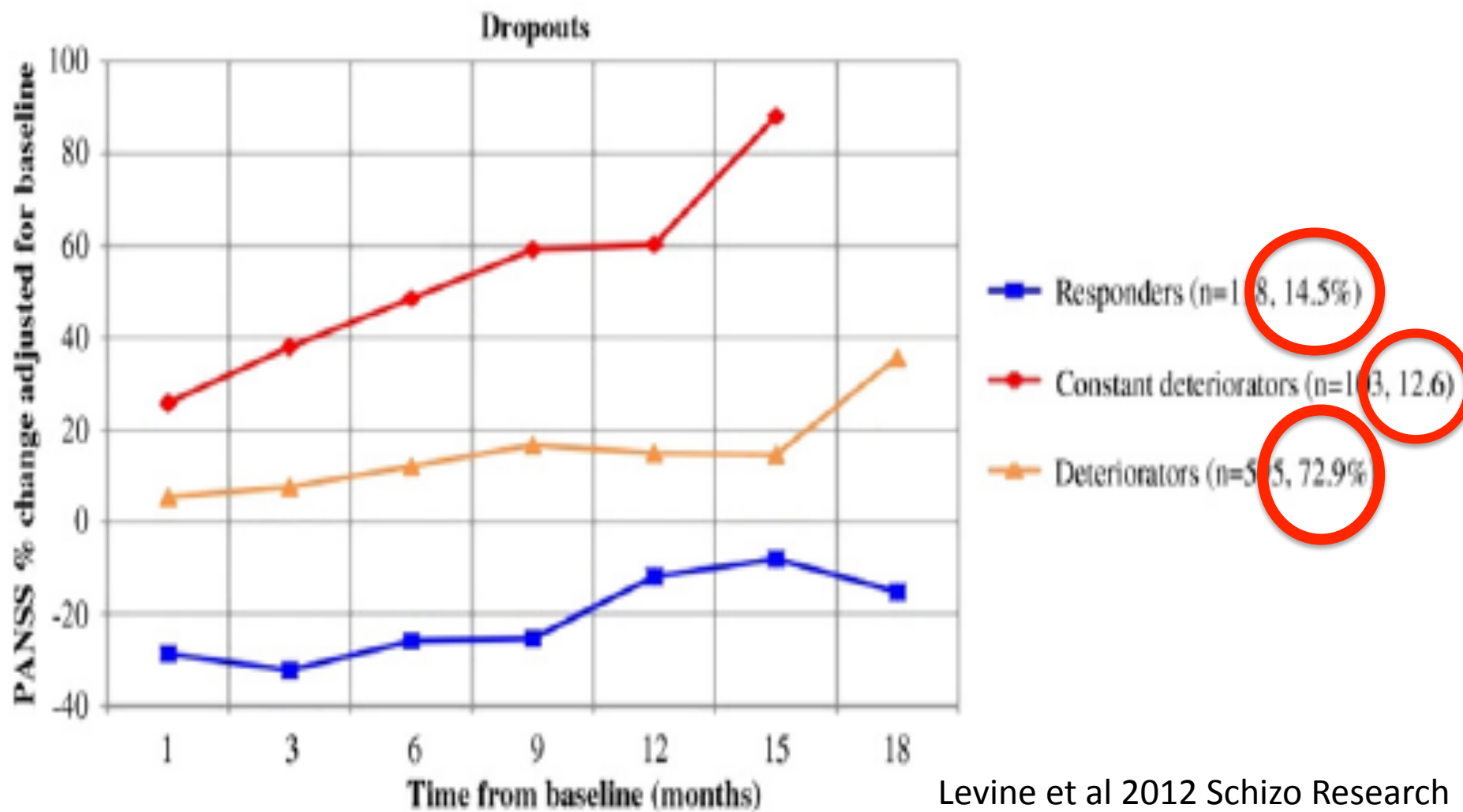
N = 817



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.

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

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.

Anzahl der erforderlichen Behandlungen bei Berücksichtigung der individuellen 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

Unterschiede in der Wirksamkeit

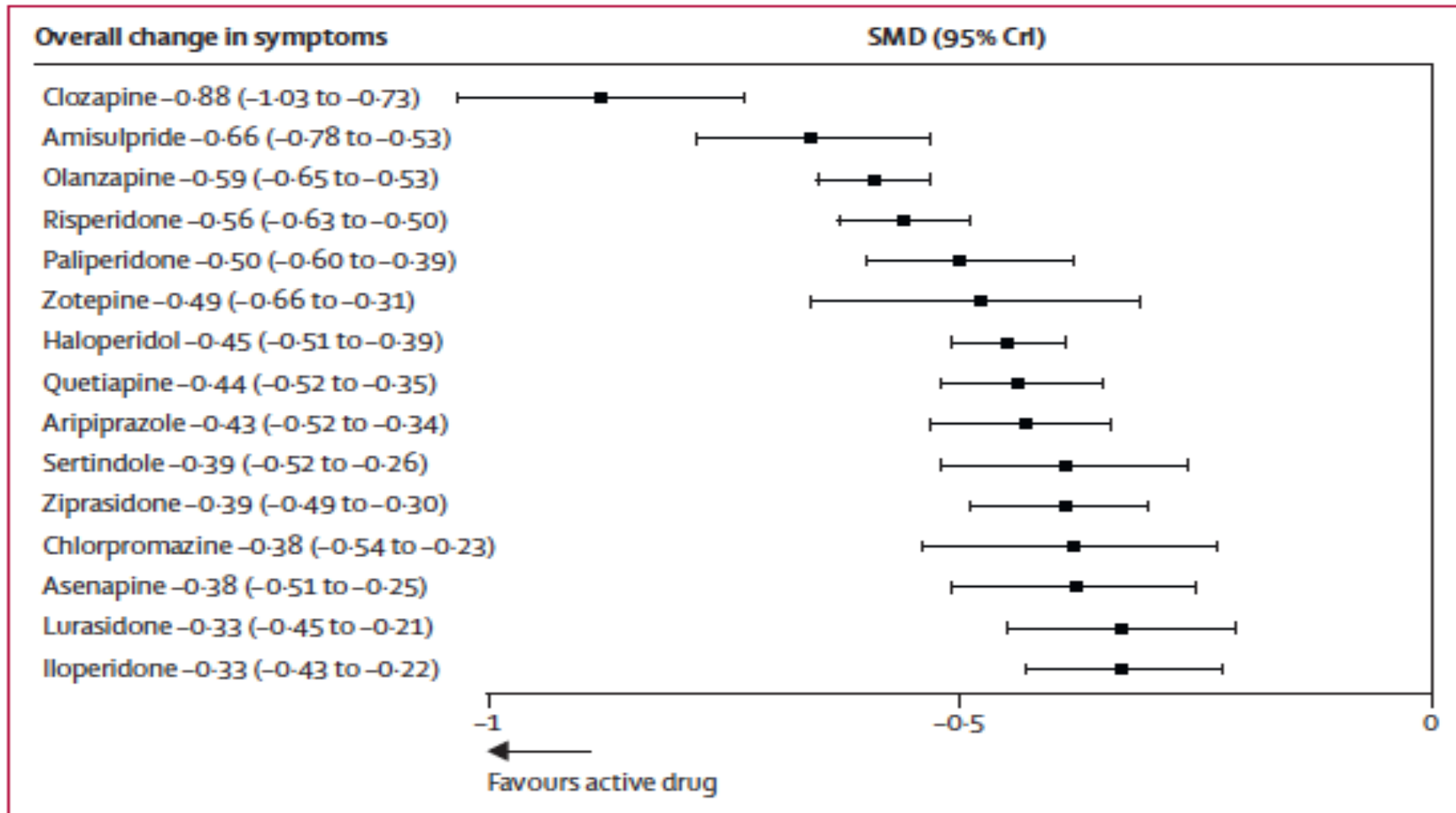


Figure 3: Forest plot for efficacy of antipsychotics drugs compared with placebo

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

Risperidone versus placebo for schizophrenia (Review)

Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

2010

Authors' conclusions

Risperidone appears to have a marginal benefit in terms of clinical improvement compared with placebo in the first few weeks of treatment but data are limited, poorly reported and probably biased in favour of risperidone. The margin of improvement chosen by the researchers as their outcome may not be clinically meaningful. Even after so much use of this drug, we feel that further independent trials can be justified.

This review supports the notion that risperidone is more effective than placebo for people with schizophrenia in terms of marginal improvements in symptoms, and in terms of adhering to the medication for longer. It is, however, associated with movement adverse effects, increased prolactin level, and the outcome of marginal improvement is difficult to interpret as being clinically relevant. We know that increased prolactin can cause sexual side effects which has not been reported in the included trials. There is also the worry that these studies are, at the very least, moderately prone to bias favouring risperidone. Better conduct and reporting of trials could greatly have increased our confidence in the results.

Übersetzung

- Risperidon scheint in Bezug auf die klinische Verbesserung im Vergleich zu Placebo in den ersten Wochen der Behandlung einen geringeren Nutzen zu haben, aber die Daten sind begrenzt, schlecht gemeldet und wahrscheinlich zugunsten von Risperidon voreingenommen. Es kann sein, dass der Grad der Verbesserung, der von den Forschern als Ergebnis gewählt wurde, klinisch nicht bedeutungsvoll ist. Selbst nach so viel Gebrauch des Medikamentes, glauben wir, dass weitere unabhängige Versuche gerechtfertigt werden können.

SGA

„Antipsychotika“ der 2. Generation = „Atypika“

FGA

„Antipsychotika“ der 1. Generation

Vergleich SGA und FGA

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

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

„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 !!

Neuroleptika bei Komorbidität SUD

Craving Alkohol, THC ↓

- Olanzapin = Risperdal
- Ziprasidon = Clozapin
- Risperdal Depot
- Quetiapine?

Craving Alkohol ↓

- Acamprosat?
- Naltrexon??

Craving Kokain

- TCA (Desipamin)

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

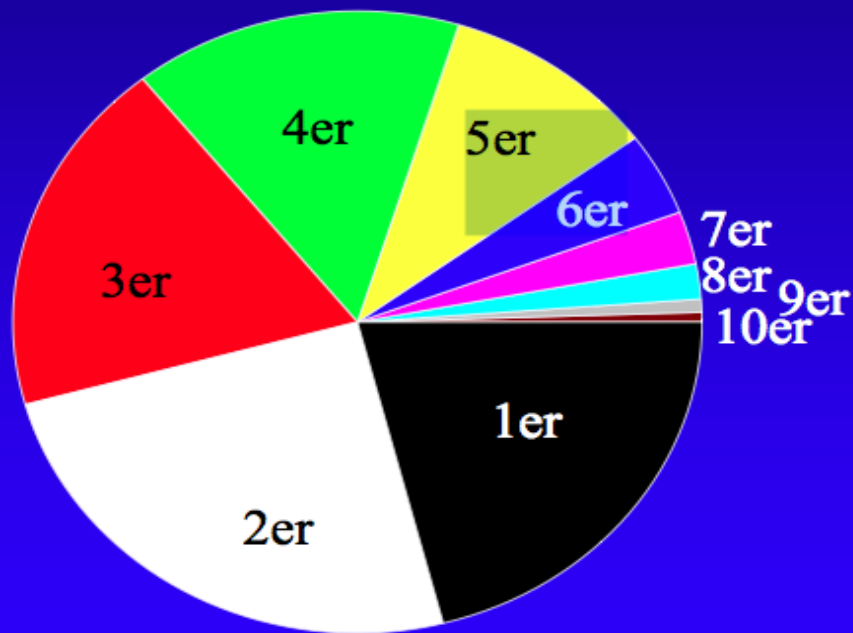
- 10-fach unterschiedliche individuelle Dosis
- Abnahme der erforderlichen Dosis mit dem Älterwerden.

Mythos Polypharmazie

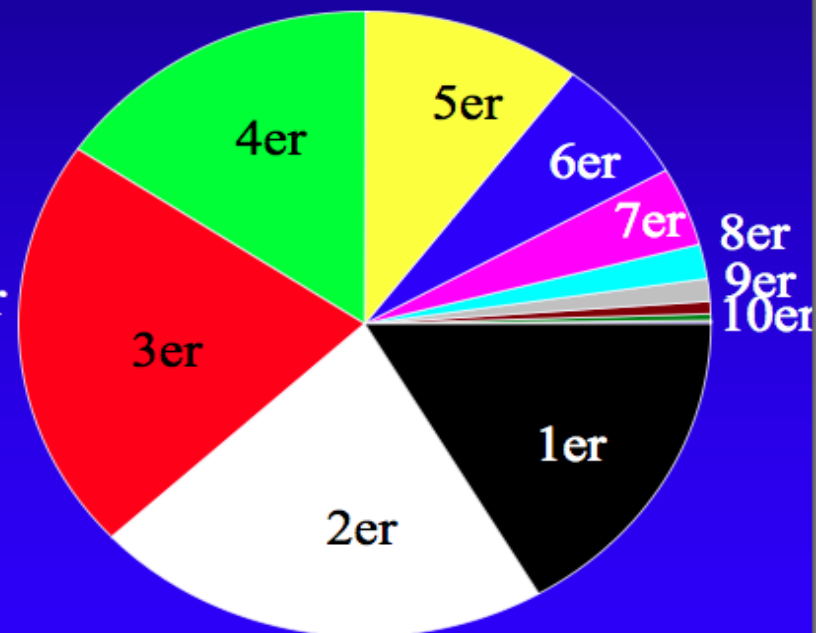
Polypharmazie

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 Neuroleptika

Clozapin und weiteres Neuroleptikum

Geringfügig besser nur:

+ Sulpirid

+ Amisulprid (600 mg)

+ Aripiprazol → Gewicht ↓

schwache Evidenz: + 18%

Kombinationsbehandlungen

Nur bei kleiner Minderheit wirksam

Ausgangssituation genau erfassen

≤ 3 Monate abwarten

Dann über Fortsetzung entscheiden

Kontrollparameter überwachen

Hat es zu Verbesserungen geführt ?

Neurokognition Verschlechterung ?

Vor- und Nachteile genau abwägen

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

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).

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

**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 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 Kräutermedizin
- 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

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

➤ **Rebound Psychosen**

Beginn innerhalb von Tagen

signifikante Besserung nach 2-3 Wochen oder
Rückbildung unter NL

Publiziert für: Clozapin, Quetiapin, Olanzapin,
Phenothiazine

➤ **Absetzpsychosen**

Stabilisierung durch Remedikation in 3 Tg – 3 Wo

➤ **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 (?)

Kontinuum der Medikationsstrategien

- (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

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.



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



**Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit**

Folien + Text
über