

# Neuroleptika und Abhängigkeit

Volkmar Aderhold

Hamburg

Institut für Sozialpsychiatrie  
an der Universität Greifswald

# Heterogenität

Menschen mit Psychosen sind sehr verschieden.

Sie kommen aus unterschiedlichen Familien

Sie haben unterschiedliche Persönlichkeiten

Sie haben Traumatisierungen in 50-70%

Sie leben in unterschiedlichen sozialen Kontexten.

Die Inhalte ihrer Psychosen sind sehr verschieden.

Die Risiken ihrer Psychosen sind sehr verschieden.

Sie verarbeiten ihre Psychosen unterschiedlich.

Das Ausmaß von Stabilität und Vulnerabilität ist unterschiedlich.

# Heterogenität

70% der Menschen mit Schizophrenie-Diagnose haben psychotische Episoden.

Akute Psychosen können auch „spontan“ abklingen.

Die Häufigkeit über die Lebenszeit ist unterschiedlich.

# Neuroleptika bei Psychosen

Alle Patienten werden akut mit Neuroleptika behandelt, aber nicht bei allen ist das sinnvoll.

40 % benötigen keine NL

40% profitieren von NL

15-20% sprechen nicht auf NL an

Die meisten Patienten bekommen zu hohe Dosierungen

# Dopamin bei Psychosen

Befunde zum Dopamin-System sind eher „*subtil*“

in akuten Episoden:

an D2 Rezeptoren „phasische Sensibilisierung“

präsynaptisch

bei chronisch produktiven Psychosen:

dauerhaft erhöhte DA-Ausschüttung

# Neuroleptika und Dopamin

Zentraler Wirkmechanismus aller Neuroleptika:

dauerhafte *postsynaptische* D2 Rezeptorblockade

# NL und D2-Rezeptoren

- schnelle **Upregulation** der D2-Rezeptoren um 30 – 40 % - dosisabhängig
  - > Ansteigende Dosierungen im Laufe der Behandlung – *partielle Neuroleptikatoleranz*
  - > kurzfristige Reboundphänomene nach Absetzen
  - > 3-6 fach höhere Rückfälle nach abruptem Absetzen

# D2 Upregulation

- > verstärkte positiv- und Negativ-Symptomatik nachfolgender Psychosen nach Absetzen
- > Durchbruchpsychosen unter Neuroleptika

# Neuroleptikabedingte Negativ-Symptomatik

## 3 Aspekte der Negativ-Symptomatik

- Primäre Negativ-Symptomatik
  - Abnahme von Affekt, Sprache, Interaktion, Lust, Motivation
- Sekundäre Negativ-Symptomatik
  - infolge akuter Psychose, Depressivität, sozialer Isolation
  - Chronifizierung
- Neuroleptikainduziertes Defizit-Syndrom (NIDS)
- Diese sind nur schwer und unscharf voneinander zu unterscheiden.

# NL und Negativ-Symptomatik

- Negativ-Symptome entstehen auch durch zu hohe Dosierungen in der Akutbehandlung und Dauerbehandlung und werden dann oft für störungsbedingte Negativ-Symptome gehalten.
- Geringst mögliche Dosierungen akut und kontinuierlich verhindern Negativ-Symptome am wirksamsten.

# NL und Negativ-Symptomatik

## Folgen des NL-bedingten Defizit-Syndroms

- Akinese, Parkinsonoid, akinetische Depression, Sedierung, Energieverlust, Affektverflachung, verändertes Denken, Konzentrationsminderung
- emotionale Indifferenz.
- herabgesetztes Erleben von Bedeutungen
- vermindertes Lernpotential
- Hindernis bei der Recovery - Gesundung

# NL und Negativ-Symptomatik

- Positive geringe Effekte in Studien nur unter **Niedrigdosierung** und **Monotherapie** von Olanzapin mit 5 mg  
Amisulprid mit 50 - 100mg
- Negativ-Symptome bei mehr als 5 mg Olanzapin oder 100 mg Amisulprid oder unter anderem NL sind zum Teil oder vollständig durch die Neuroleptika bedingt.

# Mortalität durch Neuroleptika

- prospektive Studie über 17 Jahre (typische NL)
- 99 Patienten - 37 Verstorbene

Anzahl NL	relatives Mortalitätsrisiko		Konfidenzintervall
	kontrollierte Faktoren		
	Alter Geschlecht	Rauchen Alkohol Gewicht Bewegung Lipide Blutdruck	
0	1,29		<b>95% CI 0,53 - 3,11</b>
1	2,95	2,5	95% CI 1,64 - 5,38
2	3,21	5,0	95% CI 1,93 - 5,95
3 und mehr	6,83	7,5	95% CI 3,40 -13,71

# Mortalität durch Neuroleptika

## Kardiale Ursache

Torsades de Pointes – Rhythmusstörung

QT-Zeit Verlängerung im EKG: unter 500 msec

### ■ Einflussfaktoren:

- Dosishöhe

- Kombinationen von NL u.a. Medikamenten:

Neuroleptika - Antidepressiva - Lithium

Antibiotika – Antiarrhythmika - Antihistaminika

### ■ aktuelle Zunahme von Kombinationstherapien

# Mortalität und Neuroleptika

## Metabolische Ursachen

- 41% - 47% der Patienten unter Atypika haben ein Metabolisches Syndrom
  - HDL-Erniedrigung
  - Hypertonus
  - Triglyceriderhöhung
  - abdominelle Gewichtszunahme
  - erhöhter Nüchtern-Blutzucker
  - Diabetes
- Beitrag der Atypika zum MS ist nicht sicher einschätzbar

# Metabolisches Syndrom (MS)

- Einflussfaktoren bei den NL
  - Substanz
  - Dosishöhe
  - Anzahl der Neuroleptika

# Metabolisches Syndrom (MS)

## ■ Folgen des metabolischen Syndroms:

**Verdopplung** des 10-Jahres Risikos für koronare Herzerkrankungen: Angina pectoris, Herzinfarkt, plötzlicher Herztod

Weitere Folgeerkrankungen:

- andere Gefäßerkrankungen
- Diabetes
- Altersdemenzen
- mehr Rhythmusstörungen am Herzen

# Metabolisches Syndrom (MS)

- **Männer** haben ein größeres Risiko (risk ratio **3.56**) für koronare Herzerkrankungen bei Vorliegen eines MS als Frauen
- Vermehrung des Risikos zusätzlich durch **Rauchen** (risk ratio + 1,7)

# Therapeutische Konsequenzen

Eine verlässliche, vertrauensvoll und ermutigend begleitende therapeutische Beziehung über viele Jahre

Wiederholte Versuche sind sinnvoll und oft notwendig.

# Kontrolle somatischer Nebenwirkungen

- Körpergewicht – BMI – Hüftumfang
- Blutdruck
- Lipidprofil HDL – LDL
- Blutzucker
- Blutbild
- Kreatinin – Leberenzyme
- Prolactin
- Augen (Katarakt)

**Tabelle 4.4 a.** Metabolische Untersuchungen unter Antipsychotikatherapie

Bestimmungen	Beginn	erste 4 Wochen	erste 3 Monate	alle 3 Monate	jährlich
■ Körpergewicht (BMI)	×	×	×	×	
■ Hüftumfang	×	×	×	×	
■ Blutdruck	×	×	×	×	
■ Nüchternserumglukose	×	×	×		×
■ Nüchternblutfette	×	×	×		×

(in Anlehnung an: Consensus Statement der American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity 2004)

**Tabelle 4.4 b.** Weitere Kontrolluntersuchungen unter Antipsychotikatherapie

Bestimmungen	Beginn	erste 4 Wochen	erste 3 Monate	alle 3 Monate	halbjährlich
■ Blutbild <sup>a</sup>	×	×	×	×	
■ Kreatinin	×	×	×		×
■ Leberenzyme	×	×	×	×	
■ Blutdruck/Puls	×	×	×	×	×
■ EKG <sup>b</sup>	×	×			×
■ EEG (nur bei Clozapin/ Zotepin)	×		×		×

<sup>a</sup> unter Clozapin in den ersten 18 Wochen wöchentlich, danach monatlich, bei Thioridazin und trizyklischen Antipsychotika ebenfalls häufiger empfohlen

<sup>b</sup> unter Clozapin, Thioridazin, Pimozid, Perazin sowie Ziprasidon häufiger empfohlen

# Metabolisches Syndrom

## Direkte therapeutische Konsequenzen

- allgemein:

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

- Bei besonderen Risiken wie Diabetes und peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen:

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

# Minimierung von Neuroleptika-Kombinationen

- Kombinationen vermehren die Nebenwirkungen
- Kombinationen erhöhen die Mortalität
- So gut wie keine Wirksamkeitsstudien
  
- Bei partieller Non-Response ist in Studien allein für Clozapin eine bessere Wirksamkeit nachgewiesen.

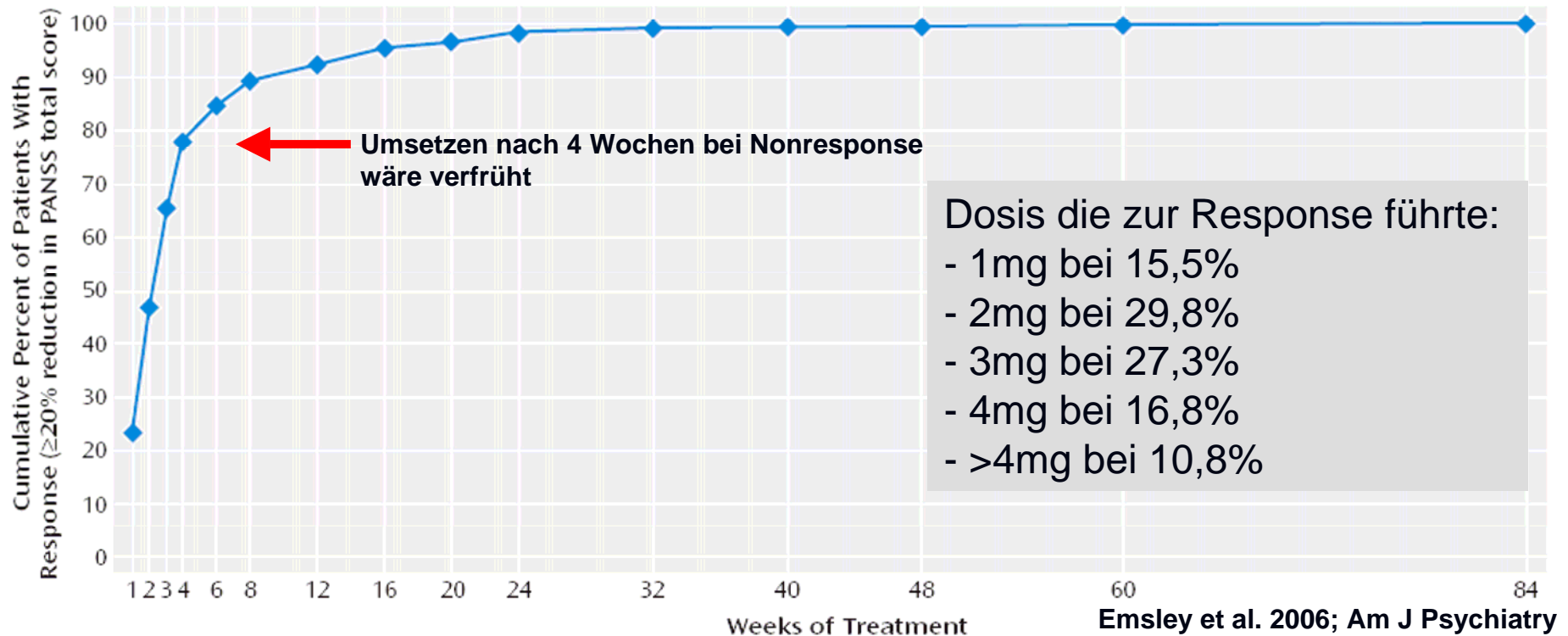
# Niedrigdosierung

- Durchschnittliche Akutdosis besteht aus 2 - 6 mg Haldoläquivalenten.
- Die niedrigst mögliche Dosis ist therapeutisch richtig.
- Akutdosis bei Ersterkrankten ist um die Hälfte niedriger: 1-2 mg Haldol-Äquivalent/Tag

# 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



## Ungünstige Prädiktoren:

- frühere NL-Exposition;
- längere Episodendauer (nur für naive berechnet)

Ohne Einfluß: Alter, Geschlecht, Studienmedikation

Nonresponder in Woche eins respondieren zu 40% in Woche 4 (aber: Correll et al. 2003)

- Verzögerter Eintritt der neuroleptischen Wirkung:  
10 Tage – 8 Wochen (12 %)
- CYP 450 Polymorphismen:  
20 % slow oder very slow metabolizer  
2-3% ultra rapid metabolizer  
Kosten 1 x 730-950 € für das gesamte Leben

# Reduktion + Absetzen

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

# Reduktion + Absetzen

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

# Behandlung von Rezidiven

- Auch bei Rezidiven nach Vollremission  
Lorazepam evtl. in 50% ausreichend  
*(kleine Pilotstudie an 53 Patienten)*

# Non-Responder

- Bei Neuroleptikaresistenz sollten NL - unter guter psychosozialer Behandlung – reduziert und wenn möglich abgesetzt werden. Keine sinnlose Hochdosis oder NL-Kombination. Sie erhöhen die Mortalität.
- Angemessene psychosoziale Begleitung ist dann umso wichtiger.

# Selektiv neuroleptikafreie Behandlung

- Bedürfnisangepasste Behandlung:  
Arbeit mit der Familie und dem sozialen Netzwerk  
selektive Einzeltherapie  
selektiv Neuroleptika bei 35 - 58 % der Patienten.
- Soteria

# Wahlalternativen

- Patienten müssen in die Lage versetzt werden, so wenig wie möglich Neuroleptika einnehmen zu können bzw. zu müssen.
- Obligate therapeutische Wahlalternativen aufgrund erhöhter Mortalität ?

# Informations- Kontroll- und Beschwerdestellen

- Die DGSP hat eine Förderstelle für unabhängige Beschwerdestellen

<http://www.beschwerde-psychiatrie.de>

- Dort gibt es einen Ratgeber
- In Deutschland werden **2 Mrd. € pro Jahr für alle Pharmareferenten** ausgegeben,

# Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

Fragen an:

[v.aderhold@gmx.de](mailto:v.aderhold@gmx.de)

Datei unter:

[www.psychiatrie-erfahrene-nrw.de](http://www.psychiatrie-erfahrene-nrw.de)