

Weniger ist manchmal mehr ...

Wirkungsweisen, Risiken, Effekte und Möglichkeiten der minimalen Anwendung von Neuroleptika

Volkmar Aderhold

Hamburg

Institut für Sozialpsychiatrie
an der Universität Greifswald

Gliederung

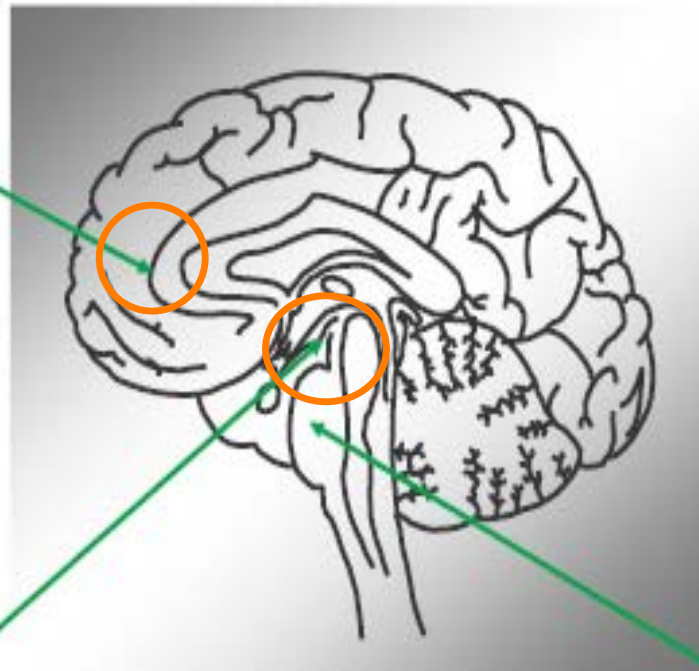
- Dopaminsystem und „Schizophrenie“
- Dopaminsystem und Neuroleptika
Positiv-Symptomatik – Negativ-Symptomatik – Neurokognition –
Neurodegeneration – Mortalität - Metabolisches Syndrom –
Diabetes
- Therapeutische Konsequenzen
Kontrolluntersuchungen - Abbau von Polypharmazie -
Reduktion und evtl. Absetzen
- Psychotherapie in Leitlinien
- Hauptfehler
- Fazit



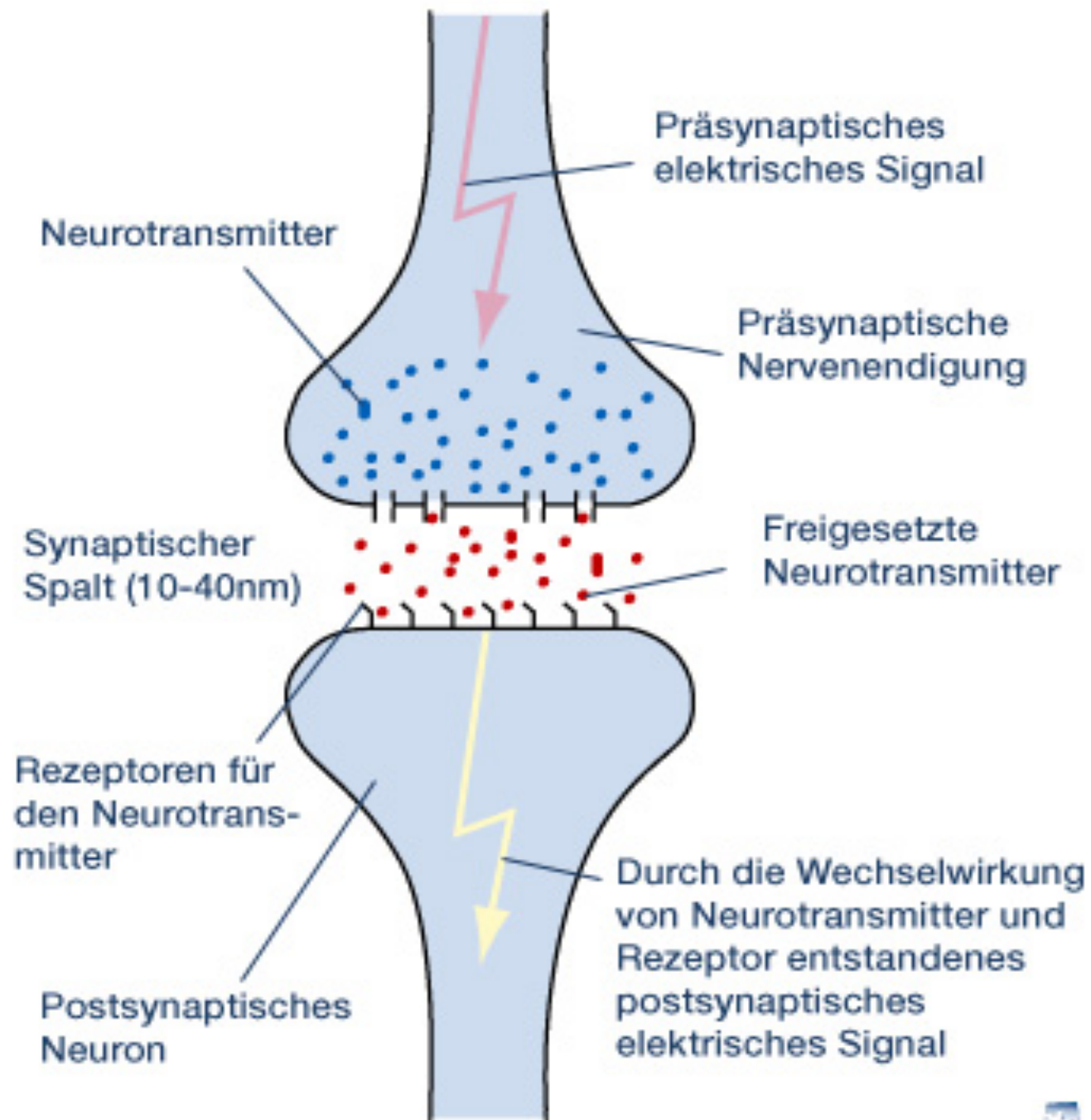
Neurochemische Basis der Schizophrenie – Basis der neuroleptischen Behandlung

Dopamin- und
Noradrenalin-Aktivität
im Kortex reduziert:
Negativsymptome /
Kognitive Dysfunktionen

Dopamin-Aktivität im
limbischen System
erhöht:
Positivsymptome



Serotonin ($5HT_{2A}$) und
Noradrenalin (α_{2C})
modulierende
dopaminerge Bahnen (D_3)



Neuroleptika Wirkmechanismus

Neuroleptika wirken nicht „kurativ“

akute Psychose =

präsynaptisch erhöhte Dopaminausschüttung
bei ca. 70% vorübergehend

Neuroleptikawirkung =

postsynaptische Dopaminrezeptorblockade
„D2 Blocker“

therapeutisches Fenster = 60 - 70% D2-Blockade

Niedrigdosierung

Ersterkrankte

Akutdosis in Haldoläquivalenten

1 - 3 mg pro Tag

Mehrfach Erkrankte

Durchschnittliche Akutdosis Haloperidoläquivalente

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

von unten langsam Aufdosieren

Optimale Dosis

Einflussfaktoren

(1) Einstiegsdosis möglichst niedrig

(2) Zeitintervall bis zur nächsten Dosiserhöhung

4 – 3 – 1 – 1 - Wochen

(3) Therapeutisches Milieu

Psychotherapie: Individuum - Familie

Dosisuntergrenze

Ersterkrankte

Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis

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

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

N=32 Haloperidol

1. psychotische Episode Schizophrenie-Spektrum

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

Studienlage

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

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

Dosisobergrenze

Mehrfache behandelte Episoden

Dosis nahe des Wirkmaximums = ED 95

A

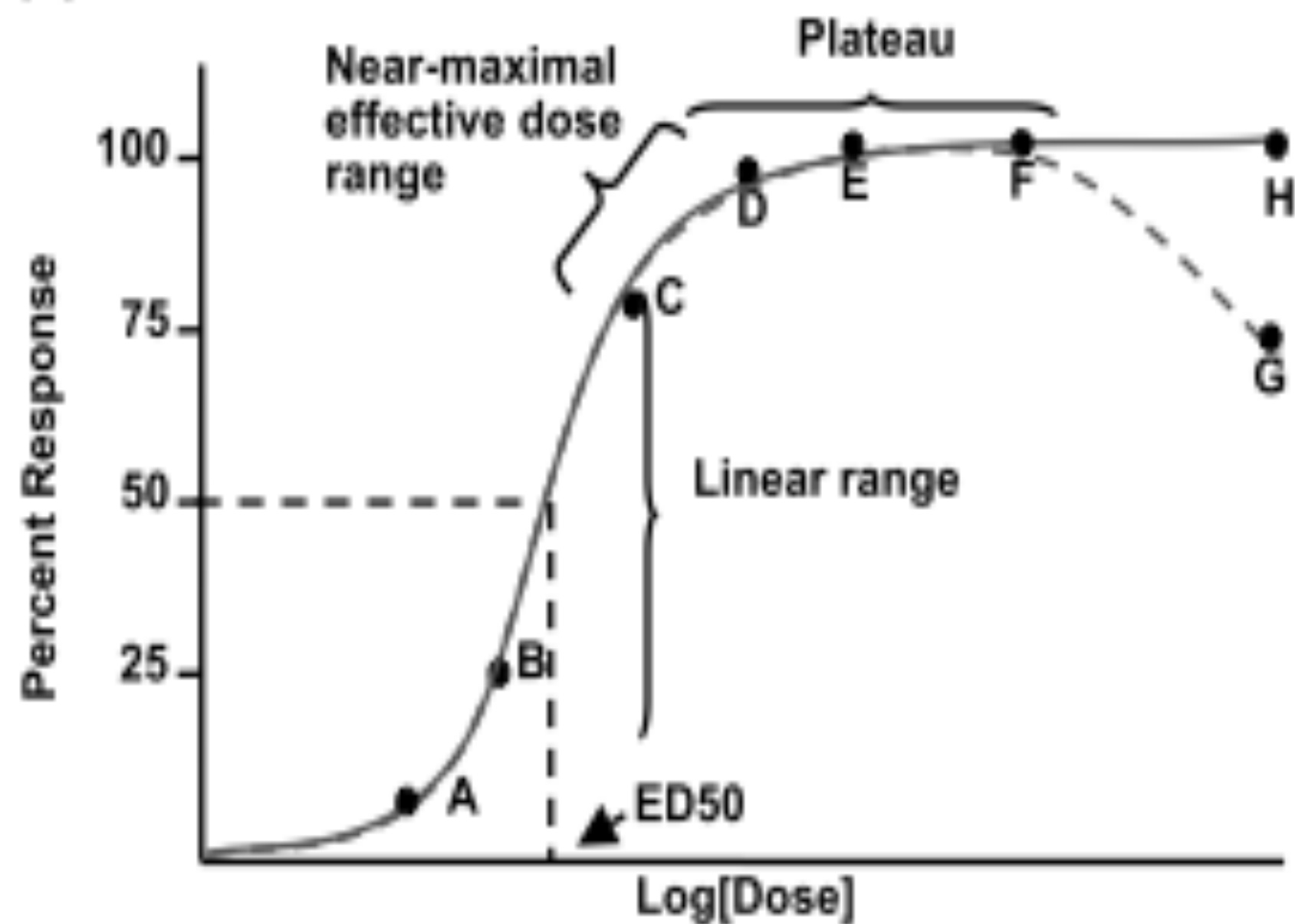


TABLE 2. The ED₅₀ and Near-maximal Effective Dose for FGAs and SGAs

Drug	ED₅₀	Near-maximal Effective Dose
Mehrfache Episoden		
SGAs		
Olanzapine	9 mg/d	>16 mg/d
Olanzapine IM	>6 mg/d	>10 mg/injection
Risperidone	2 mg/d	4 mg/d
Risperidone depot	15 mg/mo	50 mg/mo
Amisulpride	50 mg/d	200 mg/d
Aripiprazole	<1.5 mg/d	10 mg/d
Quetiapine	80–215 mg/d	150–600 mg/d
Remoxipride	60 mg/d	120–240 mg/d
Sertindole	10 mg/d	12–20 mg/d
Clozapine	—	>400 mg/d
Ziprasidone, acute	63 mg/d	120–160 mg/d
Ziprasidone, maintenance	40 mg/d	80–160 mg/d

Vergleich Typika - Atypika

Keine Effektivitätsvorteile

Nur Olanzapin etwas besser - Clozapin etwas mehr

Verordnung orientiert an Nebenwirkungen

Das ist von dem Atypika-Hype übrig geblieben !!

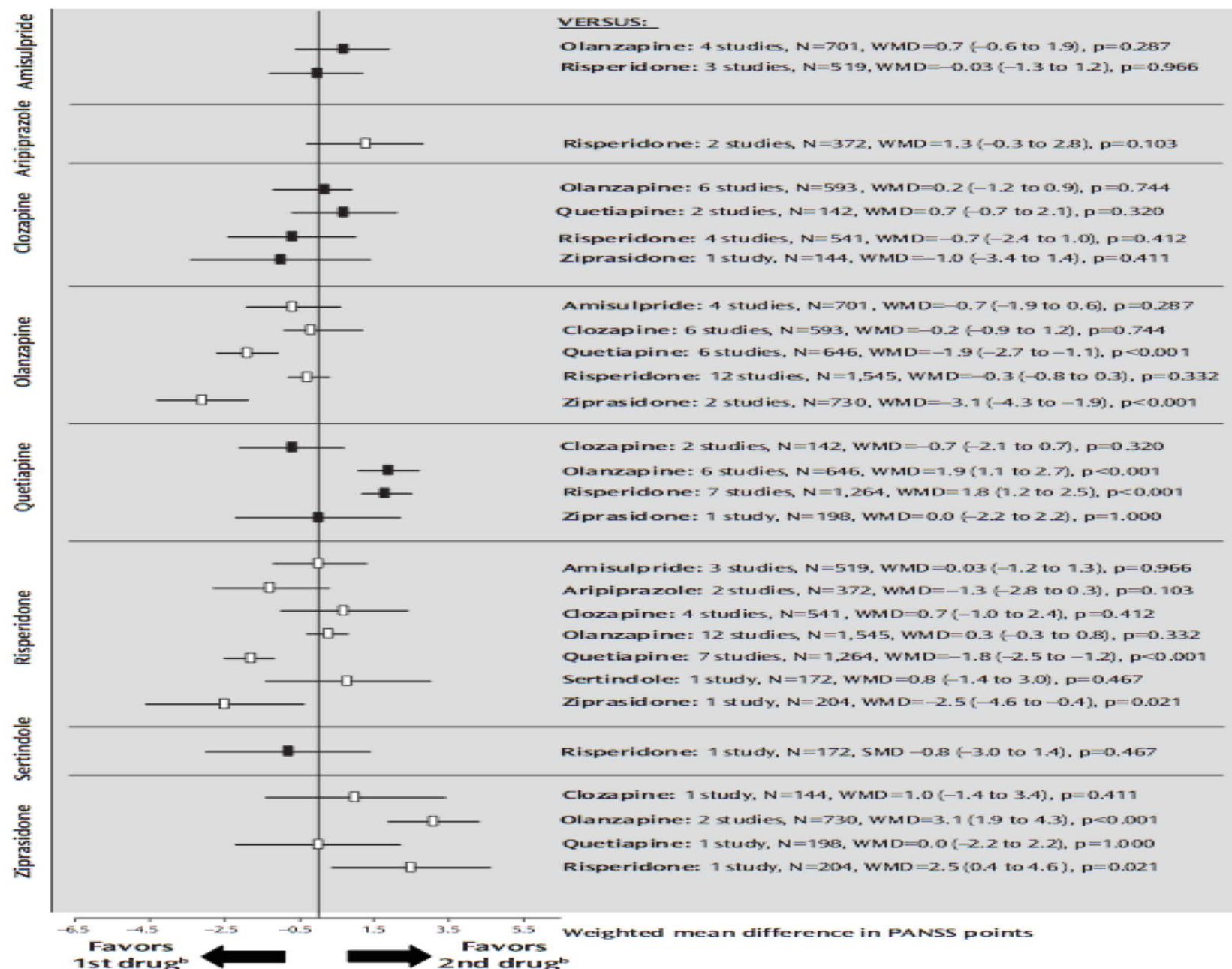
Betrug – Täuschung – Blindheit

Milliarden Verluste des Gesundheitssystems

Milliarden Gewinne, auch von psychiatrischen
Meinungsmachern und Meinungsbildnern.

Die Betrugsmaschinerie steht weiterhin bereit.

FIGURE 2. Results of Comparisons of PANSS Positive Symptom Subscore in Meta-Analysis of Second-Generation Antipsychotics^a



^a Numbers in parentheses are 95% confidence intervals. WMD=weighted mean difference.

^b The first drug is the one written vertically on the left side, and the second is the one written horizontally on the right side of the graph.

Akutbehandlung ohne Neuroleptika

Akute Psychosen sind oft episodisch.

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

Bei anderen psychotischen Störungen mehr.

Formen der Behandlung:

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

Aktuell kaum Forschung mehr dazu.

Diazepam Treatment of Early Signs of Exacerbation in Schizophrenia

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

Am J Psychiatry 1999; 156:299–303

N=53

Bei Rezidiven nach Vollremission

Diazepam bei 50% der Patienten ausreichend.

Non-Responder auf NL

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

Mittelfristig nehmen die partiellen Responder unter NL-Therapie zu.

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

Morrison et al 211

Selektive Neuroleptikabehandlung

„Schizophrenie“:

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

Andere Psychosen:

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

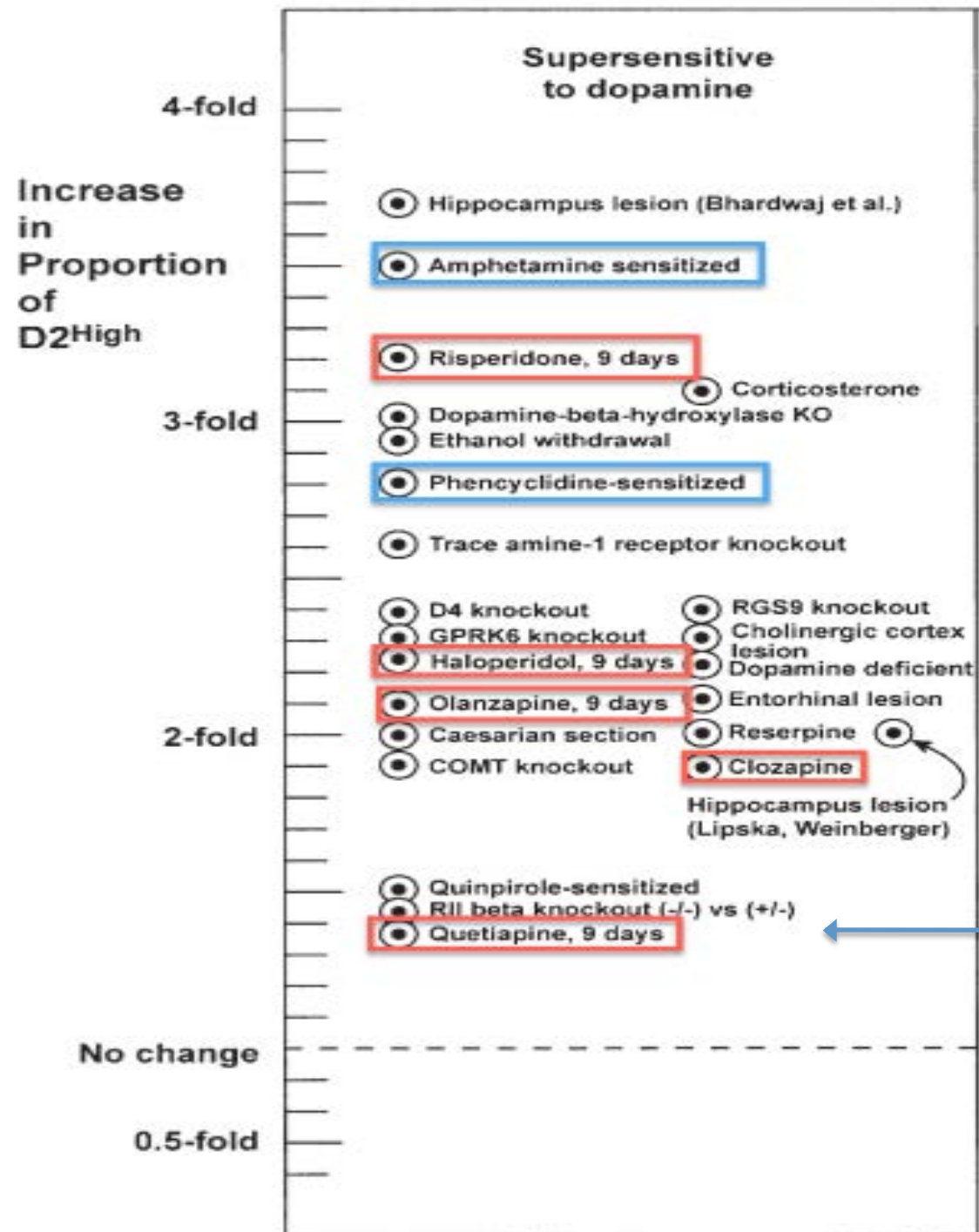
Kontinuum der Medikationsstrategien

Kontinuum

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

Reaktion der D2 Rezeptoren auf NL

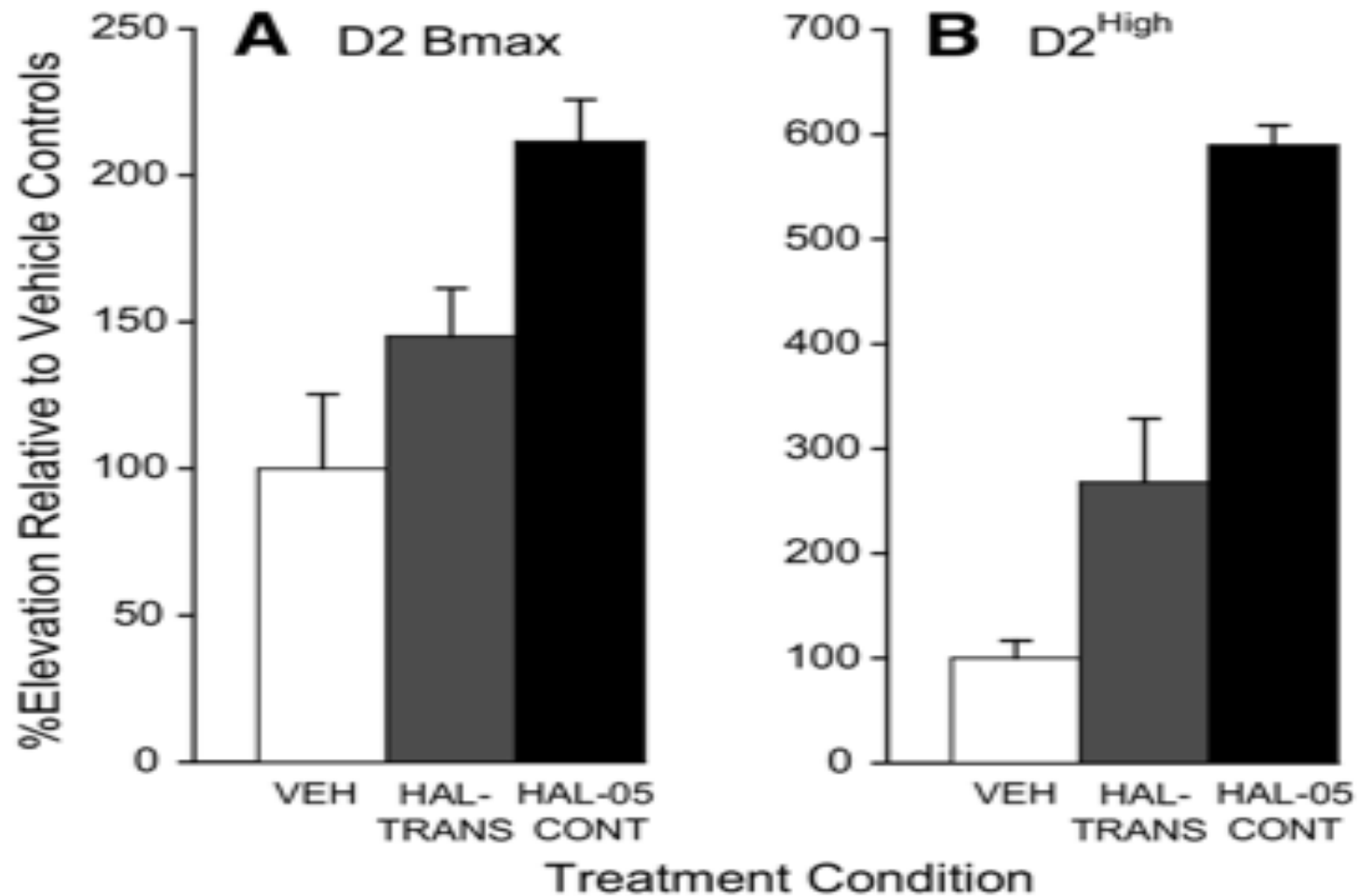
- Vermehrung (upregulation)
+ 34% Ø + 98% Einzelstudie
- Sensibilisierung
höhere Empfindlichkeit für Dopamin
- vermehrte präsynaptische Dopaminsynthese



THC

Seeman et al Synapse 2006

Sensibilisierung – Dosis - Intervall



Verlängertes Einnahme-Intervall

Fluphenazin Depot (Carpenter 1999)

Intervallverlängerung von **2 auf 6 Wochen**
gleich wirksam

Pilotstudien über 6 Monate (Remington 2010, 2005)

2-tägige Einnahme möglich

3 Monate 2-tägig, dann 3 Monate **3-tägig** möglich

→ Subjektives Erleben von Verbesserung

→ Effekte auf metabolische NW unklar

Unerwünschte Folgen

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

Unerwünschte Folgen

- ➔ verstärkte Positiv- und Negativ-Symptomatik in nachfolgenden Psychosen
- ➔ erhöhte Vulnerabilität für Psychosen nach Absetzen von NL
- ➔ NL induzierte Supersensitivitätspsychosen „Durchbruchpsychosen“ (selten)

Langfristige Wirksamkeit von NL

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

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

→ **Unterschied von 17 %**

→ **NNT = 6** (6 Pat behandeln für Effekt bei 1)

→ „minimale Verbesserung“ und weniger

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

Prophylaxe: Rückfallraten

→ NL vs. Placebo: Unterschied von 20%

→ **NNT = 5**

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

Unberücksichtigt

Placebogruppen:

in Studien NL in 2 – 4 Tagen abgesetzt

→ 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

Background

There is concern over the methods used to evaluate antipsychotic drugs.

Aims

To assess the clinical relevance of findings in the literature.

Method

A systematic review identified studies of antipsychotics that used the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). A published method of translating these into Clinical Global Impression – Change scale (CGI-C) scores was used to measure clinical relevance.

Results

In total 98 data-sets were included in the BPRS analysis and 202 data-sets in the PANSS analysis. When aggregated

scores were translated into notional CGI-C scores, most drugs reached 'minimal improvement' on the BPRS, but few reached that level for PANSS. This was true of both first- and second-generation drugs, including clozapine. Amisulpride and olanzapine had better than average CGI-C scores.

Conclusions

Our findings show improvements of limited clinical relevance. The CGI-C scores were better for the BPRS than for the PANSS.

Declaration of Interest

P.L. has accepted speakers' honoraria for talks on medical ethics and capacity legislation from AstraZeneca and Ely Lilly. R.P. has accepted speakers' honoraria from Lundbeck, Janssen, Ely Lilly, AstraZeneca and Pfizer.

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

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.

Table 1 Summary results Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): reported non-adjusted PANSS mean/median values

	Baseline sample, <i>n</i>	Data-sets, <i>n</i>	Absolute scores baseline (s.d.)	Absolute scores post-treatment (s.d.)	Mean change (s.d.)	Mean % change (s.d.) ^a	CGI-C equivalent change ^b
All drugs	21 776	202	83.10 (12.44)	67.26 (12.12)	14.26 (9.47)	25.93 (14.41)	−0.9
All first-generation antipsychotics	2670	34	87.36 (11.65)	75.24 (10.93)	12.12 (7.57)	20.96 (14.19)	−0.7
All second-generation antipsychotics	17 805	154	82.50 (12.55)	66.19 (10.78)	15.37 (9.39)	28.17 (13.33)	−1.0
Placebo	1301	14	89.45 (6.34)	82.98 (16.58)	3.44 (5.87)	5.48 (9.76)	+0.25
Chlorpromazine	37	2	102.64 (10.79)	94.58 (17.11)	8.07 (4.71)	12.65 (7.65)	−0.2
First-generation antipsychotic ^c	155	5	98.71 (13.21)	74.75 (9.15)	23.97 (9.55)	33.18 (16.29)	−1.2
Haloperidol	1970	23	86.74 (10.85)	74.92 (10.88)	11.82 (7.31)	20.93 (15.13)	−0.7
Perphenazine	458	3	84.40 (11.85)	74.58 (10.06)	9.84 (4.54)	17.96 (5.86)	−0.6
Zuclopenthixol (depot)	50	1	92.50	81.10	11.40	18.24	−0.6
Amisulpride	424	8	73.49 (15.01)	46.95 (10.29)	26.55 (7.50)	63.71 (13.07)	−2.2
Aripiprazole	798	8	92.30 (6.16)	79.58 (6.24)	12.72 (6.14)	20.02 (9.85)	−0.65
Clozapine	674	13	94.87 (8.16)	76.60 (8.78)	18.27 (10.08)	25.57 (13.11)	−0.9
Olanzapine	3785	42	90.82 (10.17)	69.72 (6.64)	21.10 (10.06)	33.49 (11.97)	−1.2
Paliperidone	733	6	93.36 (1.07)	75.07 (2.33)	18.29 (4.12)	28.83 (4.14)	−1.05
Quetiapine	704	7	79.80 (10.62)	55.32 (19.36)	12.00 (6.47)	23.14 (10.03)	−0.8
Risperidone	6589	60	81.05 (12.73)	64.77 (11.29)	15.10 (9.85)	28.21 (13.97)	−1.0
Risperidone LAI (depot)	3655	8	71.18 (13.80)	62.44 (2.94)	9.13 (2.09)	21.76 (3.98)	−0.75
Second-generation antipsychotic ^c	69	1	84.09	68.00	16.09	29.75	−1.1
Ziprasidone	183	1	75.40	68.00	7.40	16.30	−0.5

CGI-C, Clinical Global Impression – Change; LAI, long-acting injection.

a. Calculated from adjusted values (see Method).

b. Approximate.

c. Individual drugs not identified.

Reaktion auf abnehmende Wirksamkeit der NL

➔ Dosiserhöhung

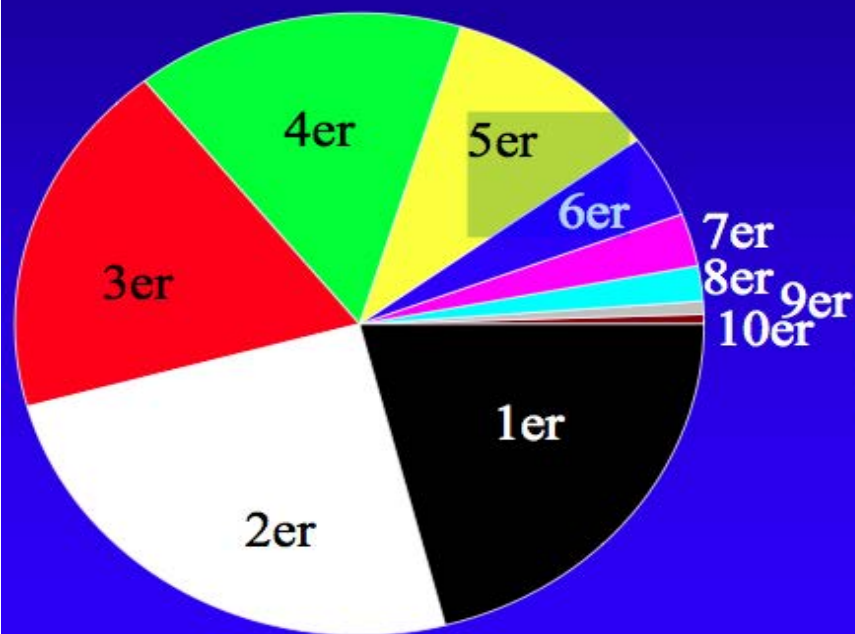
➔ Kombination mehrerer NL (Polypharmazie)

vor allem bei schlechten stationären Milieus und mangelhaften psychotherapeutischen Angeboten

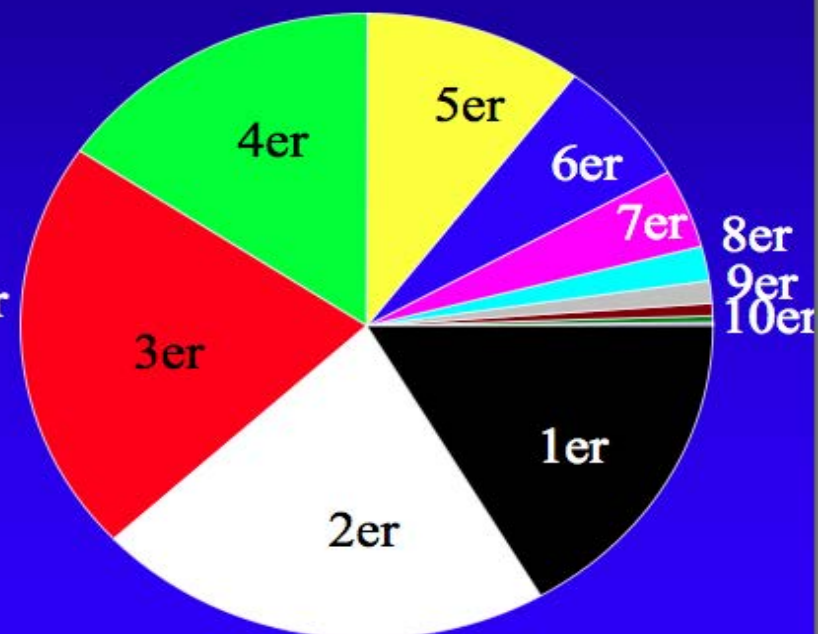
Polypharmazie

Kombinationsvielfalt F20.0

2000



2006



AGATE

OMH Advisory on Antipsychotic Medications

11.20.08

Lloyd I. Sederer, MD

Lewis A. Opler, MD, PhD

Jeffrey A. Lieberman, MD

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

Polypharmazie

2 und mehr Neuroleptika: 30 – 80%

- Keine wissenschaftliche Evidenz
- Frühe Kombination vollkommen unsinnig
- Meist mehr Nebenwirkungen + höhere Gesamtdosis
- Meist Verschlechterung der Neurokognition

Clozapin ist das wirksamste Neuroleptikum

Polypharmazie Neuroleptika

Clozapin und weiteres Neuroleptikum

Geringfügig besser nur:

- + Sulpirid
- + Amisulprid (600 mg)
- + Aripiprazol → Gewicht ↓ (?)

schwache Evidenz: + 18% Effekt

nur bei kleiner Minderheit wirksamer

3 Monate abwarten, dann über Fortsetzung entscheiden

Kontrollparameter überwachen

Neurokognition Verschlechterung ?

Folgen der Polypharmazie

Erhöhte Diabetesrate: 1 Studie

Erhöhte kardiale Todesrate: 2 Studien

Keine erhöhte Todesrate: 1 Studie

Kein erhöhtes Metabolisches Syndrom: 1 Studie

Erhöhtes prämetabolisches Syndrom: 1 Studie

Polypharmazie Schizophrenie

Kombination von

- NL + Lithium
- NL + Valproat
- NL + Carbamazepin

= Keinerlei wissenschaftliche Evidenz

- NL + Lamotrigin (?)

Dopamin - „Belohnungssystem“

Dopamin ist das neurobiologische Substrat für:

- Motivation
- Lebensfreude
- Belohnung
- Bedeutung

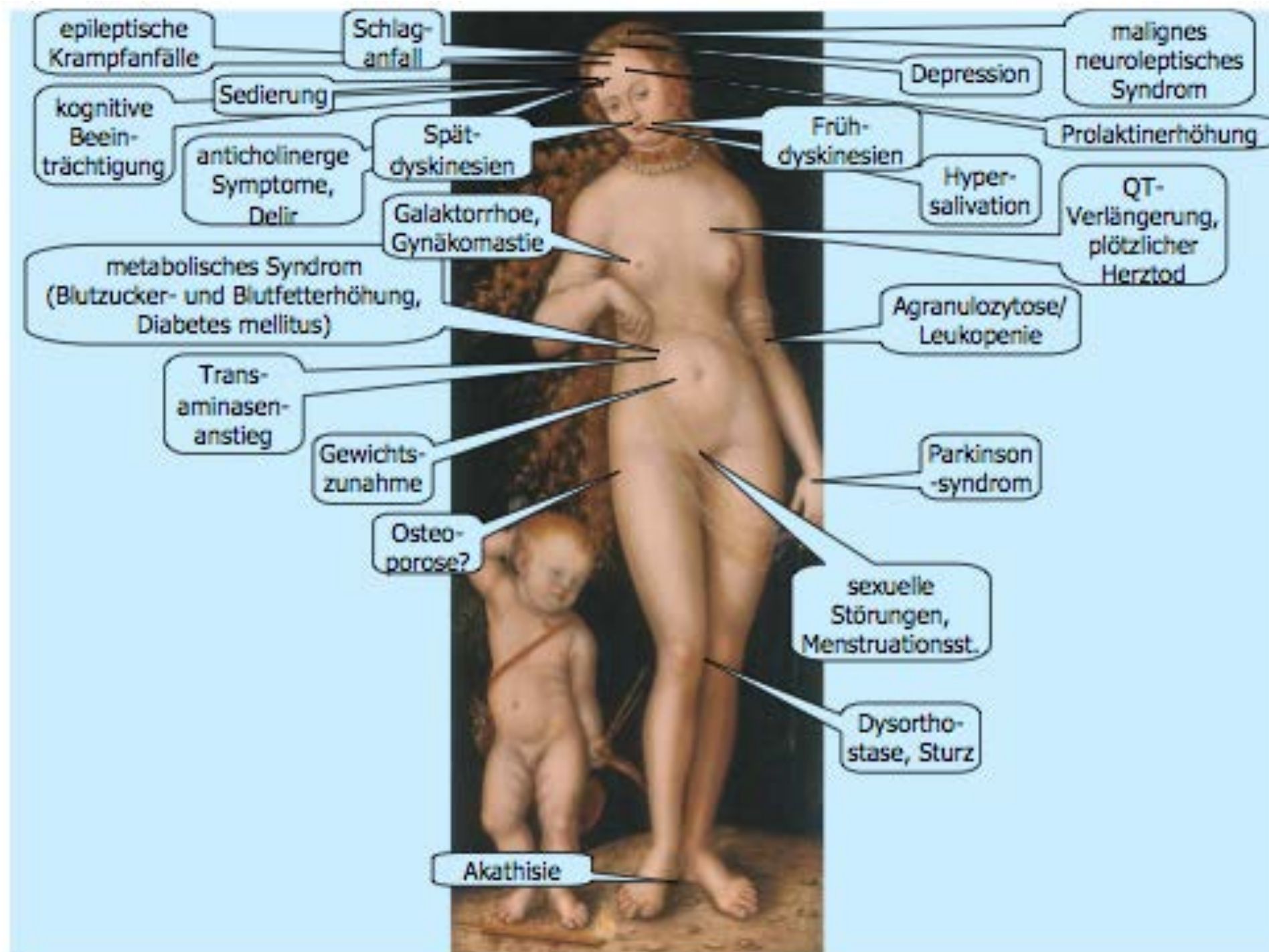
Psychische Effekte der Neuroleptika

- Distanzierung – Entaktualisierung
- Abnahme des Bedeutungserlebens
- Keine Korrektur der Wahninhalte durch NL
- Identische Wahnthematik bei Rezidiven
- Meist erst durch psychotherapeutische Arbeit ist Korrektur des Wahns und Integration der Wahn-Erfahrung möglich.
- NL lösen keine Lebens- und Beziehungsprobleme

Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen sind
dosisabhängig

Einige sind substanzabhängig



NL und Negativ-Symptomatik

Geringere Negativ-Symptomatik **als unter Haldol** nur unter **Niedrigdosierung** und **Monotherapie** mit

- Amisulprid mit **50 - 100mg** [- 14% - jeder 7.]
- Olanzapin mit **5 mg** [- 8% - jeder 12.]
- Aripiprazol ?

Negativ-Symptomatik

Geringst mögliche Dosierungen verringern
Negativ-Symptome am wirksamsten.

Psychotherapie/Familientherapie ist wirksamer.

Neurokognition unter Neuroleptika

- Dauerhaft hypodopaminerner Zustand präfrontal
- Neurokognitive Einschränkungen initial - 5-15%
- Neuroleptikaeffekte:
 - (1) Blockade D1 Rezeptoren (-)
 - (2) Downregulation D1 Rezeptoren (-)
 - (3) frontale Neurodegeneration (-)
 - (4) Serotonerge Effekte einiger Atypika (+)
 - nur bei niedrigen Dosierungen
 - vermutlich zeitlich begrenzt
- D1 Agonisten verbessern die Neurokognition

Neurokognition und Neuroleptika

Kein Nachweis pro-kognitiver Effekte der NL

Verschlechterung der Neurokognition durch NL
um bis zu 38%.

Dosisabhängigkeit

Bei Ersterkrankten nach Dosisreduktion und
Absetzen verbesserte Neurokognition

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

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

^aYulius, Mental Health Institute, Hellingeng 21, 3311 GZ Dordrecht, The Netherlands

^bDepartment of psychiatry, University Medical Center Groningen, University of Groningen, PO Box 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands

Eur Psychiatry 2011 in press

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 September 2010

Received in revised form 16 January 2011

Accepted 6 February 2011

Keywords:

Schizophrenia

Antipsychotics

Neurocognitive function

Guided discontinuation

ABSTRACT

Objective: To assess the effects of second generation antipsychotics on neurocognitive function in patients with stable remission of first episode psychosis.

Methods: Fifty-three patients with first onset psychosis in the schizophrenia spectrum entered a randomised controlled trial of guided discontinuation (GD) versus maintenance treatment (MT) with second generation antipsychotics. A comprehensive neurocognitive test battery was administered at the time of remission and shortly after dose reduction or discontinuation (GD-group) or at the same time in the MT-group.

Results: With the exception of negative symptoms, PANSS scores decreased over time and neurocognition improved significantly on most tests in both groups. The GD-group, however, improved significantly more than the MT-group on three neurocognitive measures in the domain of speed of processing.

Conclusion: These data suggest that, in first episode patients, dose reduction or discontinuation of second generation antipsychotics after stable remission is achieved, might improve neurocognitive function more than continuing second generation antipsychotics, suggesting a negative role for second generation antipsychotics, specifically in the domain of speed of processing.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

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

zur **Geschwindigkeit** kognitiver Prozesse

in **Planung - Sprache - Symbolisierung**

Dosisabhängige Verschlechterung

Neurokognition und Neuroleptika

Arbeitsfähigkeit ohne NL am besten

4 von 5 Studien

Neurokognition und Medikation

Anticholinerge Effekte von Neuroleptika

vermindern die Neurokognition

20% geringere globale Übungseffekte (Cogpack)

Besonders ausgeprägt unter:

Clozapin 800 mg, Olanzapin 20 mg, Quetiapin 800 mg, Haloperidol 20mg
Valproinsäure 1000 mg, Gabapentin 600 mg, Lamotrigine 100 mg,
Lithium 450mg, Mirtazapin 30mg, Trazodon 150mg

Mit psychotischen Restsymptomen (Typika)

z.T. bessere Neurokognition

Frontale Neurodegeneration durch Neuroleptika

Insgesamt 11 Langzeitstudien:

2 Messzeitpunkte

ausreichende Auflösung

9 von 11 Studien

Reduktion der grauen Substanz **in Korrelation** mit
Neuroleptikamenge oder Dosishöhe

Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness

AL Madsen, N Keiding, A Karle, S Esbjerg, R Hemmingsen

Bildgebungsstudie (CCT) **1998**

N=31 über 5 J

„Frontale Atrophie“ korreliert mit **kumulativer NL-Dosis**
Einfluss des Krankheitsverlaufs nicht bedeutsam.

„Die Lebenszeitdosis klassischer Antipsychotika war der wichtigste Kandidat, um diesen Befund zu erklären.“

Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes

A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia

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

Context: Progressive brain volume changes in schizophrenia are thought to be due principally to the disease. However, recent animal studies indicate that antipsychotics, the mainstay of treatment for schizophrenia patients, may also contribute to brain tissue volume decrement. Because antipsychotics are prescribed for long periods for schizophrenia patients and have increasingly widespread use in other psychiatric disorders, it is imperative to determine their long-term effects on the human brain.

Objective: To evaluate relative contributions of 4 potential predictors (illness duration, antipsychotic treatment, illness severity, and substance abuse) of brain volume change.

Design: Predictors of brain volume changes were assessed prospectively based on multiple informants.

Setting: Data from the Iowa Longitudinal Study.

Patients: Two hundred eleven patients with schizophrenia who underwent repeated neuroimaging beginning soon after illness onset, yielding a total of 674 high-resolution magnetic resonance scans. On average, each patient had 3 scans (≥ 2 and as many as 5) over 7.2 years (up to 14 years).

Main Outcome Measure: Brain volumes.

Results: During longitudinal follow-up, antipsychotic treatment reflected national prescribing practices in 1991 through 2009. Longer follow-up correlated with smaller brain tissue volumes and larger cerebrospinal fluid volumes. Greater intensity of antipsychotic treatment was associated with indicators of generalized and specific brain tissue reduction after controlling for effects of the other 3 predictors. More antipsychotic treatment was associated with smaller gray matter volumes. Progressive decrement in white matter volume was most evident among patients who received more antipsychotic treatment. Illness severity had relatively modest correlations with tissue volume reduction, and alcohol/illicit drug misuse had no significant associations when effects of the other variables were adjusted.

Conclusions: Viewed together with data from animal studies, our study suggests that antipsychotics have a subtle but measurable influence on brain tissue loss over time, suggesting the importance of careful risk-benefit review of dosage and duration of treatment as well as their off-label use.

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

Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes

A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia

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

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

211 Ersterkrankte Patienten Schizophrenie-Diagnose

Untersuchungszeitraum 7 (-14 Jahre)

Ø 3 MRI pro Patient

4 Untersuchungsvariablen

- Krankheitsdauer
- Krankheitsschwere
- Substanzmissbrauch
- Antipsychotische Medikation

Keine randomisierte Kontrollgruppe

Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes

A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia Arch Gen Psychiatry. 2011;68(2):128-137

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

Resultate:

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

Die größte GM Reduktion zu Beginn der Behandlung

Kein wesentlicher Unterschied Typika - Atypika

Geringer Einfluss der Krankheitsschwere

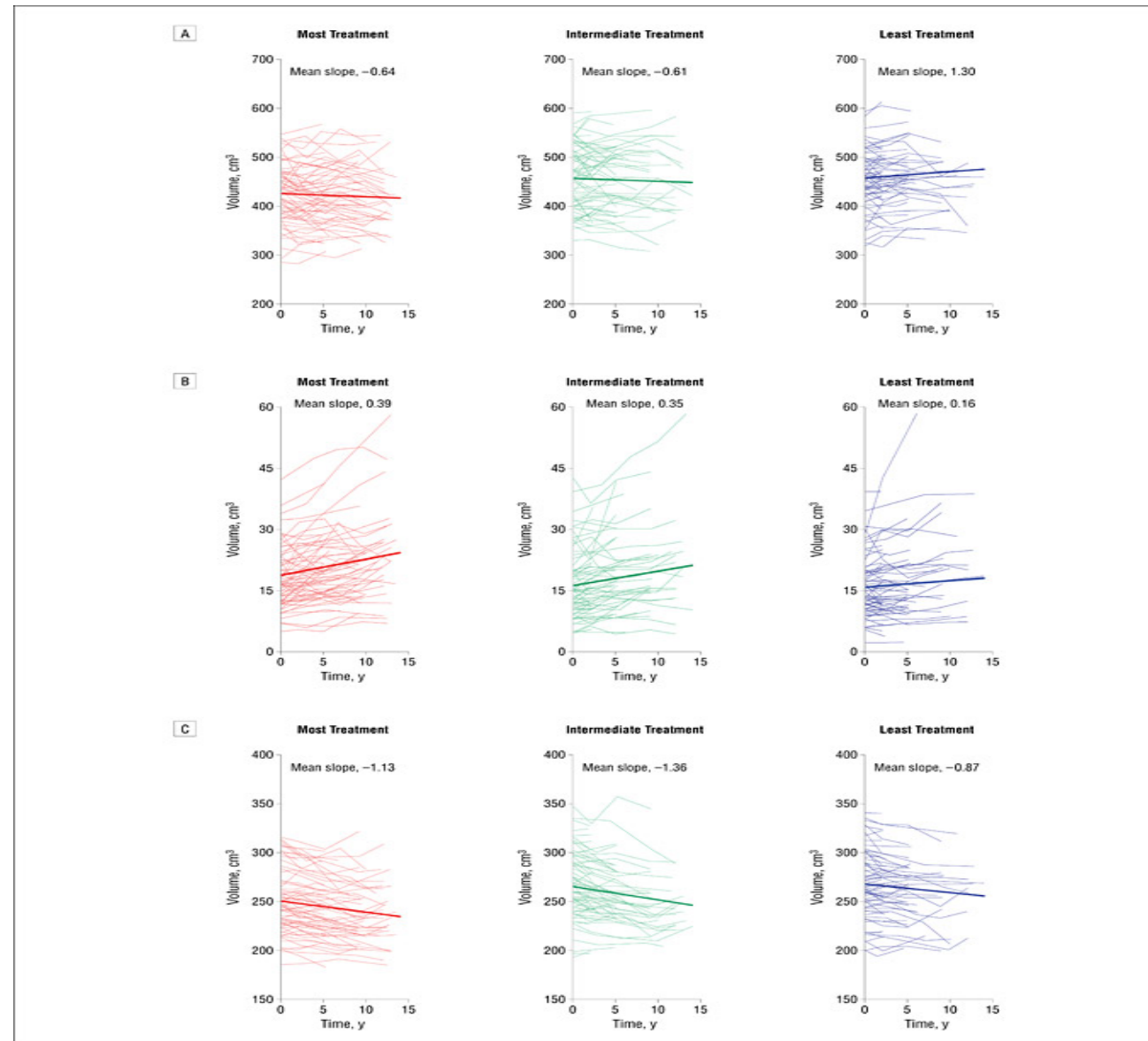
Kein Einfluss von Substanzmissbrauch

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

Weißer
Substanz
insgesamt

Lateraler
Ventrikel

Frontale
graue
Substanz



Ho, B.-C. et al. Arch Gen Psychiatry 2011;68:128-137.

Dosisabhängigkeit

Abhängigkeit von der kumulativen Gesamtdosis

in 5 von 6 Studien, die diese berechnen.

Subgruppen - Zeitverlauf

eine bedeutende Gruppe (34%) mit 1 % pro Jahr Reduktion

möglicherweise initial stärkere Effekte auf Graue Substanz
(1. Jahr)

möglicherweise anhaltende Effekte auf Weiße Substanz

Klinische Relevanz

Neurokognition ↓

Psychosoziales Funktionsniveau ↓

Positiv-Symptomatik ↑ (Ausnahme Wahn Gur 1998)

Negativ-Symptomatik ↑

Persönlichkeitsveränderungen ?

Neurokognitive Defizite

Signifikant verschlechtert (unterschiedliche Studien)

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

Reduktion WM bedeutsamer als GM.

Mechanismen

- frontale Minderdurchblutung
- fronto-mesolimbische Diskonnektion durch D2 Blockade
- Nutzungsabhängige Neurodegeneration
- Neurotoxizität
 - Abnahme der Dichte von Dendriten
 - Abbau Gliazellen (Astrozyten, Oligodendroglia)
 - DNA Fragmentierung
 - Zelluntergang von Neuriten/ Apoptose

Reversibilität ?

geringeres Ausmaß unter niedriger Dosis

vermutlich teilweise reversibel

Tierexperimente sind widersprüchlich

Grundsätzliche Neuroplastizität

Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes

A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia

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

Therapeutische Schlussfolgerung:

Empfehlung die Antipsychotika **nicht** abzusetzen.

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

Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes

A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia

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

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

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

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

Faktoren erhöhter Mortalität

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Anstieg UK

- **Rauchen**

korreliert mit der Höhe der D2 Blockade durch NL

- **Metabolisches Syndrom/ Adipositas**

auch durch NL

- **Bewegungsmangel**

*auch durch neuroleptikabedingte Negativ-Symptome
und extrapyramidalmotorische Störungen*

- **Ernährung**

sozioökonomische Bedingungen

Faktoren erhöhter Mortalität

Suizid:

4,8% Lebenszeit

vor allem nach der 1.+ 2. Episode

dann vor allem nach Absetzen der NL (1 Studie)

Clozapin hat positive Effekte bei Suizidalität

Ursachen:

Folge der Psychose selbst,

Lebenssituation, Biographie, Trauma, Stigmatisierung

depressiogene Effekte NL (Dosis)

mangelhafte therapeutische Beziehung: häufiger Wechsel

Psychedukation kann Suizidalität erhöhen

Faktoren erhöhter Mortalität

Unfälle

Substanzmißbrauch

Lungenerkrankungen

Lungenembolien und tödliches Asthma auch durch NL

Schlechtere medizinische Versorgung

Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease

(Am Heart J 2005;150:1115-21.)

Charles H. Hennekens, MD,^{a,b,c} Alissa R. Hennekens, MSW,^d Danielle Hollar, PhD,^{a,b} and Daniel E. Casey, MD^c
Boca Raton, FL; Boston, MA; and Portland, OR

Hauptfaktoren der Frühsterblichkeit sind

Rauchen

Adipositas

durch diese entstehende

→ Fettstoffwechselstörungen

→ Insulinresistenz

→ Diabetes

→ Hochdruck

Mortalität durch Neuroleptika

Plötzlicher Herztod

Metabolisches Syndrom

weitere somatische Erkrankungen

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

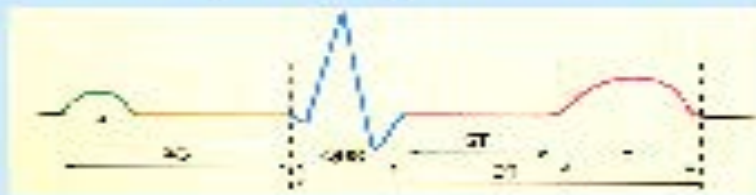
Clozapin, Zyprexa, Seroquel , Risperdal, Phenothi

Risikoerhöhung CVE in 10 Jahren: 700 %

Plötzlicher Herztod

Verlängerung des QT-Intervalls

Verlängertes QTc- Intervall



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

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

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

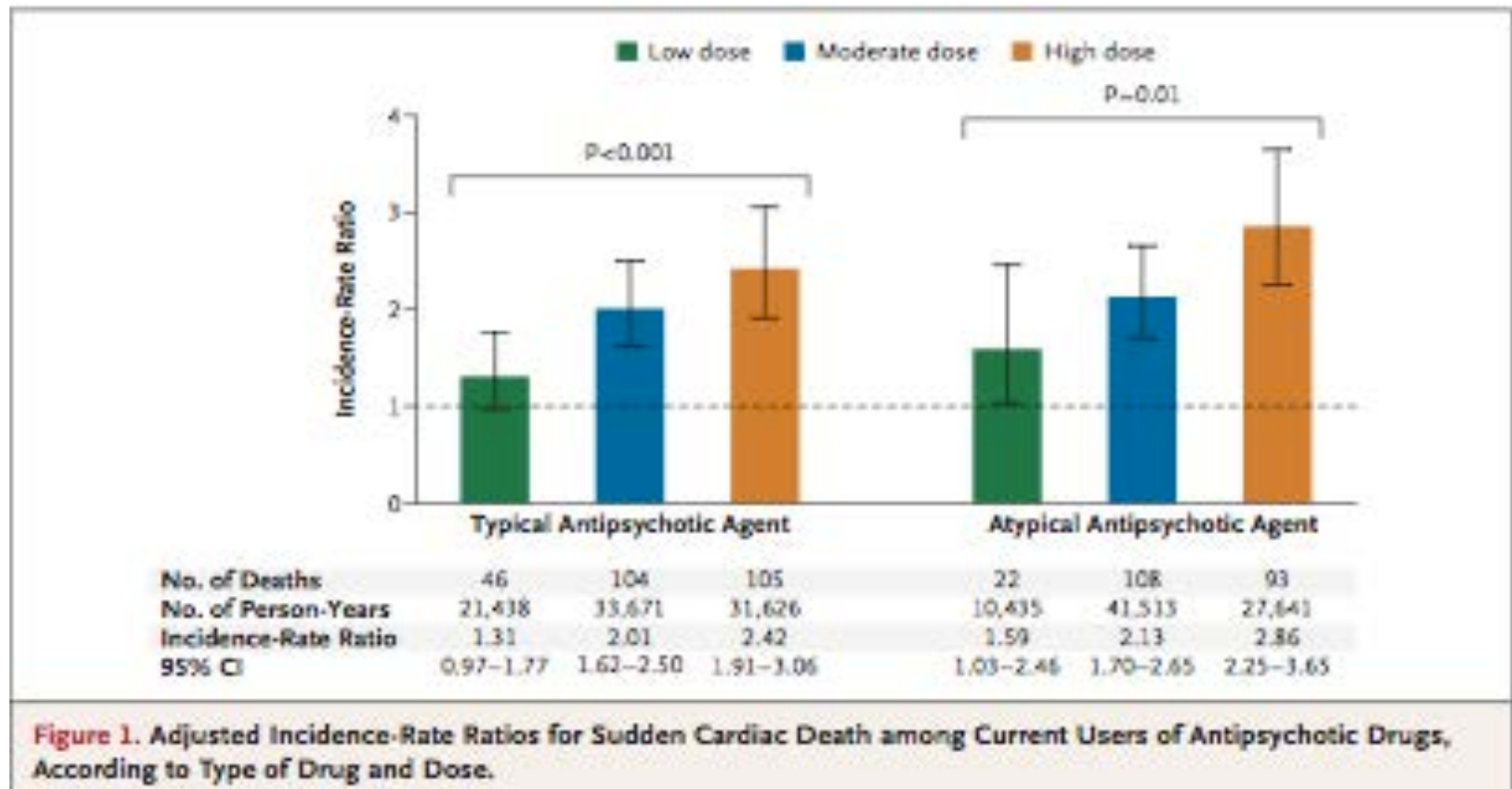


Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death

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

N=90.306

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



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

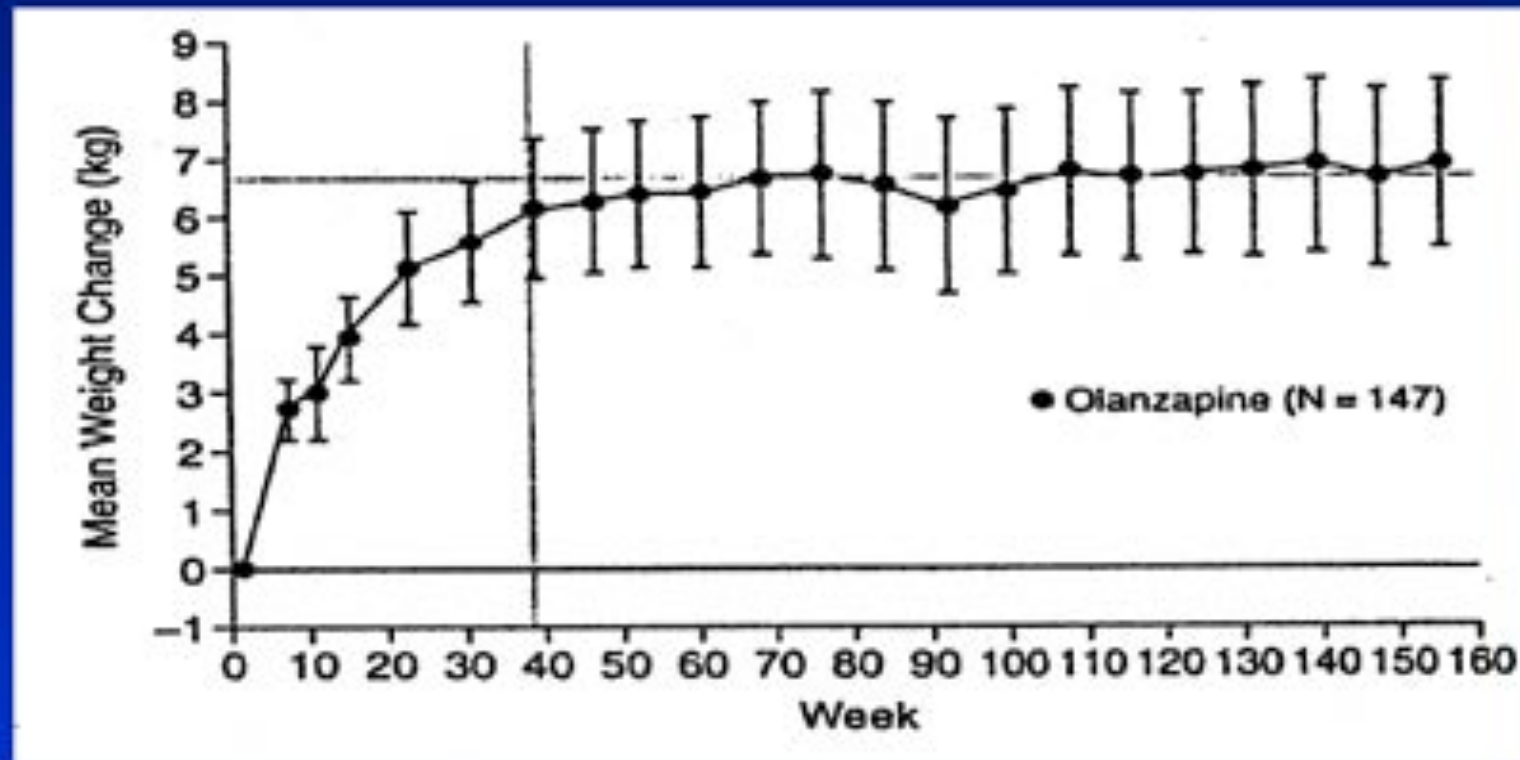
Ziprasidon + 5 kg

Perphenazin + 1 kg

Non-Compliance nicht kontrolliert

Gewichtszunahme unter Olanzapin

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



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

Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults

N Engl J Med 2010; 363:2211-2219 | December 2, 2010

Amy Berrington de Gonzalez, D.Phil., Patricia Hartge, Sc.D., James R. Cerhan, Ph.D., Alan J. Flint, Dr.P.H., Lindsay

Table 3. Estimated Hazard Ratios for Death from Specific Causes among Healthy Subjects Who Never Smoked, According to Body-Mass Index.^a

Cause of Death	Body-Mass Index								
	15.0–18.4	18.5–19.9	20.0–22.4	22.5–24.9	25.0–27.4	27.5–29.9	30.0–34.9	35.0–39.9	40–49.9
Cancer									
No. of deaths	140	400	1933	3099	2948	1755	1851	520	207
Hazard ratio (95% CI)	1.12 (0.94–1.33)	0.9 (0.87–1.07)	0.95 (0.90–1.00)	1.00	1.06 (1.00–1.11)	1.13 (1.07–1.20)	1.37 (1.29–1.45)	1.55 (1.41–1.70)	1.85 (1.60–2.13)
Cardiovascular disease									
No. of deaths	96	186	752	1391	1671	1132	1307	465	216
Hazard ratio (95% CI)	1.47 (1.20–1.81)	1.07 (0.92–1.25)	0.89 (0.82–0.98)	1.00	1.25 (1.16–1.34)	1.52 (1.40–1.64)	2.04 (1.89–2.21)	3.05 (2.74–3.40)	4.42 (3.82–5.11)
Other causes									
No. of deaths	237	487	2040	2925	2756	1680	1678	642	312
Hazard ratio (95% CI)	1.84 (1.61–2.10)	1.30 (1.18–1.43)	1.11 (1.05–1.17)	1.00	1.02 (0.97–1.07)	1.13 (1.06–1.20)	1.29 (1.22–1.38)	2.00 (1.84–2.18)	3.00 (2.66–3.37)

HR = Wahrscheinlichkeit dass zu einem bestimmten ein Zeitpunkt
ein bestimmtes Ereignis eintritt

Dazu: LANCET Editorial 2011

No mental health without physical health

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

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.“

Folgen des Metabolischen Syndroms

kardiovaskuläre Erkrankungen

Verdopplung des 10-Jahres Risikos

Bei Alter 25 – 44: 6.6-fach erhöhtes Risiko

andere Gefäßerkrankungen

Diabetes

Altersdemenzen

vermehrte Rhythmusstörungen unter NL

Was tun?

Möglichst Übergewicht vermeiden

Hüftumfang

Medikamentenwechsel?

Gewichtsreduktion

Diät und Bewegung

Kontrolle Nüchternblutfette:

3 x monatlich – dann jährlich

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

Lipidsenker

Diabetes durch Neuroleptika

Diabetes durch Neuroleptika

Substanz

Individuelle Disposition

Dosishöhe

Polypharmazie

Diabetes auch durch Antidepressiva

Diabetes durch Neuroleptika

Olanzapin

Clozapin

niedrigpotente Neuroleptika

Quetiapin ?

Risperdal ?

Was tun?

Regelmäßige Blutzuckerkontrollen

anfangs 3 x monatlich – dann halbjährlich

in 25% Diabetes auch ohne Übergewicht

Diabetes am Anfang oft reversibel – Med-Wechsel

Auch schon bei erhöhten Glucosewerten ohne
Diabetes mehr kardiovaskuläre Erkrankungen
und Herzinfarkte.

Wechsel des Neuroleptikums

Gewichtsreduktion

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

Diabetesbehandlung

Mortalität durch NL bei Demenz

Erhöhte Mortalität unter Neuroleptika

Doppelte Todesrate unter NL: 59% vs. 30% in 2J

RCT-Studie (Ballard Lancet 2009)

Vermehrte Schlaganfälle unter Typika u. Atypika

höchstes Risiko in der ersten Woche + 900%

Vermehrte schwere Zwischenfälle Typika u. Atypika

NL bei Kindern und Jugendlichen

Kinder ab dem 18. Lebensmonat + Jugendliche

Steigerung um 400% von 2000-2006 in Dtschld

70% (USA) bei nicht-psychotische Störungen:

ADHD

PTSD

Aggressives Verhalten

„Bipolare Störung“

Erhöhte Sensibilität für wichtige Nebenwirkungen

Cardiometabolic Risk of Second-Generation Antipsychotic Medications During First-Time Use in Children and Adolescents

Christoph U. Correll; Peter Manu; Vladimir Olshanskiy; et al.

JAMA. 2009;302(16):1765-1773 (doi:10.1001/jama.2009.1549)

„Insgesamt entwickeln **10% bis 36%** der Patienten **Übergewicht** und **Adipositas** innerhalb von **11 Wochen**.“ (505 Patienten)

„Jeder sollte **zweimal nachdenken**, bevor er tatsächlich diese Medikamente verordnet.“

JAMA Editorial:

„Diese Ergebnisse **stellen** den weit verbreiteten Gebrauch atypischer antipsychotischer Medikation in der Jugend **in Frage**.“

WAS TUN?

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 ^a	×	×	×	×	
■ Kreatinin	×	×	×		×
■ Leberenzyme	×	×	×	×	
■ Blutdruck/Puls	×	×	×	×	×
■ EKG ^b	×	×			×
■ EEG (nur bei Clozapin/ Zotepin)	×		×		×

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

^b unter Clozapin, Thioridazin, Pimozid, Perazin sowie Ziprasidon häufiger empfohlen

Kontrolle

Gewichtszunahme und Übergewicht

Screening auf Diabetes

Hyperlipidämie

QT- Intervall-Verlängerung im EKG

Blutdruck

Prolaktinerhöhung und sexuelle Nebenwirkungen

extrapyramidale Störungen

Akathisie

Spätdyskinesien

Katarakt

Myokarditis

Polypharmazie

Was tun?

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

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

N=41

Schizophrenie DSM IV

Ø 3.6 NL

Ergebnis

Reduktion der NL um 56% - noch Potential

Polypharmazie: 3,6 → 2.2

56 % Verbesserung der Symptomatik

32 % keine Veränderung

12 % Verschlechterung + Restabilisierung

Soziales Funktionsniveau sign. besser

Effectiveness of Switching From Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy

Essock et al AJP 2011

Design

N= 127 mit **2 NL**

Dauer 6 Monate

Umstellung von 2 auf 1 NL in 4 Wochen

Ergebnis

69% erfolgreiche Umstellung

keine Veränderung der Symptomatik

keine erhöhte Hospitalisierung

Gewichtsreduktion um ca. 2.3 kg in 6 Monaten

Reduktion + evtl. Absetzen

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

Reduktion + evtl. Absetzen

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

Mehrfache Absetzversuche

Naturalistische Follow up Studie

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

Nishikawa et al: Psychiatry 2007

Syndrome nach Absetzen von NL

➤ Motorische Syndrome

Dyskinesien, Dystonien, Akathisie

➤ Vegetative Rebound Phänomene

Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Konzentrationsprobleme

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schwitzen, Schwindel,
Tachykardie, Kollaps, Hyperalgesie, Cephalgie.

Können ohne Remedikation bis zu 6 Monate anhalten.

Syndrome durch Absetzen von NL

➤ Rebound Psychosen

Beginn innerhalb von Tagen

signifikante Besserung nach 2-3 Wochen

oder Rückbildung unter NL

Publiziert für Clozapin, Quetiapin, Olanzapin,
Phenothiazine

➤ Absetzpsychosen

Stabilisierung durch Remedikation in 3Tg - 3Wo

➤ Erneute Psychose, nicht als Absetzeffekt

„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

Maintenance Medication for Schizophrenia and Schizoaffective Patients

by Vladimir Lerner,
Mikhail Fotyanov, Mark
Lieberman, Michael Shlafman,
and Yair Bar-El 1995

Absetzen bei seltenen Rezidiven

N=220 RCT Dauer 4 Jahre

ohne Neuroleptika:

Patienten mit 2 und weniger Episoden in den
zurückliegenden 4 Jahren unter NL können
gleich gut ohne NL behandelt werden.

mit Neuroleptika:

Je geringer die prophylaktische Dosis, desto
geringer die Rückfallrate.

Absetzen über 4 Monate

Nach 2 Monaten Dosisreduktion um 50%

Nach 4 Monaten Absetzen

Schizophrenie NICE

kognitiv-behaviorale Einzeltherapie (CBT)

mindestens 16 Sitzungen für jeden Patienten

Familienintervention

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

mindestens 10 Sitzungen

Nur NICE

- möglicherweise **Kunsttherapie**

Schizophrenie NICE u. PORT

Familienintervention Inhalte

- Information
- aktives Kommunikationstraining
- Problemlösen
- Krisenmanagement
- Verringerung von sog. “Expressed Emotions”

Effekte

Kognitiv behaviorale Therapie:

Symptomatik ↓

Bei längerer Anwendung: Rückfälle ↓

Familienintervention:

Rückfälle ↓

Belastung Angehörige ↓

Integration adaptierter Traumatherapie

- **Sexueller und/oder physischer Missbrauch** in Kindheit und oder Jugend bei **50%** der Patienten mit Schizophrenie-Diagnose.
- Emotionale Misshandlung, physischer und emotionale Vernachlässigung dabei noch unberücksichtigt.
- Zusammenhang zwischen Trauma und Halluzinationen (20 Studien).
- **Zwangsbehandlung ist Retraumatisierung**
- Integration traumatherapeutischer Konzepte und Methoden in die Psychosenbehandlung

Die Hauptfehler

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

ANTIDEPRESSIVA

Antidepressiva bei Depressionen

Nicht-Veröffentlichung negativer Studien = 50%

beschönigte Publikation negativer Ergebnisse

4 Meta-Analysen über publizierte + nicht publizierte Studien

Ergebnisse:

Kaum ein Unterschied zwischen Placebo und AD

NNT = 10

bei leichten und mittelschweren Depressionen nur Psychotherapie

erst bei schweren Depressionen („upper end“) AD

Unipolare Depression

Nationale Versorgungsleitlinie D

Leichte und mittelschwere depressive Episoden

Psychotherapie (A)

Schwere depressive Episode

Psychotherapie + Pharmakotherapie (A)

Unipolare Depression NVL

Akute mittelschwere bis schweren depressiven Episoden

Wenn ein alleiniges Behandlungsverfahren in Betracht gezogen wird, soll bei **ambulant** behandelbaren Patienten eine **alleinige Psychotherapie gleichwertig** zu einer alleinigen medikamentösen Therapie angeboten werden. (A)

Unipolare Depression NVL

Depressionen mit erhöhten Risiko für ein Rezidiv

Längerfristige stabilisierende Psychotherapie (A)

Therapieresistente Depression

angemessene Psychotherapie (A)

Tardive dysphoria: The role of long term antidepressant use in-inducing chronic depression ☆

Rif S. El-Mallakh *, Yonglin Gao, R. Jeannie Roberts

Mood Disorders Research Program, The University of Louisville Depression Center, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences,
University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 May 2010

Accepted 12 January 2011

ABSTRACT

Medical Hypotheses 76 (2011) 769–773

Background: Treatment-resistant and chronic depression appear to be increasing. The recent identification of antidepressant tachyphylaxis, the loss of antidepressant efficacy over time, is only a partial explanation. This is an emerging evidence that, in some individuals, persistent use of antidepressants may be prodepressant.

Methods: A literature search of PubMed utilizing the terms: antidepressant tachyphylaxis, treatment-resistant depression, chronic depression, and antidepressant tolerance was performed, and relevant articles were used.

Results: Depressed patients who ultimately become treatment resistant frequently have had a positive initial response to antidepressants and invariably have received these agents for prolonged time periods at high doses. Parallels between this course and tardive dyskinesia are noted. It is proposed that neuroplastic processes related to dendritic arborization may underlie the treatment resistant depression that occurs in the setting of chronic antidepressant use. Since the prodepressant effect is seen after prolonged antidepressant use, the term tardive dysphoria is proposed.

Conclusions: Tardive dysphoria, needs to be considered in studies of treatment resistant depression, and should be examined in blinded, randomized antidepressant discontinuation trials.

© 2011 Published by Elsevier Ltd.

Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit

Folien unter

www.psychiatrie-beschwerde.de