

# Psychopharmaka und Bedürfnisangepasste Behandlung

Volkmar Aderhold  
Hamburg  
Institut für Sozialpsychiatrie  
an der Universität Greifswald

1

## Historische Entwicklung

1965	Einzeltherapie	
1976	Therapeutische Gemeinschaft	III
1983	Therapieversammlung	IV
	Familientherapie	
	Einzeltherapie bei Bedarf	
1986	<b>selektive Neuroleptikatherapie</b>	V
1988	Kupittaa Studie: Indikation	
1991	API-Studie: Effekt	
1994	OD Studie: Systemische Methodik	

2

## Historischer Vergleich Prospektive Kohorten Studie

Turku Kohorte	Keine psychot. Symptome	Rente	Tage stationär
III (76-77)*	38%	51%	272
IV (83-84)*	61%	18%	132
V (89-)**	72%	41%	

\* 5 Jahre Follow-up

\*\* 46% keine Neuroleptika während der Behandlung  
4-7 Jahre Beobachtungszeitraum

14.5.2008

Klaus Lehtinen

3 3

## First Episodes und Neuroleptika

### Rahmen

- Frühintervention möglichst sofort vor Ort bei Bedarf täglich
- Ressourcen des sozialen Netzwerkes
- Prozess- und Lösungsorientierung
- Gemeinsame Verantwortung und Transparenz
- Diskussion und Entscheidung über NL in mindestens 2 Netzwerktreffen

4

## Regeln für Medikation

- initial 4 Wochen ohne NL, wenn möglich
- Diazepame bei Bedarf
- bei Tendenz zur Besserung weiter ohne NL
- ansonsten Beginn mit NL-Behandlung
- bei NL-Anwendung „low dose“:  
ab 0,5 mg Haloperidol(-äquivalente)
- intermittierende Behandlung, wenn möglich
- Bei 2. Episoden oder Exazerbationen  
Frühintervention und Behandlung evtl.  
auch weiterhin ohne NL.

5

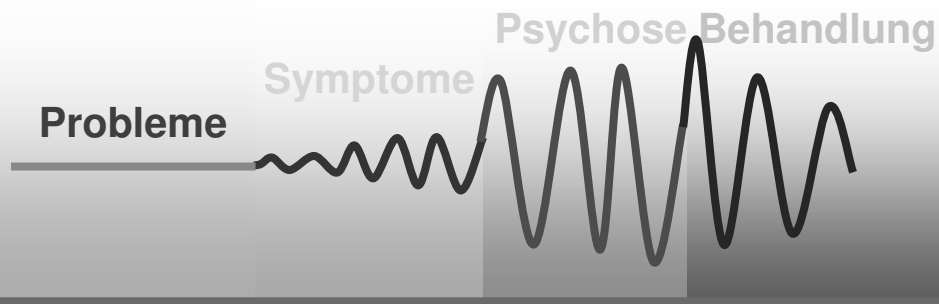
## First Episodes und Neuroleptika

Remission ohne Neuroleptika durch:

- Frühintervention
- Selbstlimitierung von Psychosen (70%)
- Antipsychotische Effekte des offenen Dialogs
- ?

6

## Frühintervention



**Es braucht Jahre bis aus Problemen  
psychotische Erkrankungen werden.**

11.11.2008

Klaus Lehtinen

7

## Akutbehandlung ohne NL

Seit langem Evidenz durch

randomisierte und quasi experimentelle Studien

8

# Meta-Analyse

## Einschlusskriterien

- Überwiegend erste Episoden (z.T. auch 2.)
- Randomisiert oder quasi experimentell
- Mindestens ein Studienarm keine o. selektiv NL
- Follow up ein Jahr oder später

*Bola: Schizo Bull 2006*

9

## Methodische Einschränkungen

- wenige Studien mit guter Qualität
- Diagnostische Heterogenität
- Selektion und Attrition
- Unterschiedliche psychosoziale Behandlungen

10

## Übersicht der Studien seit 1954

Studien	N	ES	% o. NL Completer	Therapie
Wirt & Simon	39	0.08		Milieuthherapie
NIMH-PSC (Cole)	254	<b>neg</b>		Milieuthherapie
Camarillo H. (May)	22	<b>0.14</b>		Milieuthherapie
Agnews H. (Rappaport)	80	<b>- 0.18</b>	<b>61%</b>	Milieuthherapie
Soteria (Mosher)	129	<b>- 0.20</b>	<b>43%</b>	being with
Soteria-Bern (Ciompi)	44	<b>- 0.09</b>	<b>43%</b>	being with
API-Studie (Lehtinen) <i>Vergleich: NAT + NL !</i>	106	<b>- 0.16</b>	<b>43%</b>	Need adapted Treatment <sup>11</sup>

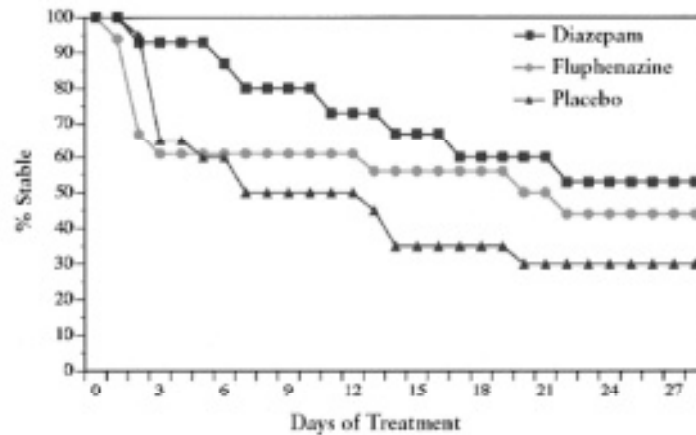
## Diazepame bei Schizophrenie

- Bei Rezidiven nach Vollremission  
Lorazepam in 50% ausreichend.  
Pilotstudie: N=53
- Initiale Medikation Lorazepam oder  
Diazepam

*Carpenter et al Am J P 1999*

12

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



Carpenter et al. 1999

13

## Niedrigdosierung

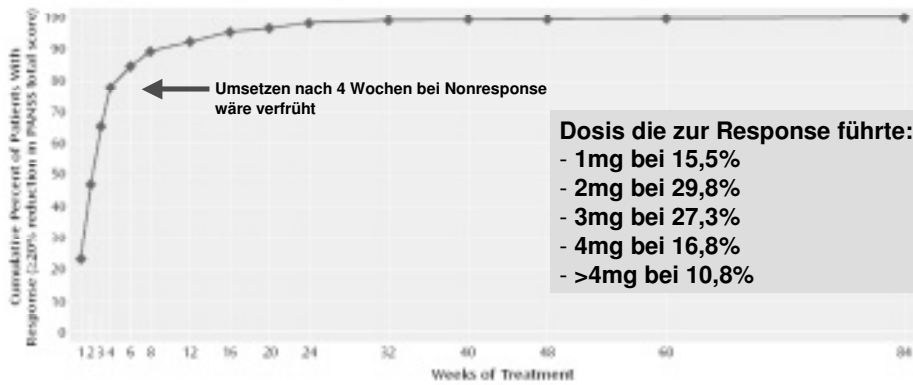
- Durchschnittliche Akutdosis von Haldol pro Tag 4 +/- 2 mg (*McEvoy AGP 1991*)
- Akutdosis bei Ersterkrankten: 1-2 mg Haldol-Äquivalent/Tag (*Kapur AJP 1996*)
- Gleichwertigkeit von 2 und 8 mg Haloperidol in der Akutbehandlung (*Oosthuisen et al 2004*)
- Keine Studien zu Niedrigdosierung von Atypika
- Keine Kontrolle der Bedeutung des therapeutischen Milieus

14

## 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



Nonresponder in Woche eins respondieren zu 40% in Woche 4

15

Emsley et al. 2006; Am J Psychiatry

## Evaluation der bedürfnisangepassten Behandlung mit selektiver Neuroleptika-Anwendung

16

## API Studie

106 Pat First Episodes:

65% Schizophrenie + schizophreniform

Multizentrische Studie (3 Ex + 2 Ko Regionen)

67 Pat Experimentalgruppe: NAT + 43% ohne NL

39 Pat Kontrollgruppe: NAT + 94% mit NL

### Outcome

Insgesamt gut

Kein DUP Effekt

*Lehtinen et al Eur Psychiatry 2000*

## API Outcome 2 Jahre

**Table VIII.** Two-year outcome by site; proportions by percentage.

<i>Outcome measure</i>	<i>Experiment</i>	<i>Control</i>	<i>Total</i>	<i>P</i>
Less than 2 weeks in hospital during 2 years	50.8	25.6	41.5	0.011
No psychotic symptoms during last year	58.2	41.0	51.9	0.088
Employed	32.8	30.8	32.1	0.826
GAS score 7 or more	49.2	25.0	40.2	0.019
Retained grip on life	65.7	55.3	61.9	0.291

## API - Psychotische Symptome

Risiko für psychotische Symptome  
nach logistischer Regression für  
Geschlecht, Alter, Diagnose, DUP:

Experimentalgruppe : Kontrollgruppe  
**1** : **3.33**

19

## API - Psychotische Symptome

The most remarkable finding from this analysis is that the difference between the experimental and control group became even more pronounced when the other (confounding) variables were taken into consideration. The risk of showing psychotic symptoms during the last follow-up year was more than threefold for the control group in comparison to the experimental group. What is noteworthy is that time from first psychiatric symptoms and time from first psychotic symptoms were not associated with the outcome.

Lehtinen et al: Eur Psychiatry 2000:312-20<sub>20</sub>

## Untergruppe mit/ohne Neuroleptika

### **Initial:**

kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne NL-Behandlung in:

- prämorbidem Funktionsniveau
- Erwerbstätigkeit
- Anzahl psychotischer Symptome
- Dauer der unbehandelten Psychose (!)

### **Ergebnis:**

Patienten unter Neuroleptika:

signifikant schlechteres Behandlungsergebnis  
schwerere Störung – schlechterer Verlauf - ? <sup>21</sup>

## Behandlungsergebnisse unter selektiver Neuroleptikatherapie

*Within the experimental group, those patients who received neuroleptics did not differ statistically significantly from those who did not according to the assessments made at the initial examination. These assessments included premorbid adjustment, employment, number of psychotic symptoms, duration of untreated psychosis and diagnosis. On the other hand, those who had received neuroleptics had a significantly worse outcome, suggesting a more severe type or course of illness in comparison to those who had not received neuroleptics.*

22

## API Neuroleptika über 5 Jahren

<u>Variable</u>	<u>Experiment</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>p</u>
Neuroleptika Jahr 0-2	<b>57%</b>	<b>94%</b>	<b>0.001</b>
Neuroleptika Jahr 2-5	<b>49%</b>	<b>78%</b>	<b>0.01</b>
<u>Wenn angewandt:</u>			
Jahr 0-5: NL in Wochen	<b>127 (sd=92)</b>	<b>186 (sd=92)</b>	<b>0.01</b>
Jahr 2-5: NL in Wochen	<b>87 (sd=74)</b>	<b>120 (sd=73)</b>	<b>0.04</b>

14.5.2008

Klaus Lehtinen

<sup>23</sup> 23

## Neuroleptika - Dosierungen

<u>Variable</u>	<u>Experiment</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>p</u>
	meist:	übliche	
Dosis Hal-Ä.	0.5 - 3.0 mg	Praxis	
> 450 CPZ-Ä. (= 8,5 mg Hal)	3 %	12,8%	0.05

24

## Anxiolytika über 5 Jahre

<u>Variable</u>	<u>Experiment</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>p</u>
Anxiolytika Jahr 2-5	26%	35%	0.36

### Wenn angewandt:

in Wochen	97(sd=61)	105(sd=61)	0.71
-----------	-----------	------------	------

25

## API Outcome nach 5 Jahren

<u>Variable</u>	<u>Experiment</u>	<u>Kontroll</u>	<u>p</u>
Keine Hospitalisierung 2-5 Jahr	88%	68%	0.02
Stationäre Tage über 5 Jahre			
Mittel	138	229	0.10
Median	28	84	
Rente	28%	54%	0.01

14.5.2008

Klaus Lehtinen

## API Outcome nach 5 Jahren

<u>Variable</u>	<u>Experiment</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>p</u>
Keine psychotischen Symp. 2-5 Jahr in CPRS	<b>54%</b>	<b>41%</b>	0.19
BPRS-score (mittel)	<b>26.7 (sd=8.4)</b>	<b>32 (sd=11)</b>	0.02
Erhaltener "grip of life"	<b>79%</b>	<b>58%</b>	0.03
GAS-score (mittel)	<b>6.4 (sd=1.8)</b>	<b>5.9 (sd=1.8)</b>	0.18

14.5.2008

Klaus Lehtinen

27  
27

## Vergleich API und OD

Historischer Vergleich:

Eine Region der API-Studie: Westlappland

2 Kohorten: 92-93 und 94-97

- wachsende Kompetenz
- veränderte systemische Methodik

28

<b>NATM Evaluation 5 Jahre</b>			
<b>Alle First Episodes in der Region</b>	<b>API N=34 4/92 -12/93</b>	<b>OD N=46 1/94 -12/97</b>	
DUP	4.2 Mon	3.3 Mon	s.
Therapieabbruch	18 %	5 %	s.
Hospitalisierung	42 Tage	17 Tage	s.
Rückfälle: 1 u. mehr	39 %	29 %	ns
Neuroleptika	n. 5 J: 24 % insges: 39%	nach 5 J: 17 % insgesamt: 29 %	ns
<small>Seikkula et al.: Psychotherapy and Research, 2006</small>			<small>29</small>

<b>NATM Evaluation 5 J Ergebnisse</b>			
	<b>API N=34</b>	<b>OD N=46</b>	
Keine psychotischen Restsymptome	76 %	82 %	ns
In Arbeit o. Studium	70 %	76 %	ns
arbeitslos	3 %	10 %	ns
Disability allowance	27 %	14 %	ns
Individualtherapie	42 %	46 %	ns
Therapieversammlungen	37 mal	24 mal	ns <small>30</small>

Neuroleptika im Psychose-Spektrum						
	keine NL		vorübergehend NL		auf Dauer NL	
<b>Prodromal BLIPS</b>	13/16	81%	3/16	19%	0	
<b>Kurze Psychosen</b>	15/17	88%	2/17	12%	1/17	
<b>Schizoaffect Psychose (API)</b>	6/8	75%				
<b>Schizophreniform</b>	13/15	86%	1/13			1/13
						2-5
<b>Schizophrenie</b>	18/32	56%	5/32	16%	9/32	28%
						0-2
						13/30 43% <sup>31</sup>
						2-5

OPEN DIALOGUE IN ACUTE PSYCHOSIS						
Relapses compared to use of neuroleptics during the early phase of the treatment						
	Neuroleptics		Total /%	Chi-sq.	P	
	Not-used	Used				
<b>Relapses 0-2 years</b>	-----					
0	56	7	63/ 82 %	8.97;3	.030	
At least 1	9 (13%)	5 (41%)	14/ 18 %			
<b>Relapses 2-5 years</b>	-----					
0	47	9	56/ 73 %	2.96;2	ns	
At least 1	16 (27%)	3 (25%)	19/ 27 %			
-----						
Total number of relapse cases: 28%						

## Weitere Effekte

- fast keine „neuen Chroniker“
- Inzidenz für Schizophrenie von 3.5 auf 0,7 /100.000 gesenkt.  
Systemeffekt ?

33

Westlappland (API+OD)  
vs.  
Stockholm

34

## COMPARISON OF 5-YEARS FOLLOW-UPS IN WESTERN LAPLAND AND STOCKHOLM

	ODAP Western Lapland 1992-1997 N = 72	Stockholm* 1991-1992 N=71
Diagnosis:		
Schizophrenia	59 %	54 %
Other non-affective psychosis	41 %	46 %
Mean age years		
female	26.5	30
male	27.5	29
Hospitalization days/mean	<b>31</b>	<b>110</b>
Neuroleptic used	29 %	93 %
- ongoing	<b>17 %</b>	<b>75 %</b>
GAF at f-u	66	55
Disability allowance or sick leave	<b>19 %</b>	<b>62 %</b>

- \*Svedberg, B., Mesterton, A. & Cullberg, J. (2001). First-episode non-affective psychosis in a total urban population: a 5-year follow-up. *Social Psychiatry*, 36:332-337. 35

## NAT - Kupittaa Studie

### Familiendynamik und Neuroleptika

## Kupittaa-Studie

- **Zielsetzung:**

Ermittlung der Indikation für Neuroleptika im Rahmen einer psychotherapeutischen Behandlung

- **Vorgehen:**

Initialer Verzicht auf Neuroleptika für 2 Wochen in einer Gruppe von 85 Patienten mit Schizophrenie und schizophreniformer Psychose

Low dose Gabe von Neuroleptika gemäß einer entwicklungspsychologischen und familiendynamischen Diagnostik

Behandelte Fälle aus stationärer und ambulanter Behandlung der Jahre 1989 – 1998.

37

## Identitätskrise

### Persönlichkeit:

- Entwicklung und Identität phasengerecht und normal trotz kumulativer Traumatisierungen

### Familiendynamik:

- Interaktionsatmosphäre in der Familie ist offen
- Eltern verwickeln Pat. nicht in ihre Auseinandersetzungen

### Therapie:

- Bedürfnis nach Sicherheit und intensives Halten, das spontane Remission und weitere Reifung der Identität zuläßt.
- Wenn Psychotherapie erforderlich ist, dann Einzeltherapie, die von Familientherapie flankiert wird.

### Neuroleptika:

- sind nicht angebracht.

38

## Trennungskrise

### Persönlichkeit:

- Entwicklungsrückstände in allen Phasen der psychischen und sozialen Entwicklung in Verbindung mit einer "Borderline" – Persönlichkeitsstruktur (Kernberg)

### Familiendynamik:

- ausgedehnter und quälender Trennungsprozess
- plötzliche und stürmische Versuche der Ablösung
- Interaktionsatmosphäre der Familie ist nicht offen
- Eltern verwickeln den Patienten in ihre Auseinandersetzungen

### Therapie:

- Intensive Familien- und Einzelpsychotherapie von Anfang an, vielfach über Jahre.

Neuroleptika sind gut wirksam und oft angezeigt (66%).

- Kann sowohl gute als auch schlechte Prognose bedeuten. <sup>39</sup>

## "Double-bind"- Krise

### Symptomatik und Persönlichkeit:

- Affektverflachung – Autismus – Isolation
- psychosoziale Regression oder Defizite
- Identitätsbildung diffus
- Beginn der Psychose schleichend – chronisch psychotisch

### Familiendynamik:

- ausgedehnte Symbiose
- Atmosphäre in der Familie „mystifiziert“
- Situationen mit "double-bind" – unauflösliche Verstrickungen

### Therapie:

- umfangreiche rehabilitative Interventionen
- Neuroleptika meist

40

## 4- u. 8-Jahresergebnisse des Kupittaa-Projekts - 37 Patienten

Gruppe	n	Kein psychot. Symptome	Noch in Behandlung	Rente	Nie Neuroleptika bis Follow-up über 8 J
Identitäts krise	10	100 %	10 %	10 %	<b>90 %</b>
Trennungs- krise	21	71 %	47 %	38 %	33 %
Double- Bind-Krise	6	33 %	84 %	<b>100 %</b>	<b>17 %</b>
Total	37	<b>73 %</b>	43 %	56 %	<b>45 %</b>

*Räkköläinen et al 1997*

41

## Langzeitverlauf mit selektiv NL

- **64 Patienten mit Diagnose „Schizophrenie“**  
**Prospektive Langzeitverlaufsstudie über 15 Jahre**
- 39 % der Patienten waren dauerhaft ohne NL  
70 % davon bereits innerhalb der ersten 2 Jahre
- Diese Patienten hatten einen signifikant und  
zunehmend besseren Verlauf als die Patienten unter  
NL (Global Functioning and Adjustment Scale)
- Nach 15 Jahren hatten die Patienten ohne NL  
signifikant mehr Perioden von Recovery

*Harrow et al 2005 u. 2007*

42

## Langzeitverlauf mit selektiv NL

	Nach <b>10</b> Jahren (Symptome im 10. Jahr)	Nach <b>15</b> Jahren (Symptome im 15. Jahr)
40% Pat <b>ohne</b> NL	23% psychot. Sy	28% psychot. Sy
60 % Pat <b>mit</b> NL	79% psychot. Sy	64% psychot. Sy

Harrow et al 2007

43

## Langzeitverlauf mit selektiv NL

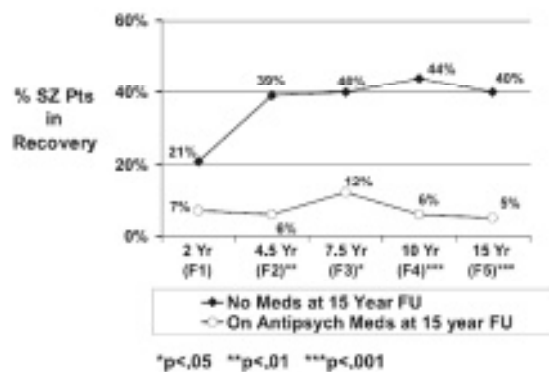


FIGURE 2. Schizophrenia patients who at the 15-year follow-up are on antipsychotic medications: Previous functioning of these patients.

Harrow et al 2007

44

## Prädiktoren für neuroleptikafreien Behandlungsversuch (1)

### Weitgehend gesicherte Prädiktoren:

- Gute altersentsprechende psychosoziale Kompetenz vor Beginn der Erkrankung
- späteres Manifestationsalter
- keine psychiatrische Behandlung der Eltern

45

## Prädiktoren neuroleptikafrei (2)

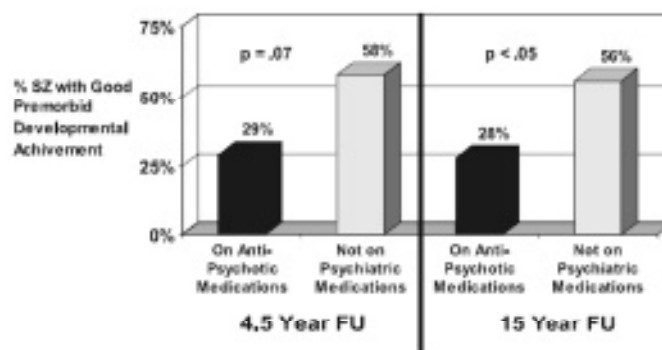


FIGURE 5. Premorbid developmental achievements as a later influence on medication treatment among schizophrenia patients (sz).

Harrow et al 2007

46

## Prädiktoren neuroleptikafrei (3)

### Prädiktoren zur Symptomatik:

- akuter Symptombeginn (**nicht** jedoch in Soteria!)
- keine Sprachstörungen
- DUP **nicht** bedeutsam

47

## Diagnose und DUP ist kein Prädiktor für neuroleptikafreie Behandlung

	Schizophrenie	Schizophreniform	Signifikanz
NAT API	41 % ohne NL	44 % ohne NL	n.s.
Soteria	47 % ohne NL	49 % ohne NL	n.s.

*Bola & Mosher 2002; Bola 2006*

48

## Prädiktoren neuroleptikafrei (4)

### Nur in Einzelstudien:

- deutliche Auslösefaktoren
- Fehlen schizoider Persönlichkeitszüge
- Todesthematik in Psychose
- Begleitsymptome einer affektiven Erkrankung
- gute familiäre Unterstützung
- Ablösung zulassendes Familiensystem
- frühere kürzere psychotische Episoden bzw. kürzere Hospitalisierungen

49

## DUP Problematik I

- Die neuroleptische Verkürzung der DUP hat in den meisten Studien keinen positiven Einfluss auf den Verlauf.

*(Craig et al 2004, Garety et al 2006, Kuipers et al 2004, Marshall Rathbone **cochrane review** 2006, Larsen et al 2006)*

- Wenn überhaupt, hat Early Intervention divergente geringe kurzfristige Effekte auf positive oder negative Symptome. Jedoch keine Effektpersistenz bereits nach 1 Jahr. *(Larsen et al 2006)*

50

## DUP II

- Neurotoxizität der unbehandelten akuten Psychose unwahrscheinlich.  
*(Ho et al AJP 2003, McGlashan 2006)*  
Evtl. wenn DUP sehr lang (ca. 2 J) oder bei Subgruppe
- Fortschreitende Gehirnveränderungen trotz und durch Neuroleptika-Therapie
- Keine Belege für neuroprotektive Wirkung von NL
- Falsches Argument für Sofortmedikation

51

## Neuroleptika prodromal ?

Nein

- Konversionsrate über 18 Monate 60%
- Wie lange soll mit Neuroleptika behandelt werden ?
- Durch NL Upregulation: erhöhte Rezidivrate nach Absetzen wahrscheinlich
- Negative Effekte: NS NK ND MS Mortalität
- NL als Ersatz für geeignete psychosoziale Behandlung
- Bisher keine Studie mit Familientherapie

52

## Warum Anteil ohne NL besser ?

- Episodik
- Seltener Rezidive: Stabilität – Umfeld
- Keine Negativ-Symptome
- Keine Einschränkung der Neurokognition durch NL
- Keine Neurodegeneration längerfristig
  
- Mehr erlebte Selbstwirksamkeit ?
- Bessere Coping-Techniken ?
- Bessere Integration der Psychose ?

53

## Fazit

Psychiatrische Versorgung ist oft an der Chronifizierung von Patienten beteiligt.

Das Fundament einer guten Psychosenbehandlung ist ein komplexes und fokussiertes psychosoziales Behandlungsmodell.

Neuroleptika müssen in einem solchen Behandlungssystem nur noch selektiv und wenn in meist niedrigen Dosierungen gegeben werden Sie ergänzen die psychosoziale Behandlung nur dann, wenn diese allein nicht hinreicht.

54

## Kerninterventionen

- Arbeit mit den Familien und dem erweiterten sozialen Kontext von Anfang an und kontinuierlich.
- Beziehungskontinuität über 5 Jahre (nicht nur Behandlungskontinuität)
- Mindestens eine dauerhafte tragfähige therapeutische Beziehung, die hoffnungsvoll begleitet. (Passung)

55

## Kerninterventionen

- Reizschützende, traumasensible, psychosebegleitende Milieus
- Direkter Lebensfeldbezug und größtmögliche Normalität
- Psychotherapeutische Kompetenz
- Frühestmögliche Integration in Ausbildung und Beruf
- Alle weiteren Interventionen sind m. E. nachrangig.

56

Die Rate des Nicht-Einsatzes von Neuroleptika und ihre Dosierungshöhe sind dabei **ein** Kriterium für die Behandlungsqualität.

Wer ohne NL erfolgreich behandeln kann, muss effektive Formen des offenen Dialogs haben.

57

VIELEN DANK

Fragen und Kritik  
v.aderhold@gmx.de

58