

# Lebenslange neuroleptische Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie

## Lifelong Relapse Prevention with Antipsychotics in Schizophrenia

### Autoren

**Pro:** Alkomiet Hasan  
**Kontra:** Thomas Wobrock

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1248517>  
Psychiatr Prax 2010; 37: 268–270  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York ·  
ISSN 0303-4259

### Korrespondenzadressen

**Dr. med. Alkomiet Hasan**  
Zentrum für Psychosoziale  
Medizin  
Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Von-Siebold-Straße 5  
37075 Göttingen  
ahasan@gwdg.de

### Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Wobrock

Zentrum für Psychosoziale  
Medizin  
Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Von-Siebold-Straße 5  
37075 Göttingen  
twobroc@gwdg.de

**Pro** Die wesentlichen Ziele der langfristigen oder sogar lebenslangen neuroleptischen Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer Schizophrenie sind vor allem die konsequente Symptomremission, die Verhinderung einer progredienten Symptomverschlechterung und die Rezidivprophylaxe. Bei dieser lebenslangen Therapie ist ein integratives Therapiekonzept [1], welches individuell auf den Patienten abgestimmt ist, mit den Bestandteilen Pharmakotherapie, Psychotherapie, Familientherapie und Psychoedukation der entscheidende Schlüssel zum Erfolg. Nach der Erstmanifestation ist die langfristige Therapie über die ersten beiden Therapiejahre hinaus im Einzelfall zu diskutieren, jedoch muss bei einem Rezidiv oder multiplen Rezidiven der Erkrankung, was sicherlich der Mehrheit der Patienten entspricht, eine lebenslange Therapie dringend in Betracht gezogen werden [2].

Ältere Arbeiten konnten zeigen, dass es selbst nach einem jahrelangen symptomfreien Intervall unter konsequenter antipsychotischer Medikation (2–5 Jahre) nach Absetzen dieser Medikation mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem Rückfall kommt [3]. Durch ein Rezidiv kann es zu sehr negativen Konsequenzen für den Betroffenen, mit Zunahme der positiven wie auch der negativen Symptomatik und z.T. erhöhten Neuroleptikadosierungen kommen. Ebenfalls drohen Verlängerungen der stationären Behandlungen mit den bekannten psychosozialen und sozioökonomischen Folgen.

### Neuroleptika haben die vielfersprechendsten Effekte

Neben intensiver Arbeit an der Compliance des Patienten haben Neuroleptika die größte Effektivität in der Rezidivprophylaxe. Diese rezidivprophylaktische Wirkung der Antipsychotika wurde mittlerweile in einer Vielzahl von Studien innerhalb der letzten 50 Jahre mehrfach gezeigt [1,4].

Bemerkenswert ist hierbei, dass eine kontinuierliche und langfristige, d.h. auch lebenslange, antipsychotische Therapie das Rezidivrisiko um knapp 60% verringern kann [5]. Selbst bei Patienten mit einer schizophrenen Ersterkrankung, bei denen nach 1-jähriger Depotbehandlung ein fachärztlich begleiteter Absetzversuch unternommen wurde, betrug die Rezidivrate 78% nach einem Jahr und 96% nach 2 Jahren (Kriterium: Zunahme der psychotischen Symptome auf der Brief Psychiatric Rating Scale) [6]. Aus diesen Gründen hat die Empfehlung, dass nach einem ersten Rezidiv eine medikamentöse antipsychotische Behandlung kontinuierlich für 2–5 Jahre (und nach multiplen Rezidiven gegebenenfalls lebenslang) erfolgen sollte, Einzug in die nationalen und internationalen Therapierichtlinien (z.B. [2]) gefunden und sollte auch in der klinischen Anwendung dringend Beachtung finden.

### Risiko-Nutzen-Abwägung

Die lebenslange neuroleptische Rezidivprophylaxe bei der Schizophrenie steht im Spannungsfeld der medizinisch evidenten Rückfallprophylaxe, dem Nebenwirkungsprofil der Typika (z.B. extrapyramidale Bewegungsstörungen) und Atypika (z.B. metabolische Störungen) im Langzeitverlauf, dem individuellen Krankheitsverlauf und der Wünsche und Bedürfnisse des betroffenen Patienten. Die Auswahl des Präparates, die Höhe der Dosierung und die Galenik (orale Medikation versus Depotmedikation) müssen dem individuellen Einzelfall angepasst werden.

### Wie behandeln?

Aus heutiger Sicht sprechen die Daten eher für eine kontinuierliche Langzeittherapie mit einer im Vergleich zur Akutphase niedrigeren Neuroleptikadosierung und gegen die intermittierende Therapie mit Anpassung der Dosierung bei Frühzeichen der Erkrankung. Die Problematik ist jedoch, dass aktuelle, methodisch einwandfreie

Studien zu dieser Thematik fehlen. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 1996 konnte zeigen, dass die intermittierende Therapie mit Neuroleptika mit einer doppelt so hohen Rückfallrate im Vergleich zu der kontinuierlichen Therapie unterlegen ist [7].

Die Dosierung innerhalb dieser lebenslangen Therapie sollte zwischen 300 und 600 mg Chlorpromazinäquivalente liegen, denn Dosierungen unterhalb dieses Bereiches erhöhen wiederum das Rückfallrisiko [8]. Wie in der Akutbehandlung werden auch in der lebenslangen Behandlung nach heutiger Sicht atypische Substanzen vor dem Hintergrund der einzelnen Nebenwirkungsprofile den typischen Substanzen vorgezogen.

### Compliance und Nebenwirkungen

Auch eine optimal gestaltete Langzeitbehandlung kann nur wirken, wenn der betroffene Patient die Medikation auch wie vereinbart einnimmt. Ein wesentlicher Punkt für das schizophrene Rezidiv ist die Noncompliance des Patienten, denn ungefähr 2 Drittel der Patienten halten sich nicht an das verordnete Therapieregime [9]. Diese kann sich durch ein vollständiges Absetzen der Medikation, aber auch durch eine selbstständige Reduktion der Medikamente (partielle Noncompliance), manifestieren.

Ein weiterer wesentlicher Punkt in der lebenslangen Behandlung ist ein intensives Monitoring (beginnende Dyskinesien, Gewichtszunahme, Laborveränderungen) sowohl der substanzspezifischen Nebenwirkungen als auch der Veränderungen in der Psychopathologie (Frühwarnzeichen) des Betroffenen. Aus diesen Gründen muss eine lebenslange neuroleptische Therapie bei der Schizophrenie stets fachärztlich begleitet werden, um Rezidive und unerwünschte Wirkungen zu vermeiden.

### Fazit

Die Schizophrenie ist eine häufig chronifizierende Erkrankung, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität für Betroffene und einer enormen Belastung der Angehörigen führt. Da diese Erkrankung bereits im jungen Erwachsenenalter auftritt und häufig das Erlangen einer ausreichenden beruflichen Qualifikation, einer langfristigen Berufstätigkeit und den Aufbau stabiler Partnerschaften verhindert, muss die Therapie effektiv und andauernd sein. Durch jedes Rezidiv mit erneuter Hospitalisierung kommt es bei den Betroffenen zu einer massiven Störung der beruflichen und sozialen Entwicklung.

Durch eine lebenslange neuroleptische Behandlung ist es möglich, die Zahl dieser Rezidive gering zu halten und den betroffenen Patienten ein symptom- und beschwerdefreies Leben zu ermöglichen. Bei vielen nicht psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise der arteriellen Hypertonie und verschiedenen Autoimmunerkrankungen, werden durch eine lebenslange pharmakologische Therapie außerordentliche Erfolge verzeichnet. Dieses sollte auch das Ziel der neuroleptischen Therapie bei der Schizophrenie sein.

Aus diesen Gründen und der umfassenden Evidenz für diese Therapieform, die Einzug in die nationalen und internationalen Behandlungsrichtlinien gefunden hat, ist der Verzicht auf eine lebenslange neuroleptische Therapie unter Berücksichtigung der intraindividuellen Bedürfnisse und Nebenwirkungen des jeweiligen Patienten nicht mehr zu begründen.

### Kontra

Die Schizophrenie ist eine häufig chronisch verlaufende und in vielen Fällen rezidivierende Erkrankung. Dass eine kontinuierliche antipsychotische Therapie über mehrere Jahre das Risiko eines Krankheitsrezidivs um bis zu 2 Drittel verringern kann, wurde in vielen Studien gezeigt und auch in den älteren und neueren evidenzbasierten Leitlinien zur Schizophreniebehandlung festgehalten [2, 10]. Folgerichtig wird auch eine kontinuierliche antipsychotische medikamentöse Behandlung empfohlen [2, 10, 11], allerdings wird in der britischen NICE-Leitlinie explizit darauf hingewiesen, dass in Ausnahmefällen wie beispielsweise bei besonderer Sensitivität für Nebenwirkungen auch eine gezielte Intervallbehandlung überlegt werden sollte [10].

Besteht bez. der in der Regel zu empfehlenden Fortsetzung der antipsychotischen Behandlung nach der Akutphase noch weitgehend Einigkeit, so wird bei Festlegung der erforderlichen Dauer die Formulierung unscharf. So wird in der Langversion der deutschen Leitlinie ausgeführt, dass aus den Studien zur Langzeitwirksamkeit (Absetz- und prospektive Studien) der Antipsychotika zwar Empfehlungen für die Dauer der antipsychotischen Medikation abgeleitet werden können, jedoch eine hochwertige Evidenz zur optimalen Dauer der Langzeittherapie nicht verfügbar ist [2]. Dies ist auch der Grund, warum die Empfehlung nach einem ersten Rezidiv eine medikamentöse antipsychotische Behandlung kontinuierlich für 2–5 Jahre (und nach multiplen Rezidiven ggf. lebenslang) durchzuführen, im Zeitraum sehr unpräzise gehalten ist und in der deutschen Leitlinie nur mit niedrigem Empfehlungsgrad (Grad C) ausgesprochen wird [2]. Dies wirft die Frage für den Behandler auf, wie eine individuell angepasste medikamentöse Langzeitbehandlung zu gestalten ist, und ob Anhaltspunkte existieren, bei welchen Patienten nach welchem Zeitraum ein Absetzen der neuroleptischen Therapie nicht nur vertretbar, sondern möglicherweise auch von Vorteil ist.

### Welche Patienten profitieren möglicherweise nicht von einer lebenslangen Neuroleptikatherapie?

Nach einer ersten schizophrenen Episode zeigt sich bei etwa 15–20% der Patienten im weiteren Verlauf kein Rezidiv mehr [2, 11]. Da es noch keine zuverlässigen Rückfallprädiktoren für diese Gruppe außer allgemeinen Eigenschaften für einen besseren Verlauf wie etwa weibliches Geschlecht, rascher Beginn, geringe Dauer der unbehandelten Psychose, kein komorbider Substanzkonsum gibt, wird empfohlen, bei Erstmanifestation die antipsychotische Therapie mindestens 1–2 Jahre nach Abklingen der akuten Episode fortzusetzen [2]. Kommt es durch vor allem äußere Stressoren zu einem ersten Rezidiv, so stellt sich die Frage, ob sich damit die Rückfallwahrscheinlichkeit im weiteren Verlauf und damit gar die Gesamtprognose entscheidend ändert. Neben der Pharmakotherapie erwiesen sich insbesondere Psychoedukation, kognitive Verhaltenstherapie und Familieninterventionen als wirksam in der Rezidivprophylaxe [2]. So könnte möglicherweise davon ausgegangen werden, dass Patienten, welche einen Rückfall durch äußere Stressoren erlitten haben, die oben genannten Verfahren durchlaufen und ein Verständnis für Frühwarnzeichen entwickelt haben sowie über ein gezielt trainiertes und verbessertes Stressmanagement verfügen, eine reduzierte Rückfallwahrscheinlichkeit aufweisen. Dementsprechend wäre hier eine längerdauernde (über 5 Jahre hinaus durchgeführte) Neuroleptikabehandlung nicht notwendig. Zudem liegen kontrollierte Studien, welche den Langzeitverlauf über mehr als 5 Jahre bei Patienten beobachten, bei denen die neuroleptische Medikation allmählich abgesetzt wurde, nicht vor.

Daneben bestehen Hinweise, dass für die Gruppe der Patienten mit auch unter Clozapin therapieresistentem Verlauf die Rückfall- bzw. Verschlechterungsrate geringer ist als bei solchen, welche auf Neuroleptika angesprochen haben [12]. Somit erscheint eine antipsychotische Pharmakotherapie dann nicht langfristig oder gar lebenslang vertretbar, wenn der Patient bisher nicht profitiert hat, d.h. die Symptome sich nicht gebessert haben oder die Besserung in einem sehr ungünstigen Verhältnis zu aufgetretenen Nebenwirkungen steht. Jedem erfahrenen Kliniker sind Patienten bekannt, welche eine neuroleptische Behandlung über längere Zeit ablehnen, und sich im Langzeitverlauf nicht von Patienten unter dauerhafter Neuroleptik unterscheiden.

### Risiko-Nutzen-Abwägung

Einer lebenslangen neuroleptischen Rezidivprophylaxe mit einem reduzierten Rückfallrisiko stehen die Langzeitfolgen einer neuroleptischen Behandlung gegenüber. Auch bei der Therapie mit modernen Antipsychotika ist mit einem Auftreten von irreversiblen tardiven Dyskinesien zu rechnen, so werden in einer neueren Untersuchung an hauptsächlich mit modernen Antipsychotika (der sog. zweiten Generation) behandelten Patienten Inzidenzraten von 0,73% für tardive Dyskinesien mit einer Persistenz von über 80% in 2 Jahren angegeben [13]. Neben den extrapyramidalen Störungen spielen metabolische Komplikationen bei der antipsychotischen Pharmakotherapie eine entscheidende Rolle. Gerade unter den modernen Antipsychotika ist das Risiko für das Auftreten eines metabolischen Syndroms oder eines Diabetes mellitus erhöht [14]. Dieses wird mit für die erhöhte Mortalität bei schizophrenen Erkrankten verantwortlich gemacht, da in einigen Studien eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität mit der Exposition einer Neuroleptikabehandlung korrelierte [15]. Allerdings soll nicht verschwiegen werden, dass in einer finnischen Kohorte eine Langzeitbehandlung mit Antipsychotika (über 7–11 Jahre) mit einer reduzierten Mortalität assoziiert war, was vermutlich z.T. auf eine verringerte Suizidalität unter Clozapin zurückgeführt werden kann [16].

### Wie absetzen?

Wenn die Entscheidung für ein Absetzen der neuroleptischen Medikation bei stabilem Verlauf gefallen ist, so sollte die Dosis nur allmählich und schrittweise über einen längeren Zeitraum ausgeschlichen werden, da sich bei abruptem Absetzen erhöhte Rückfallraten und Verschlechterungen zeigten [17]. In diesem Zusammenhang ist ebenfalls interessant, dass die meisten Rückfälle innerhalb von 6–12 Monaten nach Absetzen auftreten und bei keinem Auftreten eines Rezidivs innerhalb dieses Zeitraums mit einem eher stabilen weiteren Verlauf zu rechnen ist [17].

### Fazit

Ob eine neuroleptische Pharmakotherapie über einen langen Zeitraum oder gar lebenslang fortzuführen ist, bedarf einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass in den letzten Jahren in der Behandlung der Schizophrenie immer mehr patientenrelevante Parameter in den Vordergrund getreten sind. Dabei spielen weniger die von Behandlern aufgestellten Ziele wie konsequente Symptomremission, Verhinderung einer Symptomverschlechterung und Rezidivprophylaxe eine Rolle, sondern es gewinnt die objektive und subjektive Lebensqualität zunehmend an Bedeutung [10, 18]. Als Prädiktor für eine erniedrigte subjektive Lebensqualität fungiert

dabei u.a. auch die Höhe der antipsychotischen Dosierung [18]. Oft berichten Patienten unmittelbar nach einer Dosisreduktion oder dem Absetzen von einer subjektiven Verbesserung und erhöhtem Wohlbefinden, was einem u.U. erhöhten Rückfallrisiko gegenübergestellt werden muss. Entscheidend ist, dass die Entscheidung für oder wider eine andauernde (lebenslange) antipsychotische Pharmakotherapie vom Therapeuten und Patienten gemeinsam zu treffen ist. Denn nur so kann eine wirkliche individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden und ggf. die Therapiadhärenz erhöht werden.

### Literatur

- 1 Lambert M, Naber D. Pharmakotherapie der Schizophrenie. Taschenatlas spezial. Stuttgart: Thieme, 2009
- 2 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN. Leitlinienprojektgruppe: W. Gaebel (federführend), P. Falkai, S. Weinmann, T. Wobrock. S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 2006
- 3 Cheung HK. Schizophrenics fully remitted on neuroleptics for 3–5 years – to stop or continue drugs? Br J Psychiatry 1981; 138: 490–494
- 4 Davis JM, Andriukaitis S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. J Clin Psychopharmacol 1986; 6 (1 Suppl.): 2–10
- 5 Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA et al. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 173–188
- 6 Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. Am J Psychiatry 2001; 158: 1835–1842
- 7 Kane JM. Schizophrenia. N Engl J med 1996; 334: 34–41
- 8 Lehman AF, Steinwachs DM. Evidence-based psychosocial treatment practices in schizophrenia: lessons from the patient outcomes research team (PORT) project. J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry 2003; 31: 141–154
- 9 Leucht S, Barnes TR, Kissling W et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry 2003; 160: 1209–1222
- 10 NICE. Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 82, Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health. Issue date March 2009 <http://guidance.nice.org.uk/CG82/NICEGuidance/pdf/English>
- 11 Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2006; 7: 5–40
- 12 Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R et al. Relapse following clozapine withdrawal: effect of neuroleptic drugs and cyproheptadine. Psychopharmacology (Berl) 1996; 124: 176–187
- 13 Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ et al. Incidence and persistence of tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. J Psychopharmacol 2010; 24: 1031–1035
- 14 Smith M, Hopkins D, Peveler RC et al. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2008; 192: 406–411
- 15 Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. Schizophr Res 2009; 113: 1–11
- 16 Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 2009; 374: 620–627
- 17 Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD et al. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 49–55
- 18 Yamauchi K, Aki H, Tomotake M et al. Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 2008; 62: 404–411