

Dosisstrategien zur Behandlung der Schizophrenie

Patientencompliance ist von zentraler Bedeutung

Annegret Czernotta

Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode erleiden zu mehr als 80 Prozent einen Rückfall innerhalb des ersten Krankheitsjahrs. Der häufigste Grund für den Rückfall: mangelnde therapeutische Compliance. Es bedarf verschiedener Behandlungsstrategien, um die Patienten zu stabilisieren.

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende Erkrankung. Die Inzidenz der Erkrankung ist tief, allerdings chronifiziert sie bei zwei Dritteln der Betroffenen, oder diese zeigen chronisch rezidivierende Verläufe. Vor allem das Suizidrisiko bleibt mit über 10 Prozent über die gesamte Lebenszeit hoch. Ein früher und effektiver Behandlungsbeginn kann den Verlauf der Prognose entscheidend verbessern – das gilt insbesondere für die erste schizophrene Episode zu Beginn der Erkrankung. Grundsätzlich sind ein früher Erkrankungsbeginn sowie das männliche Geschlecht eher ungünstige Einflussfaktoren. Ein akuter und rascher Krankheitsbeginn ist hingegen ein Prädiktor für einen günstigen Verlauf.

Evidenzbasierte Daten zeigen, dass die Therapieantwort innerhalb der ersten zwei Wochen für den weiteren Therapieverlauf entscheidend ist. Erreichen die Patienten innerhalb der ersten beiden Wochen eine Besserung ihrer Symptomatik, sind sie eher gewillt, die Medikamente über einen längeren Zeitraum einzunehmen. Unklar ist jedoch, um wie viel Prozent sich ein Patient psychopathologisch verbessern sollte und wann der geeignete Zeitpunkt ist, um einen Patienten bezüglich eines Ansprechens zu untersuchen. Verwendete

Definitionen gehen von einer 20-prozentigen Verbesserung in den ersten beiden Wochen zum Ausgangswert aus.

Wenige Studien liegen bis heute auch über die Behandlung eines Erstauftretens von schizophrenen Psychosen vor. Emsley und Kollegen verglichen die Wirksamkeit von Risperidon im Vergleich zu Haloperidol. Es konnte kein Vorteil in der Behandlung mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation gefunden werden. Auch in der randomisierten Head-to-Head-Vergleichsstudie CAFE wurden innerhalb von 52 Wochen keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen drei gebräuchlichen atypischen Antipsychotika (Risperidon, Olanzapin, Quetiapin) bei der Behandlung von Patienten mit erster Psychoseepisode festgestellt. Besonders häufig traten Nebenwirkungen wie Tagesmüdigkeit, Gewichtszunahme, exzessives Schlafen oder Schlafverzicht, Menstruationsstörungen oder eine Akinesie auf. Jüngere Patienten waren von den Nebenwirkungen der Medikamente stärker und häufiger betroffen als ältere Patienten. Subjektiv waren die Patienten allerdings zufriedener mit einer Behandlung mit atypischen Antipsychotika als mit einem typischen Antipsychotikum und stufen deren Verträglichkeit höher ein. Obwohl Patienten in der akuten Phase sehr gut auf die Erstbehandlung ansprechen, erleiden 81,9 Prozent der Patienten einen Rückfall. Die Frage ist deshalb, wie ein Rückfall verhindert werden kann. Denn mangelnde Medikamentencompliance ist der wichtigste Prädiktor für einen Rückfall (Kasten 1). Das zeigen Studien wie CATIE (Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness, J. Lieberman et al., N Engl J Med 353, 12, 2005). Die Doppelblindstudie CATIE verglich die Wirksamkeit mehrerer atypischer Antipsychotika und eines konventionellen Neuroleptikums bei Patienten mit chronischer Schizophrenie während 18 Monaten. Die Resultate waren ernüchternd: 74 Prozent der Patienten brachen die medikamentöse Behandlung vorzeitig wegen ungenügender Wirksamkeit, wegen Nebenwirkungen oder aus anderen Gründen ab (64% bei Olanzapin, 75% bei Perphenazin, 82% bei Quetiapin, 74% bei Risperidon, 79% bei Ziprasidon). Insbesondere bei Patienten mit schlechter kognitiver Funktion oder exekutiver Dysfunktion ist die Abbruchrate hoch.

Kasten 1: Retention und Adhärenz: pharmakologische Behandlung

Schätzungsweise 40 Prozent der Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode sind nicht adhärenz
Schätzungsweise 60 Prozent haben intermittierend nicht adhärenz Phasen
Prädiktoren für mangelnde Therapieadhärenz:
– mangelnde Krankheitseinsicht
– negative Haltung gegenüber der Medikation
– Substanzabusus
– schwere Positivsymptomatik
– Parkinsonismus
– exekutive Dysfunktion

Neues Therapieziel: Recovery

Zu den wichtigen Recoverykriterien zählen die Symptomremission und die psychosoziale Funktionsfähigkeit. Wird die PANSS-(Positiv- und Negativsymptom-)Skala angewandt, so sollen alle acht der in Kasten 2 aufgeführten Symptome maximal «mild» ausgeprägt sein. Recovery meint nicht die Heilung, sondern vielmehr die Besserung der psychosozialen Situation des Patienten. Stabilität und eine bessere soziale Integration stehen im Vordergrund. Der Patient soll seinen Alltag «normal» bewältigen und Copingstrategien für seine besondere Situation erlernen. Psychosoziale und psychoedukative Interventionen sind dementsprechend wichtig, um das Recovery zu verbessern. In Grossbritannien und Dänemark kam es im Rahmen integrativer Behandlungsprogramme (LEO-Studie) zu deutlich niedrigeren Rückfallraten. Bezüglich Remission schnitten Patienten besser ab, die mit einem atypischen Antipsychotika statt mit Haloperidol behandelt wurden.

Kasten 2: **Remissionskriterien bei Schizophrenie**

| Alle 8 Symptomgruppen | Ausprägung auf der PANSS-Skala: mild oder weniger |
|--|---|
| P1 Wahn | 1. nicht vorhanden |
| P2 formale Denkstörung | 2. minimal, fraglich pathologisch |
| P3 Halluzinationen | 3. mild |
| G9 ungewöhnliche Denkinhalte | 4. moderat |
| G5 Manierismen und unnatürliche Körperhaltung | 5. moderat bis schwer |
| N1 Affektverflachung | 6. schwer |
| N4 sozialer Rückzug | 7. extrem schwer |
| N6 Mangel an Spontanität und Flüssigkeit der Sprache | |

Kasten 3:

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen beim Switchen: akuter Rebound durch komplementäre Blockade des vorherigen Antipsychotikums

| Rezeptor | Blockade | Entzug (dopaminerges Reboundeffekt) |
|-----------------------------|---|---|
| D ₂ | antipsychotisch, -manisch, -aggressiv, EPS*, Dyskinesien, Prolaktin↑, tardive Dyskinesien | Agitation, Akathisie, Manie, Psychose, Entzugsdyskinesien |
| H ₁ | anxiolytisch, Anti-EPS/Akathisie, Schlafinduktion, Gewichtszunahme | Agitation, Angst, EPS/Akathisie, Insomnie |
| M ₁ (zentral) | Anti-EPS/Akathisie, Kognition, trockener Mund, Tachykardie, Gedächtnis | Agitation, Angst, Verwirrung, EPS/Akathisie, Insomnie, Psychose, Sialorrhö |
| M ₂₋₄ (peripher) | sensorische Störungen, Konstipation, Hypertension, Tachykardie, Urinretention | Bradykardie, Diaphoresis, Diarrhö, Hypotension, Nausea, Synkopen, Erbrechen |
| 5-HT _{2A} | Anti-EPS/Akathisie, antipsychotisch | EPS, Akathisie, Psychose |

*extrapyramidale Symptome

Switchen: Ja oder Nein?

Fraglich ist auch, wie mit Patienten verfahren werden soll, die nicht auf die antipsychotische Therapie ansprechen. Soll bei diesen die Dosis des Antipsychotikums erhöht oder ein anderes Antipsychotikum verwendet werden? Ziel der antipsychotischen Therapie ist es, Dopamin dort ausreichend zu blockieren, wo es zu einer Psychose, Manie oder Aggression führen kann. PET-Untersuchungen zeigen, dass die Antwortraten deutlich höher lagen, wenn mehr als 65 Prozent der striatalen Dopaminrezeptoren blockiert waren. Jedoch erhöhten sich im Gegenzug die extrapyramidalen Symptome wie Akathisie. Die Variabilität dieser Symptome liegt bei den Patienten zwischen 60 und 80 Prozent. Diese Variabilität ist wahrscheinlich mit einem individuellen Metabolismus und einer individuellen Adsorptionsrate und Distribution zu erklären.

Die entscheidenden Zytochrome für die Bioverfügbarkeit der Medikamente sind: P450, 3A6, 2A4, 2D6 und 1A2. Aripiprazol und Risperidon werden über 2D6 abgebaut, Quetiapin über 3A4. 2D6 wird von Polymorphismen beeinflusst und hat weniger Kapazität als 3A4. Dadurch haben Medikamente mit einem 2D6 eine grössere Variabilität. Clozapin und Olanzapin beispielsweise werden über das Zytocrom 1A2 abgebaut, das wiederum durch Zigarettenkonsum beeinflusst wird. Paliperidon und Ziprasidon werden über P450 abgebaut, deshalb kommt es bei diesen beiden Medikamenten am seltensten zu Medikamenteninteraktionen. Auch die Halbwertszeit variiert stark. Bei Ziprasidon und Quetiapin liegt diese zwischen 7 und 12 Stunden. Risperidon hat nur eine dreistündige Halbwertszeit, sein Metabolit Paliperidone hingegen eine von 24 bis 28 Stunden. Die längste Halbwertszeit hat Aripiprazol mit drei Tagen.

Die optimale Dosierung ist demnach individuell und abhängig von verschiedenen Variablen (Kasten 3). Abruptes Switchen ist zu vermeiden.

Augmentationsstrategien

Obwohl die Monotherapie mit einem Antipsychotikum präferiert wird, kann es bei nur partieller oder schlechter therapeutischer Antwort des Patienten nötig werden, die bisherige Monotherapie mit einem anderen Antipsychotikum, einem Psychopharmaka wie Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern oder Benzodiazepinen zu kombinieren. Augmentationsstrategien können bei der Beeinflussung der therapieresistenten Negativsymptomatik oder bei der Verbesserung kognitiver Defizite hilfreich sein – nach einem Behandlungsversuch mit Clozapin oder einem anderen Antipsychotikum. Manchmal resultieren Augmentationsstrategien auch einfach aufgrund einer mangelnden Kommunikation zwischen verschiedenen Diensten, dem Patienten und Angehörigen. Die Behandlungsstrategien basieren insgesamt auf wenigen kontrollierten Studien.

Erhaltungsstrategien bei Schizophrenie

Eine Schlüsselfrage betrifft die richtige Erhaltungstherapie, wenn die akute Psychopathologie zufriedenstellend kontrolliert werden kann. Dazu gehört die Beantwortung zahlreicher Fragen: Wann hat sich der Patient genug erholt? Wann kann man die Behandlung ändern und warum? Wie sieht es mit den Nebenwirkungen aus? Metaanalysen zeigen, dass die Rückfallrate unter den Antipsychotika der zweiten Generation signifikant geringer ist (23 versus 15%, Number needed to treat: 13). Die relative Risikoreduktion liegt bei 35 Prozent. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass eine Unterbrechung der Medikation signifikant häufiger zu einem Rückfall führt. Zudem sollte die Behandlung der Schizophrenie auf einem multimodalen Therapieansatz beruhen und die Wahl des Antipsychotikums individuell erfolgen. Neue Informationstechnologien (eHealth) stellen in der Compliance eine Unterstützung dar. Pilot-

studien zeigen, dass Telefonkonferenzen oder SMS zur Therapieüberprüfung die Rate der Rehospitalisationen um 60 Prozent senken konnten.

◆
Annegret Czernotta

Quellen:

D. Robinson, CU Correll, JM Kane, Practical Dosing Strategies in the treatment of Schizophrenia, CNS Spectrums 2010, Vol. 15, No. 4, Suppl. 6.
A. Riecher-Rössler et al., Frühdiagnostik und Frühbehandlung schizophrener Psychosen – ein Update, Schweiz Med Forum 2006; 6: 603–609.