



Punkte sammeln auf...

[springermedizin.de/  
eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie)

#### Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

#### Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

#### Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

#### Kontakt und weitere

##### Informationen

Springer-Verlag GmbH  
Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
E-Mail: [kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

# CME Zertifizierte Fortbildung

L. Deutschenbaur<sup>1</sup> · M. Lambert<sup>2</sup> · M. Walter<sup>1</sup> · D. Naber<sup>2</sup> · C.G. Huber<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Basel

<sup>2</sup> Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

## Pharmakologische Langzeitbehandlung schizophrener Erkrankungen

#### Zusammenfassung

Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis stellen oft beeinträchtigende psychiatrische Krankheiten dar. Obwohl bei einer Reihe von Patienten Verlaufsformen mit wenigen Krankheitsepisoden und gutem klinischem Ergebnis auftreten, kommt es häufig zu einem chronischen und nachteiligen Krankheitsverlauf. Die Langzeittherapie schließt sich an die pharmakologische und psychosoziale Therapie im Rahmen der Akutbehandlung an und umfasst die postakute Stabilisierungsphase und die Remissionsphase. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über Behandlungsempfehlungen zur Langzeitpharmakotherapie, über den Umgang mit Nebenwirkungen, die Behandlung von Nonresponse und Therapieresistenz und die Mitbehandlung komorbider psychischer Störungen. Des Weiteren gibt sie einen Überblick über evidenzbasierte nichtpharmakologische Behandlungsmöglichkeiten. Für die Langzeittherapie der schizophrenen Erkrankungen wird ein integriertes Behandlungskonzept empfohlen, das evidenzbasierte Pharmakotherapie, psychotherapeutische Interventionen und supportive Therapieverfahren kombiniert. Dabei ist es in Zeiten der finanziellen Restriktion im Gesundheitssystem eine der großen Herausforderungen, den Patienten Zugang zu den empfohlenen Behandlungsmöglichkeiten zu verschaffen.

#### Schlüsselwörter

Langzeittherapie · Remission · Recovery · Adhärenz · Nebenwirkungen

## Lernziele

Nach Lektüre dieses Weiterbildungsbeitrages...

- **kennen sie die spezifischen Therapieziele bei der Langzeitbehandlung der schizophrenen Erkrankungen, insbesondere der Konzepte von Remission und Recovery,**
- **wissen Sie um die Bedeutung des therapeutischen Bündnisses und der Therapieadhärenz für das Gelingen einer Langzeitbehandlung,**
- **sind Sie über allgemeine und spezielle pharmakologische Therapieempfehlungen informiert,**
- **haben sie einen Überblick über evidenzbasierte nichtpharmakologische Verfahren.**

## Hintergrund

Schizophrenie zählt zu den 10 Erkrankungen mit der größten Anzahl durch Behinderung beeinträchtigter Lebensjahre

Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (engl.: „schizophrenia spectrum disorder“, SSD) stellen oft beeinträchtigende psychiatrische Krankheiten dar. Jährlich erkranken etwa 15 von 100.000 Einwohnern neu an einer schizophrenen Erkrankung. Das Lebenszeitmorbiditätsrisiko liegt bei ca. 7 von 1000 Personen [1]. Obwohl bei einer Reihe von Patienten Verlaufsformen mit wenigen Krankheitsepisoden und gutem klinischem Ergebnis auftreten, kommt es oft zu einem chronischen und beeinträchtigenden Krankheitsverlauf. Weltweit zählt die Schizophrenie daher zu den 10 Erkrankungen mit der größten Anzahl durch Behinderung beeinträchtigter Lebensjahre. Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis verursachen für das Gesundheitssystem hohe Kosten – zwischen 2 und 4% der gesamten Gesundheitsausgaben werden zu ihrer Behandlung aufgewendet [2].

## Verlauf schizophrener Erkrankungen

Schizophrene Erkrankungen haben in der überwiegenden Zahl der Fälle einen **episodischen Verlauf**. Dabei kommt es nach einer prämorbidien Phase in der Regel zunächst zu einem Prodromalstadium, das im Verlauf in eine erste Krankheitsepisode mit typischer Akutsymptomatik übergeht (vgl.  Abb. 1).“

Nach der ersten Episode kann es interindividuell zu **unterschiedlichen Langzeitverläufen** kommen, die nach dem Auftreten weiterer Krankheitsepisoden und dem klinischen Zustand in der Zeit zwischen den Episoden unterschieden werden:

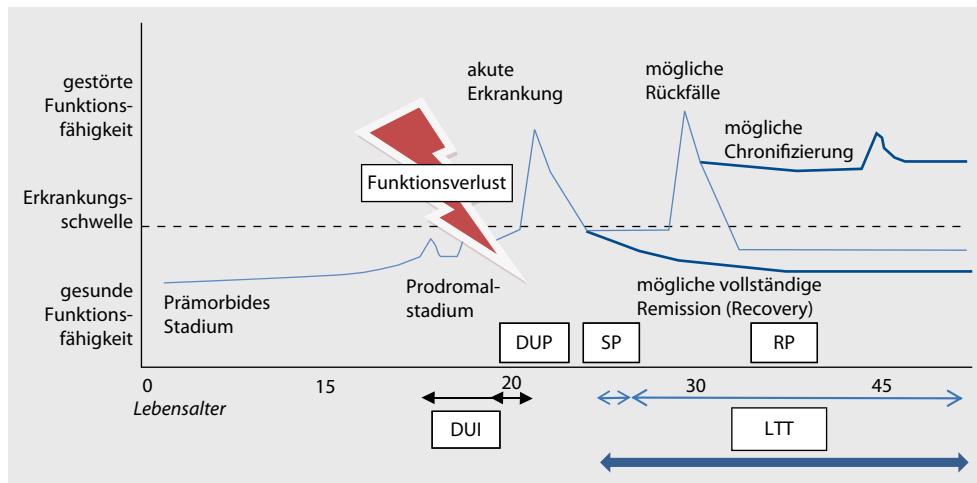
## Long-term treatment of schizophrenia spectrum disorders: focus on pharmacotherapy

### Summary

Schizophrenia spectrum disorders (SSD) constitute a group of psychiatric illnesses which frequently lead to persisting mental impairment. Although some patients show a clinical course with few episodes and good long-term outcome, the course of the disease is often chronic and unfavorable. Long-term treatment (LTT) of SSD pertains to the postacute stabilization period and the remission period following pharmacological and psychosocial therapy of an acute illness episode. This article provides an overview of treatment recommendations concerning long-term pharmacotherapy, dealing with side effects, treatment of non-response and therapy resistance and the treatment of psychiatric comorbidities. Furthermore, an overview of non-pharmacological treatment options is presented. An integrated therapeutic setting combining evidence-based pharmacotherapy, psychosocial interventions, and supportive therapies is recommended for optimal LTT of SSD. Considering the limited financial resources available in the healthcare system, one of the major challenges is to provide patients with access to the evidence-based treatment options available.

### Keywords

Long-term therapy · Remission · Recovery · Adherence · Side effects



**Abb. 1** ▲ Stadien der Schizophrenieerkrankung. Dargestellt ist der prototypische Krankheitsverlauf in Hinsicht auf die Funktionsfähigkeit (y-Achse) nach Lebensalter (x-Achse). DUI „duration of untreated illness“, DUP „duration of untreated psychosis“, LTT „long term treatment“, SP Stabilisierungsphase (3–6 Monate), RP Remissionsphase. (Modifiziert nach [3] und veröffentlicht mit freundlicher Genehmigung der Autoren)

- einmalige Episode:
  - vollständige Remission,
  - unvollständige Remission,
- episodisch:
  - remittierend, vollständige oder praktisch vollständige Remission zwischen den psychotischen Episoden,
  - stabiles Residuum: anhaltende, aber nicht zunehmende Beeinträchtigung in den Krankheitsintervallen,
  - zunehmendes Residuum: zunehmende Beeinträchtigung in den Krankheitsintervallen,
  - kontinuierlich ohne Symptomremission im Beobachtungszeitraum,
  - sonstige Verlaufsformen.

Exemplarisch für den großen Korpus an wissenschaftlicher Literatur zum Verlauf der SSD sei hier die 25-Jahres-Analyse der ABC-Studie zitiert, deren Ergebnisse in der Mai-Ausgabe dieser Fachzeitschrift im Jahr 2013 veröffentlicht wurden [4]. Sie zeigte, dass die Symptombelastung 2 bis 5 Jahre nach der ersten Episode im Allgemeinen in eine stabile Ausprägung mündet. Es schließen sich Episoden unterschiedlicher Dauer und interindividuell unterschiedlicher psychopathologischer Exazerbation an. Betroffene Patienten im höheren Lebensalter wiesen dabei weniger soziale Einbußen auf und ihre Symptomatik war milder ausgeprägt.

Es sind eine Reihe von Prädiktoren bekannt, die mit einem günstigen bzw. ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert sind [5, 6, 7]. Eine Übersicht unter besonderer Berücksichtigung der Langzeittherapie findet sich in **Tab. 1**.

## Langzeittherapie

Die Einteilung der schizophrener Erkrankungen nach Krankheitsphasen (► Abb. 1) dient nicht nur deskriptiven Zwecken: Je nach Krankheitsabschnitt stehen unterschiedliche Therapieziele im Vordergrund. Die Langzeittherapie (engl. „long-term treatment“, LTT) der SSD umfasst die postakute Stabilisierungsphase und die Remissionsphase. Sie schließt sich dabei an die pharmakologische und psychosoziale Therapie im Rahmen der Akutbehandlung an.

Die Symptombelastung mündet oft 2 bis 5 Jahre nach der ersten Episode in eine stabile Ausprägung

Die LTT der SSD umfasst die postakute Stabilisierungsphase und die Remissionsphase

## Ziele der Langzeitbehandlung: Remission und Recovery

Die Langzeitbehandlung der SSD soll helfen, das Auftreten erneuter akuter Krankheitsphasen zu verhindern oder zu verringern, das Fortschreiten von Residualsymptomatik zu verringern, die soziale Integration der Betroffenen zu erhalten oder wiederherzustellen und ihre Lebensqualität so weit wie

**Tab. 1** Prädiktoren für einen günstigen bzw. ungünstigen Verlauf der Schizophrenie

Prädiktoren für einen günstigen Verlauf	Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf
Gutes Funktionsniveau bei Erstbehandlung	Schlechtes prämorbides Funktionsniveau im letzten Jahr vor der Behandlung
Höheres Ausbildungsniveau	Fehlende Beschäftigung und fehlende soziale Integration
Erkennbare psychosoziale Auslösefaktoren	Bei Erstbehandlung bestehende psychiatrische Komorbiditäten
<b>Gute Adhärenz</b>	
<b>Rasche Besserung der Symptome und des Funktionsniveaus unter Behandlung</b>	
Akuter Krankheitsbeginn	Hirnstrukturelle Veränderungen
Kurze Dauer der unbehandelten Psychose/ Erkrankung	Lange Dauer der nicht adäquat therapierten Psychose
Eine vordergründig affektive und paranoide Symptomatik	
Spätes Ersterkrankungsalter	Frühes Erkrankungsalter
Faktoren mit besonderer Bedeutung für die Langzeitbehandlung sind durch Fettdruck hervorgehoben (modifiziert nach [5]).	

„Recovery“ bedeutet das Erreichen eines bestmöglichen Funktionsniveaus inklusive Lebensqualität

möglich zu verbessern [8, 9]. Kernbegriffe sind dabei „**Remission**“ (optimale Behandlung und Normalisierung schizophreniespezifischer psychopathologischer Befunde) und „**Recovery**“ (Erreichen eines bestmöglichen Funktionsniveaus, je nach Definition inklusive Lebensqualität). Um diese Ziele zu erreichen, muss eine langfristige pharmakologische, psychologische und soziotherapeutische Behandlung der Patienten sichergestellt sein. Der Optimierung der pharmakologischen Behandlung zur Vermeidung von Nebenwirkungen und der Behandlung von oft komorbid bestehenden weiteren psychiatrischen und körperlichen Erkrankung kommt im Rahmen der LTT besondere Bedeutung zu.

## Remission

Wird ein Gesundheitszustand erreicht, bei dem die **Restsymptomatik** so gering ist, dass sie weder das Verhalten des Patienten beeinflusst noch zu einer Diagnosestellung ausreichen würde, spricht man von Remission. Üblicherweise werden **psychometrische Skalen** verwendet, um zu erfassen, ob das Ziel einer Remission erreicht ist. Zu ihnen zählen:

- die „Scale for Assessment of Positive Symptoms“ (SAPS) und die „Scale for Assessment of Negative Symptoms“ (SANS), bei denen die einzelnen Items einen Punktewert von 0 (keine Symptome) bis 5 (schwere Symptome) erhalten können;
- die „Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia“ (PANSS), bei der die einzelnen Items einen Punktewert von 1 (Symptom ist abwesend) bis 7 (extreme Ausprägung des Symptoms) erhalten können;
- die „Brief Psychiatric Rating Scale“ (BPRS), bei der die einzelnen Items einen Punktewert von 0 (Symptom ist abwesend) bis 6 (extreme Ausprägung des Symptoms) erhalten können.

Für das Feststellen einer Remission wird eine Reduktion der einzelnen Items auf „milde Symptomausprägung“ oder besser gefordert

In einem Konsensusbeschluss der „Remission in Schizophrenia Working Group“ wurde festgelegt, dass als Voraussetzung für das Feststellen einer Remission eine Reduktion der einzelnen Items auf „milde Symptomausprägung“ oder besser gefordert wird, was PANSS-Scores  $\leq 3$ , BPRS-Scores  $\leq 2$  und SAPS-/SANS-Scores  $\leq 2$  entspricht [10]. Um von einer symptomatischen Remission sprechen zu können, müssen diese Kriterien für die Bereiche „Wahn“, „Halluzinationen“, „desorganisierte Sprache“, „desorganisiertes/katatonisches Verhalten“ und „Negativsymptomatik“ über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten erfüllt sein.

## Recovery

Lebensqualität und Funktionsfähigkeit im sozialen und beruflichen Umfeld werden zunehmend zu wichtigen Therapiezielen

Während traditionell primär die Reduktion von Positiv- und Negativsymptomatik und im Verlauf auch die Besserung der kognitiven Beeinträchtigungen im Fokus der SSD-Therapie standen, werden

**Tab. 2** Interventionen zur Verbesserung und Sicherung der Therapieadhärenz in der Behandlung der Schizophrenie. (Ergänzt und modifiziert nach [21])

**„Shared decision making“ (SDM)**

Der Behandler versucht, den Patienten bestmöglich über die Therapie zu informieren. Der Behandler gibt seinen Informationsvorteil an den Patienten weiter. Nach dieser Informationsphase werden die Therapieentscheidungen gemeinsam getroffen.

**Herstellung einer möglichst guten therapeutischen Allianz**

Mehrfach konnte gezeigt werden, dass schon der Erstkontakt einen wesentlichen Grundstein für eine langfristig gute therapeutische Allianz darstellt.

**Psychoedukation (Einzel und Familie)**

Kann die Rückfallrate durch Nonadhärenz um ca. 20% senken; beinhaltet Aufklärung über die Grundlagen der Erkrankung und spezielle Education über Medikamente.

**Adhärenztherapie („Compliance-Therapie“)**

Ist eine Kurzintervention, basierend auf der motivierenden Gesprächsführung, mit dem Ziel die Medikamentenadhärenz zu verbessern. Die Effektivität wird derzeit noch diskutiert.

**„Health belief dialogue“**

Ist ein intensiver Dialog über das Gesundheitskonzept des Patienten.

**Kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen**

Sie haben gezeigt, dass sie die medikamentöse Adhärenz und die Adhärenz in Bezug auf die Gesamtbehandlung verbessern können.

**Peer-to-peer-Beratung**

Erfahrene und informierte Patienten bekommen immer mehr die Möglichkeit, die Versorgung anderer Patienten zu unterstützen. Die Glaubwürdigkeit dieser Peer-Berater ist sehr hoch, da sie selbst die Krankheit erlebt und damit leben gelernt haben. Genauso verhält es sich mit informierten Eltern, die ihr Wissen an andere Familien weitergeben. Beides kann die Adhärenz der Betroffenen verbessern.

**„Assertive community treatment“ (ACT)**

Hochfrequente Behandlung im eigenen Umfeld des Patienten, bestehend aus Heimbehandlung und Case-Management-Funktionen

**Kognitiv-motivationale Suchttherapie**

Für Patienten mit einer komorbid Suchtstörung, unabhängig davon, ob der Patient aktuell konsumiert oder konsumiert hat

die Lebensqualität des Patienten und seine Funktionsfähigkeit im sozialen und beruflichen Umfeld zunehmend zu wichtigen Therapiezielen.

Die Wiedererlangung einer guten Lebensqualität und eines Funktionsniveaus, das dem Patienten eine Partizipation am Berufs- und Sozialleben ermöglicht, wird als „Recovery“ bezeichnet. Trotz seiner zentralen Bedeutung handelt es sich bei „Recovery“ derzeit immer noch nicht um einen einheitlich gebrauchten und gut definierten Begriff. Nach Liberman zählen zur „Recovery“ [11]:

1. eine Symptombelastung, die so gering ausgeprägt ist, dass alltägliche Funktionsabläufe nicht gestört werden („form of recovery follows functioning“);
2. die Möglichkeit der Partizipation am 1. Arbeitsmarkt oder des obligatorischen Schulbesuchs (zumindest zu 50%);
3. ein meist im Einklang stehendes Familiengefüge;
4. soziale Kontakte mit mindestens einer/einem Freund(in) oder Bekannten, mit denen man wenigstens einmal in 2 Wochen am gesellschaftlichen Leben teilnimmt (Kultur/Erholung);
5. eigenständiges Leben hinsichtlich Finanzen, Verpflegung, Körperhygiene und Gesundheit.

Kriterien zur Beurteilung, ob Recovery erreicht ist, können beispielsweise mithilfe der Heinrichs „Quality of Life Scale“ (QLS) operationalisiert werden [12]. Symptomatische Remission stellt dabei einen nützlichen, jedoch nicht hinreichenden Schritt in Richtung Recovery dar. Zusätzlich werden Parameter wie **zwischenmenschliches Zusammenleben** (QLS, Item 4), Berufsausübung im Sinne einer bezahlten Anstellung, einer Ausbildung oder der effizienten Erledigung des familiären Haushalts (QLS, Item 9) sowie die reguläre Teilnahme an **sozialen Aktivitäten** (QLS, Item 19) in die Beurteilung einbezogen. Es gibt Hinweise darauf, dass das Erreichen einer frühzeitigen Recovery für die langfristige Prognose entscheidender ist als eine frühzeitige Remission des psychopathologischen Zustandsbildes: In einer longitudinalen Studie mit 209 SSD-Patienten (Beobachtungszeitraum: 7,5 Jahre) bestand wenig Korrelation zwischen symptomatischer Remission von Positiv- und Negativsym-

**Kriterien zur Beurteilung von Recovery können mithilfe der Heinrichs „Quality of Life Scale“ operationalisiert werden**

**Das Erreichen einer frühzeitigen Recovery ist für die langfristige Prognose entscheidender als eine frühzeitige Remission**

**60% der Patienten, die alle Kriterien für eine Recovery nach dem ersten Jahr erfüllten, befanden sich auch nach 7,5 Jahren in Recovery**

**Die Pharmakotherapie ist ein Grundpfeiler der SSD-Behandlung**

**Die Kontinuität der Medikamenteneinnahme ist mit der Rückfallprophylaxe und dem Langzeitüberleben positiv korreliert**

**Je länger ein Medikament eingenommen werden muss, desto größer ist das Risiko für partielle oder Nonadhärenz**

ptomen im ersten Jahr und der Recovery nach 7,5 Jahren. Eine funktionelle Recovery nach 14 Monaten zeigte hingegen eine gute Korrelation mit der Remission von Positiv- und Negativsymptomen und der Langzeitprognose. 60% der Patienten, die alle Kriterien für eine Recovery nach dem ersten Jahr erfüllten, befanden sich auch nach 7,5 Jahren in Recovery, unabhängig davon, ob primär die Kriterien der Remission erfüllt waren [13].

## Allgemeine Empfehlungen zur Langzeitbehandlung

Pharmakologische, psychotherapeutische, soziotherapeutische Behandlung sowie supportive Therapieverfahren bilden die Grundlage einer erfolgreichen Langzeittherapie. Wie es die Guidelines u. a. der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) treffend formulieren, stellt dabei die Pharmakotherapie einen Grundpfeiler der Behandlung der SSD dar, ohne den die psychosozialen Therapien meist nicht möglich wären, wobei psychosoziale Interventionen essenzielle Bestandteile einer Pharmakotherapie sind.

Ziel einer **Synergie aus pharmakologischer und psychosozialer Therapie** ist die möglichst rasche Recovery, die für die Langzeitprognose entscheidend ist. Daneben gilt es, im Rahmen einer Kosten-Nutzen-Überlegung eine möglichst effektive und gleichzeitig nebenwirkungsarme Pharmakotherapie zu erreichen und komorbid bestehende Störungen mit zu behandeln.

## Therapieadhärenz

Therapieadhärenz (engl.: „adherence“: Einhalten, Befolgen) stellt eine der großen Herausforderungen in der Langzeittherapie dar. Bei gesicherter Diagnose ist beispielsweise die Kontinuität der Medikamenteneinnahme mit der Rückfallprophylaxe und dem Langzeitüberleben positiv korreliert [14]. Damit die langjährige integrierte Behandlung Erfolg haben kann, müssen die Patienten diese aber wahrnehmen (komplette Adhärenz). Es ist jedoch häufig, dass sie dies teilweise (partielle Adhärenz) oder vollständig nicht tun (Nonadhärenz).

Generell kann zwischen Adhärenzverhalten und Adhärenzeinstellung unterschieden werden [15]. Hinter einem problematischen **Adhärenzverhalten** können organisatorische Probleme stecken, die sich z. B. durch psychosoziale Unterstützung oder auch die Gabe von LAI (Depotmedikation [engl:“long-acting injectable“]) verbessern lassen. Erheblich bedeutender für ein problematisches Adhärenzverhalten ist jedoch eine negative **Adhärenzeinstellung**. Patienten mit einer negativen Adhärenzeinstellung werden auch LAI mit hoher Wahrscheinlichkeit ablehnen. Hier ist es im Rahmen der Therapie entscheidend, mit dem Patienten in einen Dialog über sein Gesundheitskonzept („**health belief dialogue**“) einzutreten [16].

Die Medikamentenadhärenz hängt unter anderem von der Einnahmedauer ab; je länger also ein Medikament eingenommen werden muss, desto größer ist das Risiko für partielle oder Nonadhärenz. Über 12 Monate liegt das Mittel der Medikamentennonadhärenz bei 50% [17]. Innerhalb von 2 Jahren sistieren 75% der Patienten die antipsychotische Therapie vollständig [18]. Bei ersterkrankten Patienten beträgt die Abbruchrate innerhalb der ersten 3 Jahre sogar über 85% [19]. 20–40% der Patienten brechen die komplette Therapie innerhalb der ersten 1 bis 1,5 Jahre ab. Der Übergang vom stationären ins ambulante Setting stellt dabei eine besonders sensible Phase dar, da 40–50% der Patienten weder die Medikation fortführen noch den ersten ambulanten Termin wahrnehmen [20].

Um die Therapieadhärenz zu fördern, sollten die therapeutischen Entscheidungen stets in einem „**Shared-decision-making**“-Prozess getroffen werden, in dem der Arzt seinen Wissensvorsprung zur Verfügung stellt, um dem Patienten bei der Entscheidungsfindung für einen Therapiepfad zur Seite zu stehen (**therapeutische Allianz**). Oft sind partielle oder fehlende Krankheitseinsicht sowie eine ablehnende Haltung gegenüber der gesamten Behandlung oder der antipsychotischen Pharmakotherapie ein Grund für den Therapieabbruch. Diese Parameter sollten daher regelmäßig in den therapeutischen Gesprächen thematisiert werden. Des Weiteren steht eine Reihe spezifischer adhärenzfördernder Maßnahmen zur Verfügung, die in das langfristige Therapiekonzept integriert werden können (☞ **Tab. 2**).

Für Patienten mit wiederholter Nonadhärenz stehen bei entsprechender Indikation langwirksame **Depotpräparate** (LAI) oder eine kontinuierliche Medikationsüberwachung zur Verfügung. Bei oraler Applikationsform bieten sich **Plasmaspiegelkontrollen** an, um die medikamentöse Therapie-

**Tab. 3** Ausgewählte Nebenwirkungsprofile von Antipsychotika der 1. und 2. Generation.<sup>a,b</sup> (Modifiziert nach [22]; ergänzt durch Angaben aus [32])

Nebenwirkung	Haloperidol	Amisulprid	Aripiprazol	Lurasidon	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin IR/XR	Paliperidon	Risperidon	Sertindol	Ziprasidон
EPMS	+++	0/+	+	0/++	0	0/+	0/+	0/++	0/++	0/(+)	0/(+)
Tardive Dyskinesie	+++	(+)	?	(+)	0	(+)	?	(+)	(+)	(+)	?
Senkung der Krampfschwelle	+	0	(+)	0	++	0	0	0	0	(+)	0
Gewichtszunahme <sup>c</sup>	(+)	+	+	(+)	+++	+++	++	++	++	++	0/(+)
Dyslipidämie	(+)	(+)	0	(+)	+++	+++	++	++	++	+	0
Abnormalitäten im Glukosestoffwechsel	(+)	(+)	0	(+)	+++	+++	++	++	++	+	0
QTc-Verlängerung	(+)	(+)	0 (?)	0	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+
Orthostatische Hypotension	+	0	+	+	+++	(+)	++	(+)	(+)	(+)	+
Verstopfung	+	++	0	0	+++	++	+	++	++	+	0
Prolaktinerhöhung	+++	+++	0	+	0	(+)	(+)	++	++	(+)	(+)
Galaktorrhö	++	++	0	0	0	0	0	++	++	(+)	0
Dys-/Amenorrhö	++	++	0	0	0	0	(+)	++	++	(+)	0
Sedation	+++	0/+	0	+/++	+++	+/++	++	+	+	(+)	0/(+)
Malignes Neuroleptisches Syndrom	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?
Agranulozytose	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0/(+)	0

<sup>a</sup>Informationen zu Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen wurden nach Angaben der pharmazeutischen Industrie, der Food and Drug Administration und nach internationalen Guidelines zusammengestellt. <sup>b</sup>0=Kein Risiko, (+) gelegentlich, vielleicht keine Differenz zu Placebo, + = mild (weniger als 1%), ++ = manchmal (weniger als 10%), +++ = häufig (>10%), ? = wegen fehlender Daten keine Beurteilung möglich. <sup>c</sup>Gewichtszunahme während der ersten 6 bis 10 Wochen: + = niedrig (0–1,5 kg), ++ = mittel (1,5–3 kg), +++ = hoch (>3 kg). EPMS extrapyramidal-motorisches System.

adhärenz zu überwachen. Oft ist auch die konstante Motivation und Begleitung durch Bezugspersonal, rechtliche Vertreter oder Angehörige der entscheidende Faktor für die Sicherung der Adhärenz.

### Richtlinien für die psychopharmakologische Behandlung

In der Stabilisierungsphase (3–6 Monate) sollte die wirksame Akutdosis des FGA/SGA (engl: „first generation antipsychotic“/„second generation antipsychotic“) bei vertretbarem Nebenwirkungsprofil beibehalten werden. Gleichzeitig sollte eine rasche Wiederherstellung des Funktionsniveaus gefördert werden (Einbezug des sozialen Umfelds wie Familie und Lebenspartner, Kooperation mit externen Versorgungseinrichtungen, Arbeitswiedereingliederung). In der sich anschließenden Remissionsphase kann in Abhängigkeit von der Symptomausprägung sowie der Etablierung tragfähiger zwischenmenschlicher Beziehungen und Festigung der beruflichen Situation die Dosierung weiter angepasst werden.

Die WFSBP empfiehlt, ersterkrankte Patienten über einen Zeitraum von 1 bis 2 Jahren und Mehrfacherkrankte über einen Zeitraum von 5 Jahren rezidivprophylaktisch zu behandeln [22]. Bei vielen Patienten muss davon ausgegangen werden, dass eine **lebenslange Prophylaxe** bzw. symptomatische Therapie mit FGA/SGA notwendig ist. Die zeitlich unbegrenzte Behandlung wird speziell für Patienten mit Suizidversuchen und Gewalttaten und bei häufigen Rückfällen in der Vorgeschichte empfohlen [23]. Für die Langzeitbehandlung der SSD ist die rezidivprophylaktische Effektivität der FGA/SGA gut belegt [24]. Als Richtwert für die Dosierung einer antipsychotischen Medikation zur Rückfallprophylaxe wird ein Chlorpromazinäquivalent von 300–600 mg/Tag empfohlen. 100 mg/Tag Chlorpromazin entsprechen dabei in etwa [25, 26]:

- 5 mg/Tag Olanzapin,
- 75 mg/Tag Quetiapin,
- 2 mg/Tag Risperidon,
- 2–2,5 mg/Tag Paliperidon,
- 50–100 mg/Tag Amisulprid,

**In der Stabilisierungsphase sollte die wirksame Akutdosis des FGA/SGA bei vertretbarem Nebenwirkungsprofil beibehalten werden**

**Es wird ein Chlorpromazinäquivalent von 300–600 mg/Tag empfohlen**

- 60 mg/Tag Ziprasidon,
- 7,5 mg/Tag Aripiprazol,
- 2–3 mg/Tag Sertindol,
- 100–150 mg/Tag Clozapin.

**Die Dosis sollte innerhalb von 6 bis 8 Wochen nicht um mehr als 20% reduziert werden**

Auch nach langfristiger antipsychotischer Behandlung ist das Rückfallrisiko nach komplettem Absetzen der Medikation hoch. Sind eine Dosisreduktion oder ein Absetzversuch vorgesehen, sollte die Dosisreduktion stets sehr langsam erfolgen. Um das Risiko von Absetzphänomenen und frühzeitigen Rückfällen zu minimieren, hat es sich in der klinischen Praxis bewährt, die Dosis innerhalb von 6 bis 8 Wochen nicht um mehr als 20% zu reduzieren. Dafür sprechen eine je nach Substanzklasse ausgeprägte Hypersensitivierung prä- und postsynaptischer Rezeptorensysteme sowie intrazelluläre Adaptationsprozesse. Wenn wieder Frühwarnzeichen für einen Rückfall auftreten, muss der Absetz-/Reduktionsversuch diskutiert und ggf. verlängert oder verschoben werden. Während des Absetzversuchs muss ein **hochfrequentes Monitoring** erfolgen und ggf. auch die psychosoziale Betreuung intensiviert werden.

Im klinischen Alltag kann bei Erstmanifestation und stabiler Remission der Versuch einer **Intervalltherapie** mit gezielter Frühintervention bei Auftreten von Prodromen erwogen werden [27], allerdings besteht dabei ebenfalls ein hohes Rückfallrisiko [28]. Randomisierte kontrollierte Studien zur Intervalltherapie bei Ersterkrankung erbrachten bisher divergierende Ergebnisse [29, 30], sodass zu diesem Vorgehen derzeit keine klare Empfehlung gegeben werden kann. Die **intermittierende antipsychotische Therapie**, d. h. das schrittweise Ausschleichen bis zum definitiven Absetzen der antipsychotischen Medikation nach Remission der psychotischen Symptomatik und Wiederbeginn bei Frühwarnzeichen, stellt bei Mehrfacherkrankten keine gute Alternative zur **kontinuierlichen Rezidivprophylaxe** dar. Zwar konnte aufgezeigt werden, dass Psychoedukation die Betroffenen häufig in die Lage versetzt, Frühwarnzeichen als solche zu erkennen. Das komplett Absetzen der antipsychotischen Medikation führte bei Erst- und Mehrfacherkrankten jedoch insgesamt zu einer Erhöhung der Rate von Rückfällen mit Hospitalisationsbedürftigkeit [29].

## Spezielle Aspekte der Pharmakotherapie

### Effektivität der antipsychotischen Medikation

**Zwischen FGA und SGA besteht prinzipiell kein Unterschied bezüglich der Wirkung auf die Negativsymptomatik**

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 (150 doppelblinde Studien mit insgesamt 21.533 Patienten) untersuchte die Wirkung von FGA und SGA im Vergleich [31]. Hierbei wurde gezeigt, dass

- zwischen FGA und SGA prinzipiell kein Unterschied bezüglich der Wirkung auf die Negativsymptomatik bestand;
- die Wirkstoffe Olanzapin, Clozapin, Risperidon und Amisulprid eine bessere Gesamtwirkung aufwiesen als FGA und auch hinsichtlich Negativsymptomatik überlegen waren;
- hinsichtlich der Induktion extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen die SGA ein niedrigeres Risiko im Vergleich zu niedrig dosierter Behandlung mit Haloperidol aufwiesen.

Eine weitere aktuelle Metaanalyse (212 eingeschlossene Studien mit insgesamt 43.049 Patienten) konnte Unterschiede der verschiedenen Antipsychotikaklassen (FGA/SGA) primär hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile und weniger hinsichtlich der antipsychotischen Wirkung bestätigen [32]. Eine bessere Wirksamkeit der SGA konnte lediglich für eine Behandlung von Patienten mit SSD und komorbid bestehender Depression und Ängstlichkeit, die mit reduzierter subjektiver Befindlichkeit und Lebensqualität der Betroffenen einhergehen, gezeigt werden [33, 34].

### Nebenwirkungsprofil und Mortalität

**Extrapyramidalmotorische Störungen, Gewichtszunahme und Müdigkeit können zu Adhärenzproblemen führen**

Da der zu erwartende Therapieerfolg der Behandlung mit einem bestimmten SGA/FGA für den einzelnen Patienten gegenwärtig nicht ausreichend gut vorhergesagt werden kann, muss neben der Vorerfahrung seitens des Patienten und der Behandler sowie der Präferenz des Patienten die Substanzauswahl auch hinsichtlich der möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen getroffen werden. Nebenwirkungen wie extrapyramidalmotorische Störungen, Gewichtszunahme und Müdigkeit sind für die Patienten häufig belastend und führen in der Folge zu Adhärenzproblemen. Sie müssen des-

wegen regelmäßig evaluiert werden. Einen Überblick über die häufigsten Nebenwirkungen antipsychotischer Medikamente gibt **Tab. 3**.

Antipsychotikainduzierte Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, diabetische Stoffwechsella-ge und arterieller Hypertonus sind mit dem Risiko der Entstehung eines **metabolischen Syndroms** und einer erhöhten Rate an **zerebrovaskulären Zwischenfällen** insbesondere bei älteren Patienten in Verbindung gebracht worden. Im Einzelfall sollten diese Nebenwirkungen daher aufmerksam über-wacht werden und ggf. eine Anpassung der Medikation vorgenommen werden.

Dabei muss das Risiko einer erhöhten Morbidität und Mortalität durch Nebenwirkungen der anti-psychotischen Pharmakotherapie gegen die erkrankungsbedingte Morbidität und Mortalität (z. B. durch Suizid [35]) kritisch abgewogen werden. Insgesamt fällt die **Nutzen-Risiko-Kalkulation** hin-sichtlich der Mortalität zugunsten einer antipsychotischen Therapie bei SSD aus: Ein 11-Jahres-Fol-low-up (1996–2006) in Finnland zeigte, dass Patienten mit antipsychotischer Langzeitbehandlung innerhalb des Untersuchungszeitraums eine niedrigere Mortalität aufwiesen als Patienten ohne antipsy-chotische Therapie. Unter den Patienten mit SSD, die pharmakologisch behandelt wurden, bestand dabei die niedrigste Mortalitätsrate für Clozapin und die höchste für Quetiapin [36].

## Langwirksame Antipsychotika

Zur Langzeitbehandlung von Patienten mit SSD stehen neben den oralen Applikationsformen auch länger wirksame intramuskulär injizierbare Präparate (LAI) zur Verfügung. Neben den bewährten FGA-LAI sind mittlerweile auch die SGA Risperidon, Paliperidon und Olanzapin als Depotpräpa-rate verfügbar. Metaanalysen zur Wirksamkeit von LAI auf die Psychopathologie der SSD erbrach-ten im Vergleich mit oralen Antipsychotika unterschiedliche Ergebnisse. Aus den letzten Jahren liegt Evidenz für eine Überlegenheit der LAI in der Rückfallprophylaxe schizophrener Erkrankungen vor [24, 37], andere Metaanalysen fanden jedoch keine Vorteile durch LAI [38, 39]. Dabei besteht eine Tendenz, dass sich in randomisiert-kontrollierten Studien keine bessere Wirksamkeit von LAI zeigt, sich aber unter klinischen Alltagsbedingungen Vorteile abbilden [40]. Bezuglich Verträglichkeit und Sicherheit befinden sich LAI auf dem Niveau oraler Antipsychotika [38], obgleich auch dies in der Literatur kontrovers diskutiert wird [41].

Für die Behandlung mit LAIs eignen sich insbesondere Patienten mit

- Wiederkehrenden Zyklen von Remission und Rezidiv
- Mangelnder Wirksamkeit trotz scheinbarer Adhärenz
- Hinweis auf Therapieresistenz aufgrund von mangelnder Adhärenz in der Vorgeschichte.

**Unter klinischen Alltagsbedingun-gen zeichnen sich Vorteile für LAI im Vergleich zu oralen Antipsychotika ab**

## Behandlungsstrategien bei inkompletter Response und Nonresponse

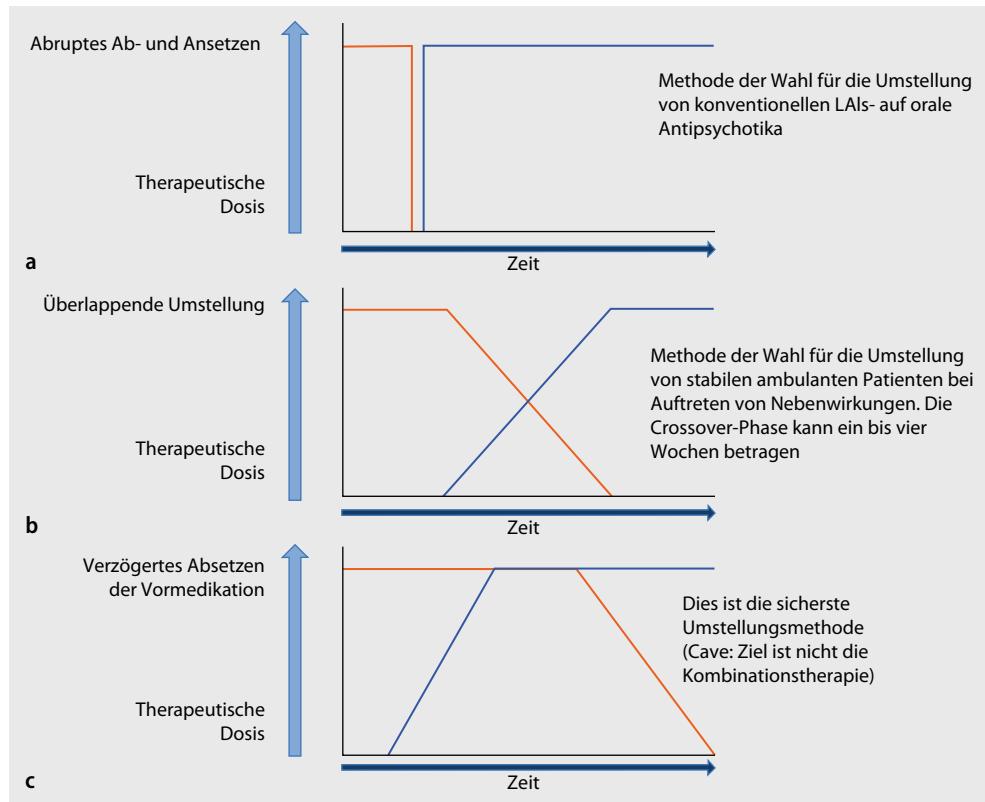
Bei inkomplettem Ansprechen auf eine Monotherapie mit dem ausgewählten Antipsychotikum sollte zunächst die Dosierung schrittweise auf das Maximum des therapeutischen Dosisbereichs aufdosiert werden. Bei Zweifeln an der Adhärenz des Patienten sollte diese geprüft werden (z. B. durch Medika-menteneinnahme unter Aufsicht, Spiegelbestimmung). Auch sollten weitere Ursachen, die ein An-sprechen auf die medikamentöse Behandlung beeinträchtigen können, abgeklärt werden (z. B. auf-rechterhaltener Drogenkonsum, unbehandelte komorbide psychiatrische Erkrankung, psychosoziale Belastungsfaktoren, schnelle Metabolisierung durch Enzyminduktion). Wenn durch eine suf-fiziente Behandlung (Dauer, Dosis) mit dem gewählten Antipsychotikum keine zufriedenstellende Response erreicht werden kann, sollte ein Substanzwechsel erfolgen (idealerweise auf eine Substanz mit einem anderen **Rezeptorprofil**). Dieser ist einer Kombinationstherapie prinzipiell vorzuziehen; gerade in Hinblick auf die Langzeitbehandlung sollten Kombinationstherapien nur sehr zurückhal-tend eingesetzt werden, um einer **Polypathologie** vorzubeugen. Für den Medikamentenwechsel ste-hen unterschiedliche Umstellungsverfahren zur Verfügung, die in **Abb. 2** dargestellt sind. Wäh-rend der Wechselphase sollte die Umstellung anderer Medikamente vermieden werden.

**Wenn durch eine suffiziente Behandlung keine zufriedenstellende Response erreicht wird, sollte ein Substanzwechsel erfolgen**

**Kombinationstherapien sollten nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden**

## Behandlungsstrategien bei Therapieresistenz

Ist durch suffiziente Behandlungsversuche mit zwei Antipsychotika (Behandlung in empfohlener Do-sierung und einer Behandlungsdauer von mindestens 2 Wochen, mindestens ein Versuch mit einem SGA) keine Response zu erreichen [22, 42], spricht man von Therapieresistenz [5] [6] [39]. Auch in



**Abb. 2** ▲ Vorgehen bei Umstellung von antipsychotischer Medikation. Schematische Darstellung der Vorgehensweise bei (a) abruptem Ab- und Ansetzen („abrupt discontinuation“), (b) überlappender Umstellung („cross-tapering/cross-titration“) und (c) verzögertem Absetzen der Vormedikation („delayed withdrawal“). LAI „long-acting injectable“ (Depotpräparat). (Adaptiert nach [21] mit Genehmigung)

**Im Fall einer echten Therapieresistenz sollte die Pharmakotherapie mit Clozapin erwogen werden**

**Bei therapieresistenter Erkrankung kann die Kombination von Clozapin mit einer weiteren Substanz erwogen werden**

diesem Fall sollte kritisch geprüft werden, ob Gründe wie Nonadhärenz oder Drogenkonsum das Bild einer Therapieresistenz vortäuschen („Pseudoresistenz“). Im Fall einer echten Therapieresistenz sollte die Pharmakotherapie mit Clozapin erwogen werden. Bei dieser Entscheidung empfiehlt es sich, realistische Wirkungsprognosen (40–70% Response unter Clozapin) und mögliche Nebenwirkungen (z. B. Gewichtszunahme, Agranulozytose) mit dem Patienten zu besprechen.

Selbst bei schwerer Therapieresistenz (ca. ein Fünftel bis ein Drittel der Patienten) und gesicherter Medikamentenadhärenz besteht gemäß deutschen und internationalen Guidelines keine generelle Empfehlung für eine längere Kombinationstherapie. Bei therapieresistenter Erkrankung kann jedoch im klinischen Kontext die Kombination von Clozapin mit einer weiteren Substanz erwogen werden. Hierbei gilt zu beachten, dass sich die Wirkung von Clozapin häufig erst über mehrere Monate entfaltet. Eine Metaanalyse von Taylor zeigte einen moderaten Effekt bei Kombination mit einem zweiten Antipsychotikum [43]. Betont wird die rationale Anwendung der Substanzen: So ist bei der Kombination von Clozapin mit z. B. Aripiprazol oder Risperidon aufgrund höherer Rezeptoraffinität dieser Substanzen mit einer Verdrängung des Clozapin vom postsynaptischen D2-Rezeptor und folglich stärkerer Blockade zu rechnen. Dies könnte für den therapeutischen Effekt verantwortlich sein [43]. Eine Kombination mit Amisulprid oder Citalopram zeigte eine Reduktion der Negativsymptomatik [44]. Eine Kombinationstherapie mit niederpotenten FGA kann ggf. eingesetzt werden, um pharmakologische Effekte (z. B. Sedierung) zu nutzen [45]. Auch die Durchführung einer **Elektrokrampftherapie** (EKT) sollte erwogen werden. Für eine Reihe weiterer Behandlungsoptionen besteht Evidenz aus Fallberichten und Fallserien [5, 6].

### Mitbehandlung psychiatrischer Komorbiditäten

Häufig bestehen bei Patienten mit SSD komorbid weitere psychiatrische Störungen [46, 47]:

- Suchtstörungen (bis zu 70%),
- Major-Depression (20–40%),

- Angststörungen (10–30%),
- Zwangserkrankungen (10–15%),
- Persönlichkeitsstörungen (1–5%).

Eine besonders hohe Prävalenz komorbider Suchtstörungen findet sich schon bei jungen Patienten mit einer erstmaligen psychotischen Erkrankung. Am häufigsten sind hier alkohol- und cannabisbezogene Störungen gefolgt von stimulanzienbezogenen Störungen [48]. Risikofaktoren für eine Suchtentwicklung bei Psychosepatienten sind unter anderem männliches Geschlecht, junges Alter, niedriges Ausbildungsniveau und Impulsivität [49]. Unbehandelte komorbide psychische Störungen stellen grundsätzlich einen Risikofaktor für eine inkomplette Remission, Suizidalität und einen schlechteren Verlauf der SSD dar und beeinträchtigen die Lebensqualität und das funktionelle Outcome. Sie müssen daher im Rahmen der Langzeittherapie der SSD obligat mit behandelt werden. Obwohl eine Vielzahl von Studien für die Überlegenheit eines **integrierten Therapieansatzes** spricht, wird in der klinischen Realität häufig noch nach dem sequenziellen oder parallelen Modell behandelt. Dieses Vorgehen kann zu den hohen Dropout-Raten und zur Noncompliance der komorbid erkrankten Patienten beitragen. Neben der Weiterentwicklung und Evaluierung von speziellen Therapieprogrammen ist es daher wichtig, dass bereits bestehende integrierte Programme stärker verbreitet, Versorgungsstrukturen modifiziert und integrierte Behandlungsansätze angewandt werden [50].

## Nichtpharmakologische Langzeitbehandlung schizophrener Erkrankungen

Nichtpharmakologische Therapieverfahren sind ein essenzieller Bestandteil eines integrierten Therapieprogramms, wie es für die Langzeitbehandlung der SSD empfohlen wird [51, 45]. Aus Platzgründen kann an dieser Stelle nur ein kurzer Überblick gegeben werden: Zur Verfügung stehen eine Reihe evidenzbasierter Verfahren mit unterschiedlichen Zielrichtungen (u. a. Fallmanagement, Unterstützung eines Gesamtbehandlungskonzepts, Steigerung der Krankheitseinsicht und der Informiertheit, Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten, Unterstützung der Arbeitsrehabilitation); zu nennen sind hier:

- kognitive Verhaltenstherapie,
- familientherapeutische Interventionen,
- Psychoedukation,
- Training der Kognition (z. B. integriertes psychologisches Therapieprogramm für schizophrene Erkrankungen, metakognitives Training),
- Social-skills-Training,
- „assertive community treatment“ (vgl. auch **Tab. 2**, [52, 53]),
- Fallmanagement,
- „supported employment“
- Selbsthilfegruppen,
- Peer-to-peer-Interventionen (z. B. Experienced-involvement-Projekte).

Die klinische Erfahrung zeigt, dass es eine der großen Herausforderungen in der Langzeitbehandlung darstellt, den Patienten Zugang zu einem möglichst großen Angebot der genannten evidenzbasierten Therapieverfahren zu verschaffen. Regionale Verfügbarkeit und Kapazitätsprobleme bewirken leider noch häufig, dass Patienten nicht von einer integrierten Behandlung profitieren können und primär oder ausschließlich psychopharmakologisch behandelt werden.

### Kognitive Verhaltenstherapie im Rahmen der Langzeitbehandlung

Beispielhaft soll kurz der Einsatz kognitiver Verhaltenstherapie in der Langzeittherapie der SSD skizziert werden. Sie nimmt insbesondere im Rahmen persistierender Positivsymptomatik eine additive Rolle ein. Themen umfassen das Erkennen krankheitsfördernder Stressoren (interpersonelle Konflikte, reizintensive Umgebung) und eine Reduktion der Symptomauswirkungen auf das Selbstkonzept. Krankheitsverarbeitung und Krankheitsakzeptanz fördern die Inanspruchnahme von Behandlungs- und Rehabilitationsmaßnahmen und helfen die Rollenfunktion zu erhalten oder anzupassen.

Oft speist sich die Therapiemotivation für eine psychotherapeutische Begleitbehandlung daraus, dass Patienten wieder etwas wollen (z. B. Arbeit, Partnerschaft). Die Therapie zielt dann darauf ab,

**Eine besonders hohe Prävalenz komorbider Suchtstörungen findet sich schon bei jungen Patienten**

**Unbehandelte komorbide psychische Störungen stellen grundsätzlich einen Risikofaktor für eine inkomplette Remission dar**

**Nichtpharmakologische Therapieverfahren sind essenzieller Bestandteil eines integrierten Therapieprogramms**

**Regionale Verfügbarkeit und Kapazitätsprobleme bewirken häufig, dass Patienten nicht von einer integrierten Behandlung profitieren können**

**Kognitive Verhaltenstherapie nimmt insbesondere im Rahmen persistierender Positivsymptomatik eine additive Rolle ein**

funktionelle Defizite durch den **Aufbau von Bewältigungsstrategien** zu kompensieren. Der kognitiv verhaltenstherapeutische Ansatz sollte hierbei explizit auf die Ziele des Patienten ausgerichtet sein. Im therapeutischen Setting wird hierbei nicht primär die Medikamenteneinnahme thematisiert, sondern Medikamentenadhärenz als Mittel zum Zweck der herausgearbeiteten persönlichen Ziele des Patienten angeboten.

Die **soziale und berufliche Reintegration** wird häufig durch den krankheitsimmanenten Mangel an emotionaler Kompetenz erschwert. Dennoch sollte eher früh im Behandlungsprozess eine Exposition der Patienten gegenüber den realen Gegebenheiten im Gesellschafts- und Berufsleben erfolgen. Die Erfahrungen der Patienten sollten zeitnah im therapeutischen Setting aufgearbeitet werden, ergänzend wird ein bedarfsorientiertes Training sozial-kognitiver Fähigkeiten empfohlen. Dieses Vorgehen („**place then train**“) ist nach dem Stand der Literatur einer rein theoretischen Einübung/Nachreifung von „social skills“ („train then place“) überlegen [54].

### Fazit für die Praxis

- Im Fokus der Langzeittherapie der SSD stehen die Herstellung und Sicherung des bestmöglichen Funktionsniveaus und der bestmöglichen Lebensqualität der Patienten.
- Die erfolgreiche Langzeittherapie ist auf ein belastbares therapeutisches Bündnis angewiesen, der Sicherung der Adhärenz kommt große Bedeutung zu.
- Antipsychotika sind Mittel der Wahl zur Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie.
- Aktuelle Leitlinien empfehlen, die Wahl eines Antipsychotikums nach Nebenwirkungsprofil, der erwünschten Wirkung auf Positiv-, Negativ- und kognitive Symptomatik sowie hinsichtlich erwünschter Behandlungsvorteile bei komorbid Störungen zu treffen.
- Empfohlen wird ein integriertes Behandlungskonzept, das Pharmakotherapie, evidenzbasierte psychotherapeutische Interventionen und supportive Therapieverfahren kombiniert.
- Eine der großen Herausforderungen der Langzeitbehandlung ist es, den Patienten Zugang zu evidenzbasierten Therapieverfahren zu verschaffen.

### Korrespondenzadresse

PD Dr. C.G. Huber

Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Wilhelm Klein-Str. 27, 4012 Basel

christian.huber@upkbs.ch

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** *L. Deutschenbaur* erhielt eine Reiseförderung durch Janssen-Cilag; *M. Lambert* und *D. Naber* erhielten Sprecher- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Servier und Takeda Pharma; *C.G. Huber* erhielt Mittel zur Forschungsförderung durch Takeda Pharma. *M. Walter*: keine Angaben.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. McGrath J, Saha S, Chant D et al (2008) Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 30:67–76
2. Statistisches Bundesamt (2008) Gesundheitsausgabenrechnung 2007
3. Gaebel W, Woelwer W (2010) Ge-sundheitsberichterstattung des Bun-des, Heft 50: Schizophrenie. Robert Koch Institut, Berlin
4. Hafner H, Maurer K, An Der Heiden W (2013) Schizophrenia – a disorder in its own right?: Results from 25 years of the ABC study. *Nervenarzt* 84(9):1096–1103
5. Huber CG, Naber D, Lambert M (2008) Incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis: definition, prevalence and predictors. *Expert Opin Pharmacother* 9:2027–2038
6. Lambert M, Naber D, Huber CG (2008) Management of incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis. *Expert Opin Pharmacother* 9:2039–2051
7. Schimmelmann BG, Huber CG, Lambert M et al (2008) Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *J Psychiatr Res* 42:982–990

8. Lambert M, Naber D, Schacht A et al (2008) Rates and predictors of remission and recovery during 3 years in 392 never-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 118:220–229
9. Lambert M, Schimmelmann BG, Schacht A et al (2009) Long-term patterns of subjective wellbeing in schizophrenia: cluster, predictors of cluster affiliation, and their relation to recovery criteria in 2842 patients followed over 3 years. *Schizophr Res* 107:165–172
10. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al (2005) Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162:441–449
11. Liberman RP (2012) Recovery from schizophrenia: form follows functioning. *World Psychiatry* 11:161–162
12. Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT Jr (1984) The quality of life scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull* 10:388–398
13. Alvarez-Jimenez M, Gleeson JF, Henry LP et al (2012) Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. *Psychol Med* 42:595–606
14. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J et al (2006) Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 333:224
15. Weiden PJ (2007) Understanding and addressing adherence issues in schizophrenia: from theory to practice. *J Clin Psychiatry* 68(Suppl 14):14–19
16. Lencer R, Harris MSH, Weiden PJ et al (2011) Cognitive behavioral therapy for psychosis and medication adherence: when psychopharmacology is not enough. Hogrefe Publishing
17. Cramer JA, Rosenheck R (1998) Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 49:196–201
18. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M et al (2009) The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 70(Suppl 4):1–46, quiz 47–48
19. Kreyenbuhl J, Nossel IR, Dixon LB (2009) Disengagement from mental health treatment among individuals with schizophrenia and strategies for facilitating connections to care: a review of the literature. *Schizophr Bull* 35:696–703
20. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M et al (2011) A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 168:603–609
21. Lambert M, Naber D (2009) *Pharmakotherapie der Schizophrenie*. Thieme, Stuttgart
22. Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al (2013) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 14:2–44
23. Kissling W (1991) The current unsatisfactory state of relapse prevention in schizophrenic psychoses – suggestions for improvement. *Clin Neuropharmacol* 14(Suppl 2):33–44
24. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al (2012) Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379:2063–2071
25. Benkert O, Hippius H (2013) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer, Berlin
26. Woods SW (2003) Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64:663–667
27. Gaebel W, Jäger M, Frommann N et al (2002) First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res* 53:145–159
28. Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L et al (2012) Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *J Clin Psychiatry* 73:e541–e547
29. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W et al (2011) Relapse prevention in first-episode schizophrenia – maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 72:205–218
30. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al (2013) Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 70:913–920
31. Leucht S, Corves C, Arbter D et al (2009) Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373:31–41
32. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L et al (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382:951–962
33. Kjelby E, Jorgensen HA, Kroken RA et al (2011) Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *BMC Psychiatry* 11:145
34. Lambert M, Schimmelmann BG, Schacht A et al (2011) Differential 3-year effects of first- versus second-generation antipsychotics on subjective well-being in schizophrenia using marginal structural models. *J Clin Psychopharmacol* 31:226–230
35. Huber CG, Schottel D, Lambert M et al (2012) Brief Psychiatric Rating Scale – Excited Component (BPRS-EC) and neuropsychological dysfunction predict aggression, suicidality, and involuntary treatment in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 134:273–278
36. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al (2009) 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 374:620–627
37. Leucht C, Heres S, Kane JM et al (2011) Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 127:83–92
38. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA (2013) Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 28:57–66
39. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al (2013) Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 74:957–965
40. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S et al (2013) Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 74:568–575
41. Gentile S (2013) Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review. *Pharmacotherapy* 33:1087–1106
42. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al (2010) The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 36:71–93
43. Taylor DM, Smith L, Gee SH et al (2012) Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 125:15–24
44. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A et al (2012) Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 38:1003–1011
45. Gaebel W, Falkai P (2005) *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Steinkopff, Darmstadt
46. Huber CG (2006) Co-morbid psychiatric disorders in schizophrenia. *Psychoneuro* 32:372–378
47. Schroeder K, Hoppe A, Andresen B et al (2012) Considering DSM-5: personality diagnostics in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry* 75:120–134
48. Walter M, Denier N, Vogel M et al (2012) Effects of psychoactive substances in schizophrenia – findings of structural and functional neuroimaging. *Curr Top Med Chem* 12:2426–2433
49. Gouzoulis-Mayfrank E (2013) Psychotische Störungen und komorbidie Suchterkrankungen. In: Walter M, Gouzoulis-Mayfrank E (Hrsg) *Psychotische Störungen und Suchterkrankungen: Diagnostik und Behandlung von Doppeldiagnosen*. Kohlhammer, Stuttgart, S 75–87
50. Gouzoulis-Mayfrank E (2007) Komorbidität Psychose und Sucht. Grundlagen und Praxis. Mit Manualen für die Psychoedukation und Verhaltenstherapie. Steinkopff, Darmstadt
51. APA (2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (second edition). In: American Psychiatric Association (Hrsg) *Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders, compendium 2004*. American Psychiatric Publishing, Arlington, S 249–440
52. Karow A, Reimer J, Konig HH et al (2012) Cost-effectiveness of 12-month therapeutic assertive community treatment as part of integrated care versus standard care in patients with schizophrenia treated with quetiapine immediate release (ACCESS trial). *J Clin Psychiatry* 73:e402–e408
53. Lambert M, Bock T, Schottel D et al (2010) Assertive community treatment as part of integrated care versus standard care: a 12-month trial in patients with first- and multiple-episode schizophrenia spectrum disorders treated with quetiapine immediate release (ACCESS trial). *J Clin Psychiatry* 71:1313–1323
54. Cook JA, Razzano L (2000) Vocational rehabilitation for persons with schizophrenia: recent research and implications for practice. *Schizophr Bull* 26:87–103

# CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie)
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

**?** Recovery im Rahmen der pharmakologischen Langzeitbehandlung schizophrener Erkrankungen...

- umfasst die Zeitspanne vom Ansetzen der antipsychotischen Medikation bis zur *Restitutio ad integrum*.
- ist ein *Conditio sine qua non* für die Remission.
- kann nur durch Antipsychotika der 2. Generation erreicht werden.
- ist definiert als die synergistische Wirkung von pharmakologischen und psychosozialen Therapien.
- stellt ein Ziel der Langzeitbehandlung dar, das die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit des Patienten in den Vordergrund stellt.

**?** Adhärenz im Rahmen der pharmakologischen Langzeitbehandlung schizophrener Erkrankungen...

- bezeichnet das Abhängigkeitspotenzial, das antipsychotische Medikamente entfalten können.
- bedeutet, dass der Patient an einem Behandlungskonzept festhält, welches zuvor mit dem Therapeuten erarbeitet wurde.
- ist unabhängig von der therapeutischen Allianz.
- wird durch Nebenwirkungen antipsychotischer Medikation nicht beeinflusst.
- ist nach beruflicher Reintegration nicht mehr notwendig.

**?** Folgende Aussage zur medikamentösen Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen ist korrekt:

- Zerebrovaskuläre Zwischenfälle treten bei älteren Patienten praktisch nicht auf.

Auch nach langfristiger antipsychotischer Behandlung ist das Rückfallrisiko nach komplettem Absetzen der Medikation hoch.

- Depotpräparate sind nur für FGA verfügbar.
- Die meisten Antipsychotika wirken nicht primär im dopaminerigen System.
- Extrapiramidalmotorische Nebenwirkungen von Antipsychotika sind generell zu vernachlässigen.

**?** Rückfallprophylaxe im Rahmen der Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen wird am besten erzielt durch:

- Medikamentenadhärenz, wobei die Erhaltungsdosierung in der Langzeittherapie nach Erreichen eines remittierten Zustandsbildes und Festigung des beruflich/sozialen Umfeldes meist niedriger gewählt werden kann als die Dosierung der Akuttherapie.
- eine schrittweise Reduktion der antipsychotischen Medikation, nach 3 Monaten sollte die Medikation sistiert werden.
- gleichzeitige Gabe eines Antidepressivums bei unmotivierten Patienten.
- Kombination eines FGA mit einem SGA, insbesondere wenn diese synergistisch wirken.
- regelmäßige Kontrollen des Zytochrom-P 450-Systems, um eventuelle Veränderungen der Metabolisierung frühzeitig zu detektieren und die Dosierung anzupassen.

**?** Nebenwirkungen, die am häufigsten zu Einschränkung der Medikamentenadhärenz bei der Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen führen sind:

- Schlafstörungen, Haarausfall, Durchfall
- Panzytose, Mundtrockenheit, Kachexie

Bewegungsstörungen, Gewichtszunahme, Müdigkeit

- QTc-Verlängerung mit Palpitationen, Hyperprolaktinämie, epileptische Anfälle
- Libidosteigerung, euphorischer Affekt, kognitive Leistungssteigerung

**?** Die Aufnahme einer regelmäßigen Beschäftigung im Rahmen der Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen kann nach folgenden Richtlinien erfolgen:

- Im Rahmen eines beruflichen Wiedereingliederungsprozesses ist nach Evaluation der Arbeitsfähigkeit ein vorangehendes Training der sozial-kognitiven Fähigkeiten obligatorisch.
- Eine Arbeit im geschützten Bereich ist nur zu unterstützen, wenn das Selbstbild, ein Leistungsträger zu sein, von Seiten des Patienten aufgegeben worden ist.
- Ohne umfassendes Training kognitiver Funktionen und Erlernen von Bewältigungsstrategien für die im Arbeitsleben alltäglichen Problemfelder sollte an eine Berufsausübung nicht gedacht werden („Train-then-place“-Konzept).
- Mit dem Training emotionaler Intelligenz kann nach Erreichen der Remission begonnen werden, eine zeitliche Überschneidung mit dem Arbeitsbeginn sollte dabei vermieden werden.
- Die frühzeitige Förderung einer regelmäßigen Beschäftigung im geschützten Bereich oder ersten Arbeitsmarkt ist wichtig, um Funktionsverlusten vorzubeugen („Place-then-train“-Konzept).

 Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

**?** **Psychosoziale Interventionen im Rahmen der Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen...**

- sind Grundvoraussetzung, damit pharmakologische Therapien wirken können.
- sollten nur zur Anwendung kommen, wenn pharmakologische Möglichkeiten ausgeschöpft sind.
- sind essenzieller Bestandteil eines integrierten Therapieprogrammes neben der Pharmakotherapie.
- sollten nur im ambulanten Bereich erfolgen.
- sind bei komorbidien Störungen nicht zu empfehlen.

**?** **Zu den psychosozialen Interventionen, die Krankheitsakzeptanz und Adhärenz positiv im Rahmen der Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen beeinflussen können, zählen:**

- Peer-to-peer-Interventionen
- Psychoedukation
- Familietherapeutische Interventionen
- Kognitiv-behaviorale Therapie
- Alle genannten Verfahren

**?** **Psychosoziale Interventionen im Rahmen der Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen**

**Beispiel aus der Praxis:** Ein 37-jähriger gelernter Elektromechaniker, der in seiner Freizeit viel an Fernsehern und Radiogeräten herumbastelte, litt im Rahmen eines Rückfalls nach Absetzen der antipsychotischen Medikation unter der Vorstellung, er würde über ein Bluetooth-Gerät in seinem Zahn Signale empfangen. Allerdings empfange er mehrere Radiosignale gleichzeitig, was ihn sehr verwirre. Er höre Stimmen, Geräusche

und Musikfetzen, die nur er wahrnehmen könnte. Die erneute Einnahme von Medikamenten lehne er ab, da diese sein Problem, das im Zahn implantierte Bluetooth-Gerät, nicht beseitigen könnten. Vielmehr sei eine operative Sanierung notwendig.

In einem ersten Schritt wurde dem Patienten vermittelt, dass die Medikamente dabei helfen könnten, nur eine stabile Frequenz zu empfangen, indem die vielen Signale gefiltert würden. Darauf willigte der Patient in einen erneuten medikamentösen Therapieversuch ein. In gut remittiertem Zustandsbild wurden Krankheitskonzept und adhärenzfördernde Maßnahmen weiter thematisiert und besprochen. Der Patient entwickelte ein gutes Verständnis für seine Erkrankung und die Notwendigkeit einer längerfristigen Therapie. Er verließ die Station mit einem gewitzten Lächeln und den Worten: „Ich möchte auch in Zukunft nur ein Radiosignal empfangen, nämlich mein eigenes.“

Das oben skizzierte therapeutische Vorgehen kann am ehesten auf folgende Weise beschrieben werden:

- Das Arbeiten mit dem Krankheitskonzept des Patienten ist generell erst dann sinnvoll, wenn psychoedukative Maßnahmen die zugrunde liegenden neurobiologischen Veränderungen beleuchtet haben.
- Wenn der Patient ein medizinisches Krankheitsmodell nicht annehmen kann, ist eine weitere therapeutische Arbeit kontraindiziert.
- Entscheidend ist, den Patienten stets an die entsprechende Fachterminologie heranzuführen, um ihn zum Experten in eigener Sache zu machen.

Die Herstellung einer dem Patienten zugänglichen Verständnisebene ermöglicht eine therapeutische Allianz, auf deren Basis weitere adhärenzfördernde und psychoedukative Maßnahmen erfolgen können.

Eine Analyse der Wahnsystematik ist die bewährteste Methode, um inhaltliche Denkstörungen emotional erfahrbar zu machen und dadurch zu deren Auflösung beizutragen.

**?** **Zu den möglichen Inhalten einer begleitenden kognitiv-behavioralen Therapie im Rahmen der Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen zählt *nicht*:**

- Erarbeitung von Bewältigungsstrategien bei funktionellen Defiziten
- Krankheitsverarbeitung/Krankheitsakzeptanz, Rollenfunktionsfähigkeit, Selbstkonzept
- Erarbeitung rückfallverhütender Maßnahmen
- Psychotherapeutische Behandlung persistierender Positivsymptomatik
- Ermutigung zur Wiederaufnahme des Cannabiskonsums

**Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie) verfügbar.**

**Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.**