

Neuroleptika zwischen Nutzen und Schaden – Minimale Anwendung von Neuroleptika - ein Update

Volkmar Aderhold¹

5/2010

Einleitung

Neue Forschungsergebnisse legen nahe, dass das Nutzen-/Risikoprofil von Neuroleptika² ungünstiger ist als bisher angenommen wurde, so dass ihre gegenwärtige Anwendungspraxis hinterfragt werden muss. 2008 hatte ich daher einen Text „Zur Notwendigkeit und Möglichkeit minimaler Anwendung von Neuroleptika 6.0“ ins Internet gestellt.³ Später erschien ein „Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie zur Anwendung von Antipsychotika“.⁴ Der nun folgende Text ist eine weiter vervollständigte Übersicht zu Wirksamkeit und bedeutenden Nebenwirkungen von Neuroleptika, die ihre möglichst minimale Anwendung im Rahmen eines psychotherapeutisch kompetenten und psychosozial komplexen Behandlungsmodells begründen.⁵

Der Wirkmechanismus

Neuroleptika wirken keineswegs kurativ auf das Gehirn ein, wenn sich mit ihrer Hilfe psychotische Phänomene wie Wahn und Halluzination vermindern oder vollständig zurückbilden (Remission) sollen.

Der heutige Forschungsstand besagt, dass psychotisches Erleben im Rahmen akuter schizophrener⁶ und schizoaffektiver Psychosen, psychosenaher Zustände bis hin zur Schizotypie, aber auch psychotischer Manien und psychotisch depressiver Störungen (Abi-Dargham et al 2004; Howes et al 2009) mit einer erhöhten präsynaptischen Dopaminausschüttung im assoziativen Striatum (v.a. dorsales Caudatum) der Basalganglien (Kegeles et al 2010) einhergeht. Sie wird als das neurobiologische Substrat von veränderter Umweltwahrnehmung und abweichendem Bedeutungserleben in akuten Psychosen und im Wahn aufgefasst. Umgekehrt findet sich keine mesolimbische dopaminerge Überaktivität bei nicht-psychotischen Formen der Schizophrenie (van Os et al. 2008).

Von dem vorderen (präsynaptischen) Anteil der Verbindungsstelle zwischen Nervenzellen (Synapse) wird eine chemische Substanz (Neurotransmitter) - in diesem Falle Dopamin – in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und erregt damit den hinteren (postsynaptischen) Anteil, d.h. eine weitere Nervenzelle an dieser Synapse. Eine Synapse kann oft unterschiedliche Neurotransmitter produzieren. Das mesolimbische System liegt unterhalb des Großhirns und ist für komplexe Integrationsprozesse von Neugierde, Motivationen, Aktivierung von Handlungen, Belohnung und Emotionen zuständig. Gleichzeitig ist jede Hirnregion jedoch über viele Bahnen und mit weiteren anderen Neurotransmittern (wie Glutamat, GABA, Serotonin) hoch komplex in hemmender oder erregender Weise mit anderen Regionen verbunden und wird darüber reguliert. Das mesolimbische System steht so in besonderer Weise mit dem präfrontalen Kortex des Frontalhirns in Interaktion.

¹ Herzlichen Dank an Dieter Lehmkuhl für die gründliche Durchsicht und Überarbeitung des Textes.

² Ich benutze die alte Benennung „Neuroleptika“, weil der moderne Terminus „Antipsychotika“ eine Wirksamkeit suggeriert, die keineswegs besteht.

³ www.bgs-ev.de/pdfs/aderholdmini6.2.pdf

⁴ www.psychiatrie.de/dgsp/article/Memorandum_der_DGSP.html

⁵ Quellen werden nur dann zitiert, wenn sie in dem ersten Text nicht bereits zitiert wurden. Eine weitere gute Informationsquelle ist das Buch: Greve/Osterfeld/Diekmann: Umgang mit Psychopharmaka Bonn 2. Aufl. 2008.

⁶ Ich benutze den Terminus „Schizophrenie“ aus Konvention und um wissenschaftliche Studien zitieren zu können. Schizophrenie ist jedoch ein Konstrukt unbekannter Gültigkeit (Validität) und seine Diagnostik von nur moderater Zuverlässigkeit (Reliabilität). Auch ist der stigmatisierende Effekt dieser Diagnose groß. Die diskutierte Abschaffung des Begriffes in einem neuen DSM V kann nur erhofft werden.

Die Psychosen sind Störungen mit komplexen, oftmals auch nur vorübergehenden (zustandsabhängigen) neurobiologischen Veränderungen. Nach dem Stand des heutigen Wissens ist das gemeinsame Wirkprinzip aller wirksamen Substanzen gegen psychotische Symptome die Wirkung auf den Dopamin-Rezeptor D2. Neuroleptika sind jedoch nicht in der Lage, dort die präsynaptisch erhöhte Dopamin-Ausschüttung zu normalisieren. Sie blockieren vielmehr die Rezeptoren **postsynaptisch**, und zwar reversibel mit einer gewissen Halbwertszeit. Deshalb muss die Einnahme der Medikamente in regelmäßigen Abständen erfolgen. Atypika und Typika scheinen dabei im temporalen Kortex, Typika zusätzlich auch stärker in Striatum zu blockieren (Stone et al 2009). Durch neuere Untersuchungsmethoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) - mit der es gelingt lokale Rezeptorsysteme eines Neurotransmitters darzustellen - wurde deutlich, dass eine sinnvollen D2-Blockade durch Neuroleptika in einem sog. „**therapeutischen Fenster**“ von 50-80% Blockade dieser Rezeptoren liegt und dass jenseits dieser Obergrenze viele Nebenwirkungen verstärkt oder überhaupt erst auftreten. Die individuelle Dosis zum Erreichen dieses therapeutischen Fensters ist unterschiedlich, aber generell niedrig. Sie liegt in der Regel zwischen 2-6 mg Haloperidol/Tag bzw. äquivalenten Dosen anderer Neuroleptika. Leider hat man in einer Metaanalyse von Studien zur Dosierung der Akutbehandlungen mit Haloperidol eine höhere Klassenbreite von 3 bis 7.5 mg Haloperidol gewählt (Wairach et al 2002 Cochrane). Es existieren bis heute keine randomisierten Vergleichstudien mit Dosierungen von 1.5 bis 3 mg (Wairach 2002), obwohl dies von großer klinischer Bedeutung wäre. So kam es zu der Empfehlung einer Tagesdosis von höchstens 7.5 mg Haloperidol zur Behandlung einer unkomplizierten Schizophrenie. Patienten mit Schizophrenie wurde darin empfohlen „zurückhaltend“ zu sein, höhere Tagesdosen einzunehmen.

Bei **Ersterkrankten** liegen die **Dosierungen** für die meisten Patienten zwischen 1-2 mg Haloperidol bzw. Äquivalenten. Um die geringst mögliche Dosis zu erzielen, muss man von dem untersten Wert langsam in mehrwöchigen Intervallen, und nur wenn erforderlich, aufdosieren. Die niedrigsten und gleichzeitig wirksamen Werte bei Ersterkrankten ermittelte man in einer klinischen Studie mit 35 Patienten (Oosthuizen et al 2001) mit einer Anfangsdosis von 1 mg. Diese wurde über 4 Wochen aufrechterhalten (und bei einem Patienten wegen Nebenwirkungen sogar auf 0.5 mg gesenkt). Bei unzureichender Wirkung wurde für weitere 3 Wochen auf 2 mg erhöht. Nur bei dann noch fortbestehender Positiv-Symptomatik erfolgte eine dann wöchentliche Erhöhung um 1 mg. 55% der Patienten konnten so mit 1 mg und nur 19 % mussten mit 3 oder 4 mg behandelt werden. Die Symptomremission war insgesamt ausgesprochen gut.

Eine möglichst niedrige Dosis verhindert oder reduziert das Auftreten vieler Nebenwirkungen und sie ermöglicht zudem oft eine sehr niedrige prophylaktische Dosis.

Pharmakotherapie und die Höhe der neuroleptischen Medikation ist untrennbar verbunden mit der Qualität der psychosozialen-psychotherapeutischen Behandlung. Z.B. konnte Luc Ciompi in seiner Soteria-Vergleichsstudie zeigen, dass in einem reizgeschützten psychosebegleitenden **Milieu** mit 8 Patienten die Neuroleptikadosierungen auf 1/3 der sonst üblichen herabgesenkt werden können.

Neuroleptika – sofern sie wirksam sind – bewirken eine Distanzierung und Entaktualisierung von dem Wahnerleben, jedoch i. d. R. keine Korrektur der Wahninhalte. Das zeigt sich u.a. daran, dass bei Rezidiven oft die gleichen Wahninhalte wieder erlebt werden. Meist erst durch **psychotherapeutische Arbeit** gelingt es Betroffenen oftmals, eine echte Korrektur des Wahns zu vollziehen und die Wahnerfahrung in einen Sinnzusammenhang und in die Biographie zu integrieren. Auch lösen Neuroleptika keine Lebens- und Beziehungsprobleme.

Im biographischen und familiären Kontext drücken sie oft in verschlüsselter Form etwas bisher Ungesagtes aus. Des Öfteren liegt ihnen auch eine Traumatisierung zu Grunde. Aus dieser Perspektive sind sie daher als noch unzureichende Lösungsversuche zu verstehen. Sie allein als Krankheitssymptome aufzufassen, die nur einer Suppression bedürfen, ist eine irreführende Vereinfachung.

Weil psychotische Störungen bei 60-70% der schizophrenen und weit mehr noch bei allen anderen psychotischen Störungen episodisch verlaufen, d.h. die Symptome sich auch ohne medikamentöse Behandlung zurückbilden, lassen sich grundsätzlich sogar ca. 40% der ersterkrankten Menschen mit Schizophrenie-Diagnose und Menschen mit anderen psychotischen Störungen noch häufiger ganz **ohne Neuroleptika behandeln**. Dies gelingt ausgesprochen häufig entweder (a) im Rahmen einer intensiven Begleitung durch ein ambulantes Team in enger Zusammenarbeit mit der Familie und weiteren Bezugspersonen, bedarf jedoch größerer Erfahrung. Dieser Ansatz heißt bedürfnisangepasste

Behandlung. Oder (b) mittels eines reizgeschützten, sichernden und begleitenden Milieus wie in einer Soteria, aber auch manchmal (c) in einer personell gut ausgestatteten Akutstation mit möglichst nicht mehr als 16 Betten und sog. Soteria-Elementen. (Übrigens eine Stationsgröße, die gemäß der Psychiatrie-Enquete von 1975 die Regelgröße einer Akutstation darstellen sollte.) In Einzelfällen ist eine solche Psychosebegleitung auch ohne professionelle Hilfe innerhalb der Familie oder in Selbsthilfe mit anderen Betroffenen gelungen. In einer solchen Behandlungssituation wird der Einsatz von Neuroleptika – mit Zustimmung des Patienten - für 3-4 Wochen ausgesetzt. Beginnt innerhalb dieses Zeitraums die Rückbildung der psychotischen Symptome, müssen i.d.R. auch langfristig keine Neuroleptika mehr eingesetzt werden. Dies zeigt z.B. eine Verlaufsstudie über 15 Jahre (Harrow & Jobe 2007).

Unter **Neuroleptika** kommt es bei erkrankten Menschen mit „Schizophrenie“ bei 52-73% zu einer Rückbildung der Symptomatik um mehr als 50% innerhalb von ca. 3 Monaten (Robinson et al 2005; Crespo-Facorro et al 2006). Jedoch nur bei 23% blieb dieses Ausmaß der Remission über 6 Monate erhalten (Emsley et al 2007). Nach 5 Jahren haben 41% (Bertelsen et al 2008) bzw. 47% (Robinson et al 2004) keine oder milde Restsymptome (Remission), alle anderen jedoch einen ausgeprägtere Restsymptomatik.

Diese abnehmende Wirksamkeit von Neuroleptika wird auch verursacht durch ungünstige **kompensatorischen und sensibilisierenden Rezeptorveränderungen**. Innerhalb von Wochen bis Monaten entsteht so (1) eine kontraproduktiven Vermehrung von D2-Rezeptoren um durchschnittlich 34%, manchmal sogar um 100%. Hinzu kommt (2) eine vermutlich noch ungünstigere zusätzliche Sensibilisierung der Dopamin-Rezeptoren (Dopamin-Supersensitivität), die damit für Dopamin noch sensibler („D2 high state“) werden (Seemann et al 2005 und 2006). Amphetamine, PCP, LSD, Alkoholentzug und spezifische Hirnläsionen haben übrigens denselben Effekt. Eine (3) durch Neuroleptika verursachte Blockade präsynaptischer Dopamin 2-Autorezeptoren führt zusätzlich zu einer Erhöhung der Dopamin-Synthese (Howes & Kapur, 2009).

Diese drei Rezeptorveränderungen führen

- (a) zu Dosissteigerungen im Verlauf,
- (b) zu einer 3-fach erhöhten Rückfallrate nach plötzlichem Absetzen. (Eine kleine bis heute nicht replizierte Pilotstudie fand sogar 6-fach geringere Rückfallraten, wenn das Neuroleptikum über 8 Wochen ausgeschlichen statt abrupt abgesetzt wurde (Green 1992 in Gilbert 1995),
- (c) zu vermehrter Positiv-Symptomatik bei Rückfällen,
- (d) zu einer erhöhten Vulnerabilität für akute Psychosen,
- (e) zu schweren tardiven Dyskinesien bei Patienten mit der höchsten Upregulation (Rezeptorvermehrung) und
- (f) zu einem partiellen Wirkverlust der Neuroleptika, d. h. vermehrtem Auftreten von psychotischen Restsymptomen im Behandlungsverlauf (= Neuroleptika bedingte partielle Non-Response auf Neuroleptika). In diesen Fällen können die Rezeptorveränderungen trotz Dosiserhöhung durch die postsynaptische Dopaminrezeptorblockade nicht mehr vollständig kompensiert bzw. supprimiert werden.
- (g) Bei einem geringen Prozentsatz von Patienten kann es sogar zu Neuroleptika induzierten Supersensitivitätspsychosen, d.h. zu sog. „Durchbruchpsychosen“ durch die Neuroleptika selbst kommen.

Daher ist es für Patienten, die ohne Neuroleptika behandelt werden können, nachweislich günstiger, gar nicht erst mit einer neuroleptischen Behandlung zu beginnen (z.B. Lehtinen 2000, Seikkula et al 2006, Bola et al 2009 Übersicht). Weil diese Veränderungen auch dosisabhängig sind, ist dies auch ein weiteres Argument für Niedrigdosierung.

Zugleich werden Bemühungen, die neuroleptische Frühmedikation im Prodromalstadien psychotischer Erkrankungen einzuführen, noch fragwürdiger, weil sie spätestens nach dem erforderlichen, zu erwartenden und vermutlich oft abrupten Absetzen die Rückfallrate und Vulnerabilität noch weiter erhöhen.

Wie effektiv sind nun Neuroleptika und insbesondere Atypika im Langzeitverlauf und im Lichte dieser kontraproduktiven Rezeptorveränderungen?

Hierzu ist eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse („How effective are second-generation antipsychotic drugs?“) von 38 randomisierten Studien zu Atypika vs. Placebo, die 7323 Patienten einbezog, besonders aufschlussreich (Leucht et al 2009a).

Grundsätzlich sind die Studienergebnisse ernüchternd. Es ergeben sich gepoolte Effektstärken von -0.51 (ES= -0.51), d.h. moderate Wirkeffekte. 41% der Patienten reagierten auf die Neuroleptika („responded to drugs“) verglichen mit 24% unter Placebo. Der Unterschied beträgt also 17%, bzw. sechs Patienten müssen behandelt werden, um einen signifikanten therapeutischen Effekt bei einem Patienten zu erzielen ($100/17 = 6$. Dies ist die NNT= number needed to treat.) Gemessen mit der PANSS, einer psychosespezifischen Symptomskala, beträgt die Differenz gegenüber Placebo nur 10 Punkte. Jedoch erst 15 Punkte kennzeichnen, wie eine andere Publikation errechnete (Leucht et al 2006), eine minimale Verbesserung (1 Stufe) im Clinical Global Interview (CGI) mit insgesamt 7 Stufen. **Demnach sind die Veränderungen der Akutsymptomatik durch Neuroleptika gegenüber Placebo minimal.** Da bei der klinischen Reaktion auf Neuroleptika eine Varianz (Streuung) besteht, kann man mit weitgehender Sicherheit davon ausgehen, dass ein Anteil der Patienten auch gleich gut mit Placebo behandelt werden könnte, insbesondere in dafür geeigneten Settings.

In den ausgewerteten Studien findet sich eine Drop Out Rate von insgesamt 47%. Dadurch fällt die relative Differenz der auf die Behandlung mit Atypika ansprechenden Patienten im Vergleich zur Placebogruppe auf noch geringere -0.14 (= 14% - also eine NNT von 7 (= $100/14$)).

Bei den Rückfallraten für alle Atypika über 6-12 Monate zeigte sich – verglichen mit Placebo – nur eine relative Differenz (RD) von -0.20 , d.h. 20%. Die NNT beträgt demnach 5. Summarisch werden also 4 von 5 Patienten ohne Effekt auf die Rückfallrate behandelt, aber sehr wohl durch die Behandlung beeinträchtigt oder geschädigt.

Alle nun folgenden weiteren Einschränkungen werden auch in dem Artikel selbst dargestellt.

Es besteht eine abnehmende Differenz der Wirksamkeit zwischen Medikament und Placebo im längeren Behandlungsverlauf (Trikalinos et al 2004), die in der oben zitierten Effektstärkenkalkulation noch nicht berücksichtigt ist.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass nur 10-15% der „geeigneten“ Patienten mit Schizophrenie in diese klinischen Studien einbezogen wurden. Es ist mit relativer Sicherheit anzunehmen, dass sich durch den selektiven Patienteneinschluss für die nicht untersuchten Patientengruppen noch schlechtere Ergebnisse gezeigt hätten.

Hinzu kommt noch, dass weitere Studien mit negativen Ergebnisse nicht oder selektiv, d.h. „geschönt“ publiziert wurden, um den ökonomischen Erfolg des Medikaments nicht zu gefährden. Weil fast alle Studien industrieabhängig waren, und der Zulassung dieser Substanzen dienen, ist hier von einem hohen Publikationsbias (keine Veröffentlichung negativer Studienergebnisse) auszugehen. Die neuen Metaanalysen zu Antidepressiva haben gezeigt, wie bedeutsam dieses Nicht-Publizieren von Studien mit negativen Ergebnissen für die Bewertung von Medikamenteneffekten ist. Eine Metaanalyse unter Einschluss der nicht publizierten Studien steht noch aus. In den USA besteht erst seit 2008 eine Registrierungspflicht für begonnene Studien.

Responder-Raten von Sertindol sind nicht signifikant, also keine bessere Symptomreduktion als Placebo. Die von Quetiapin und Zotepin sind offensichtlich nur sehr geringgradig, werden jedoch nicht weiter quantifiziert. Für Amisulprid besteht in der Rückfallprophylaxe keine Überlegenheit gegenüber Placebo. Für Clozapin, Risperidon und Sertindol gibt es dazu keine Daten.

Nicht erwähnt wird, dass die Qualität des therapeutischen Milieus in den Studien nicht berücksichtigt bzw. nicht gemessen wurde. Es ist anzunehmen, dass es insbesondere für Placebo-Patienten nicht optimal war. Von seiner Qualität hängt jedoch auch das Ausmaß der Placebo-Response ab.

So weit sind die Ergebnisse mäßig genug.

Eine weitere bedeutsame Einschränkung kommt hinzu, die von der Autorengruppe jedoch nicht benannt wird. Die **Placebo-Kontrollgruppen** dieser Studien bestanden immer aus neuroleptisch vorbehandelten Patienten. In *allen* Studien zur Positiv-Symptomatik wurden diese Neuroleptika meist innerhalb von 2-4 Tagen (nur eine Studie 8 Tage) abgesetzt. Aus Absetzstudien sind jedoch – wie bereits erwähnt - um das 3-fache erhöhte Rückfallraten nach abruptem Absetzen bekannt. Die Krankheitsdauer in der Metaanalyse betrug – bis auf Ausnahmen - 10-16 Jahre oder wurde nicht angegeben. Auch die Dauer der neuroleptischen Vorbehandlung wurde in den meisten Studien offensichtlich gar nicht erfasst. Sie wäre jedoch zusätzlich relevant für die Abschätzung des Absetzeffektes. Diese methodische Problematik muss unzweifelhaft den Symptomverlauf in der Placebogruppe negativ beeinflussen. Demnach wären die ermittelten Effektstärkendifferenzen zwischen Placebo und Neuroleptika hochwahrscheinlich noch deutlich geringer als 17%. Da es sich in den meisten Studien um sog. Zulassungsstudien für ein Neuroleptikum handelte, erstaunt dieser durchgängige Designmangel umso mehr. Es ist kaum anzunehmen, dass den Zulassungsbehörden der

Unterschied zwischen Placebo-Kontrollgruppen und Kontrollgruppen nach abruptem Neuroleptikaentzug nicht bekannt ist.

Verharmlosend fassen die Autoren zusammen: „...that there is much room for more efficacious compounds.“ (Es gibt viel Spielraum für wirksamere Präparate.)

Diese ausgeprägte Entwicklung einer nur partiellen Response auf Neuroleptika ist einerseits bedingt durch die oben beschriebenen neuroleptikabedingten Veränderungen des Dopaminrezeptors (und andere noch unbekannt Mechanismen) und durch den längeren Krankheitsverlauf. Langzeitstudien vor der Neuroleptika-Ära zeigen jedoch, dass dieser bei 50-60% der Patienten günstig verläuft. Seit Einführung der Neuroleptika hat sich an diesem Verlauf auch nichts Wesentliches geändert. Für die leichteren Syndrome hat er sich sogar verschlechtert.

Im klinischen Alltag werden Patient wegen bleibender Positiv-Symptome häufig mit exzessiven Dosierungen (ca. 30%) und/oder einer **Kombination aus mehreren Neuroleptika** (Polypharmazie) behandelt, ohne jedoch in den meisten Fällen dadurch die Positiv-Symptome tatsächlich bedeutsam und anhaltend zu vermindern. In den USA erhalten ein Drittel der Patienten mit „Schizophrenie“ zwei und 10% mehr als zwei Neuroleptika (Correll 2008). Verlässliche Daten für Deutschland existieren nicht. Dieses Vorgehen verstärkt jedoch oft die Nebenwirkungen. Eine wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz von zwei oder mehr Neuroleptika (außer Kombination mit Clozapin) gibt es jedoch nicht. Insbesondere ist eine frühe Kombination vollkommen unsinnig. Zwei im Rezeptorprofil auch noch möglichst unterschiedliche Neuroleptika haben meist umso mehr Nebenwirkungen und oft eine höhere Gesamtdosis. Insbesondere erhöht sich das Risiko für Diabetes (Citrome et al 2005), Bewegungsstörungen, Krampfanfälle, malignes neuroleptisches Syndrom, QTc Verlängerung, sexuelle Funktionsstörungen, verstärkte (!) Positiv-Symptomatik (Messer et al 2006). Hinzu kommt oft eine weitere Verschlechterung der Neurokognition (siehe dort). 2 von 4 prospektiven Verlaufsstudien fanden eine erhöhte Mortalität unter Polypharmazie (Weinmann et al 2009; Joukamaa et al 2004; Waddington et al 1998).

Einzig Clozapin ist bekannt für seine etwas besseren Wirkeffekte auf die Positiv-Symptome.

Hat auch Clozapin eine unvollständige Wirkung, rechtfertigt die nur sehr unzureichende Studienlage möglicherweise einen Behandlungsversuch mit einer Kombination von Sulpirid oder Amisulprid (dann 600 mg). Die wissenschaftliche Evidenz für eine tatsächliche Verbesserung ist jedoch schwach, allenfalls um 18% und betrifft nur einen Minderheit von Patienten (Taylor et al 2009). Die Daten zu einer Kombination von Clozapin mit Risperidon sind widersprüchlich. Die Effekte sind immer gering und müssen sehr kritisch gegen eine Zunahme von Nebenwirkungen abgewogen werden. Positive Effekte haben sich nach spätestens 12 Wochen eingestellt. Ihnen dürfen jedoch neue gesundheitsschädliche Nebenwirkungen (z.B. Gewichtszunahme, Lipiderhöhungen) nicht entgegenstehen. Möglicherweise ist durch eine Kombination von Clozapin mit Aripiprazol eine Gewichtsreduktion zu erreichen (Henderson et al 2006; Karunakaran et al 2007).

Vor allem eine Veränderung von metabolischen Parametern und eine Verlängerung der QTc-Zeit muss durch Laboruntersuchungen und EKG vor, vier und spätestens 12 Wochen nach dem Beginn der Kombinationsbehandlung erfasst bzw. ausgeschlossen werden. Am besten sollte auch die Neurokognition durch neuropsychologische Tests verglichen werden. Hat die Kombination nach diesem Zeitraum keine klinisch relevanten Effekte, sollte sie unbedingt wieder rückgängig gemacht werden. Die Entscheidung sollte möglichst der Patient gemeinsam mit Bezugspersonen treffen, die ihn gut kennen.

Einzelstudien zeigen auch, dass ebenfalls eine Reduktion der Dosis keine vermehrten Rückfälle zur Folge hat (Inderbitzen et al 1994, Faraone et al 1989), mit einer Verringerung (!) fortbestehender Positiv-Symptome einhergehen kann (Lieberman et al 1994, Lerner et al 1995) und dies auch unter Monotherapie nach vorheriger Polypharmazie (Zuzuki et al 2004).

*Was wissen wir heute über die **Wirksamkeitsunterschiede zwischen typischen und atypischen Neuroleptika**?*

In einer sehr beachteten Metaanalyse formulieren Leucht et al 2009b **im Abstract**, dass bezüglich der Gesamtwirksamkeit Clozapin (Leponex®) um 52 %, Amisulprid (Solian®) um 31%, Olanzapin (Zyprexa®) um 28 % und Risperidon (Risperdal®) um 13 % den Typika (Haloperidol ist meist die Vergleichsubstanz) überlegen wären. Alle anderen Atypika - Quetiapin (Seroquel®), Ziprasidon (Zeldox®), Sertindol (Serdolect®), Zotepin (Nipolept®) und Aripiprazol (Abilify®) seien nicht wirksamer als Typika. Eine Korrektur des Ergebnisses durch Ausschluss von industrieabhängigen

Studien sei nicht sinnvoll, weil ihr Einfluss nicht „konsistent“ sei. Tatsächlich jedoch zeigt sich **im Volltext** des Artikels, dass Clozapin nach einer solchen Korrektur dann nur noch eine Überlegenheit von 22% besitzt, hingegen die Wirksamkeit von Olanzapin durch diese Korrektur unverändert bei 28% bleibt. Dies würde jedoch bedeuten, dass es Clozapin überlegen wäre. Dies deckt sich mit keinem direkten Vergleich beider Substanzen. Clozapin ist dabei immer die überlegene Substanz. Demnach ist von einem fälschlich zu guten Ergebnis für Olanzapin auszugehen. Risperdal verliert seine Überlegenheit vollständig und für Amisulprid gibt es nicht eine industrieunabhängige Studie. Alle anderen Atypika sind gleich wirksam wie die mit ihnen verglichenen Typika. Es gibt für sie - Zotepin, Ziprasidon, Sertindole, Aripiprazol - jedoch nicht genügend industrieunabhängige Studien. Leider zirkulieren in der Regel nur die Abstracts durch die Informationssysteme. Gelingt es, wichtige Informationen der Studie aus dem Abstract herauszuhalten, finden diese auch nur selten den Weg in die öffentliche Diskussion.

Daraus lässt sich nun mit kaum noch zu bezweifelnder Berechtigung die Schlussfolgerung ziehen, dass die **Wahl eines Neuroleptikums** fast ausschließlich aufgrund seiner Nebenwirkungen erfolgen sollte, die jedoch leider nicht (sicher) vorausgesagt werden können. Nur von Clozapin (mit + 22%) und Olanzapin (klinisch zu vermuten weniger als + 22%) kann man aus Erfahrung und gemäß der Studienlage ein größere Wirksamkeit erwarten.

Berücksichtigt man das ausgesprochen heterogene Spektrum der schizophrenen und anderer Psychosen, so ergibt sich ein ebenso **heterogenes Spektrum** von unterschiedlichen Formen der Pharmakotherapie:

a) „**Schizophrenie**“ **insgesamt**

- Pat die keine Neuroleptika benötigen: ca. **40%**
- Pat die insgesamt von Neuroleptika profitieren: **40% - 50%**
- Pat die Neuroleptika nur kurzfristig benötigen: **10% - 30%**
- Pat die nicht/kaum auf NL: ansprechen **10 % - 15%**

b) **andere Psychosen:**

Schizoaffective Psychosen: bis zu 75% ohne Neuroleptika

kurze sog. akute vorübergehende Psychosen: ca. 90 % ohne Neuroleptika

Für die **Prophylaxe mit Neuroleptika** ergibt sich ebenfalls ein **Spektrum unterschiedlicher Medikationsstrategien.**

- Pat mit höherer Erhaltungsdosis
- Pat mit reduzierter Erhaltungsdosis
- Pat mit sehr reduzierter neuroleptischer Dosis + mehr Neuroleptika in Krisen
- Pat mit sehr reduzierter neuroleptischer Dosis + Benzodiazepinen in Krisen
- Pat mit Neuroleptika nur mit dem Beginn von psychotischen Krisen (= intermittierende Therapie)
- Pat mit ausschließlich Benzodiazepinen während einer psychotischen Krise
- Pat ganz ohne Medikation und seltenen kürzeren psychotischen Krisen

Dies Umsetzbarkeit hängt auch davon ab, wie der Patient akut behandelt wurde: am besten mit niedrigen Dosierungen bzw. ohne Neuroleptika, wenn möglich.

Warum ist die Orientierung der Prophylaxe an einem solchen Kontinuum so wichtig?

Die subjektive Lebensqualität und die z.T. erheblichen Nebenwirkungen der Medikamente sind hier entscheidend. *Erhöhte Rückfallraten nach abruptem Absetzen, neuroleptikainduzierte Defizit-Syndrome, neuropsychologische Defizite, Neurodegeneration, erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Neuroleptika durch plötzlichen Herztod, metabolisches Syndrom und weiteres, Spätdyskinesien sexuelle Funktionsstörungen und diverse andere neuroleptikainduzierten somatische Nebenwirkungen verpflichten uns dazu, Neuroleptika so wenig und so gering dosiert wie möglich einzusetzen.*

Die Rolle des präfrontalen Kortex (Teil des Frontalhirns)

Die Präfrontalregion wird als das neurobiologische Substrat für Negativ-Symptome, herabgesetzte kognitive Funktionen und für die besondere Stressanfälligkeit des dopaminergen Systems aufgefasst. Die Unterfunktion des präfrontalen Kortex wirkt sich – so wird angenommen – als mangelhafte Hemmung des mesolimbischen Dopaminsystems mit folglich erhöhter Dopamin-Ausschüttung im ventralen Striatum dort aus. Die Überaktivität des mesolimbischen Systems hat umgekehrt vermutlich auch eine beeinträchtigende Wirkung auf die Präfrontalregion. D.h. in akuten Psychosen sind die

Funktionen der Präfrontalregion (siehe weiter unten) vorübergehend geschwächt. Hinzu kommt eine – vermutlich übergeordnete – Störung des Glutamatsystems. Ungeklärt ist dabei noch, wie es bei etwa 60 bis 70 % der Schizophrenen zu nur episodischer dopaminerg mesolimbischer Überaktivität bei dauerhafter präfrontaler Unterfunktion kommen kann.

Negativ-Symptomatik

Es herrscht weitgehend Konsens, dass sich die krankheitsimmanenten primären Negativ-Symptome wie vermindertes Sprechen, verringerte Gefühle, Einschränkung von Antrieb und Motivation und sozialer Rückzug **nicht** durch Neuroleptika in günstiger Weise beeinflussen lassen. Sie sind jedoch auch nicht irreversibel, denn Langzeitstudien zeigen relativ häufige eine Besserung nach Jahren. Es gibt jedoch ein **neuroleptikainduziertes Defizitsyndrom**, das seit langem bekannt ist und von vielen Patienten subjektiv erlebt und erlitten wird. Symptome sind Bewegungsstarre, Depressivität, emotionale Einschränkungen bis zur Indifferenz, Sedierung, Energieverlust, verminderte Kreativität, erschwertes gerichtetes Denken und Gedankenverarmung. Folgen können ein vermindertes Lernpotential durch die Affektarmut, ein erschwertes Recovery (Erholung, Gesundung) oder auch ein gesundheitsschädlicher Lebensstil durch z.B. Bewegungsmangel sein.

Dass dies unter Neuroleptika eintritt, ist auch keineswegs erstaunlich, wenn man sich die bereits erwähnte Funktion des mesolimbischen dopaminergen Systems vergegenwärtigt.

Experimentell ließ sich nachweisen, dass diese Negativ-Symptome durch eine Zunahme der D2-Blockade, z.B. von Risperidon und Olanzapin, linear zunehmen. Geringst mögliche Dosierungen führen demnach zu der geringsten Ausprägung von Negativ-Symptomen. Bei Patienten mit „Schizophrenie“ ohne Neuroleptikabehandlung sind Depressivität und Anhedonie am geringsten ausgeprägt (Harrow et al 1994). Aufgrund einer Metaanalyse der vorhandenen Vergleichsstudien wissen wir, dass im Vergleich mit Haloperidol einzig eine Monotherapie mit 5 mg Olanzapin (- 8%) oder 50 – 100 mg Amisulprid (-14%) im Mittel zu geringfügig weniger Negativ-Symptomen führt. Jedes andere Atypikum oder höhere Dosierung von Olanzapin und Amisulprid ist Haloperidol diesbezüglich nicht überlegen. Für Aripiprazol existieren bisher keine industrieunabhängigen Studien; es ist daher in Bezug auf Negativ-Symptomatik nicht sicher beurteilbar.

Weil es sich bei Negativ-Symptomen durchaus auch um psychische sog. Abwehrprozesse handelt, erstaunt es nicht, dass Einzel- und Familientherapie wirksamer sind als jedes Medikament.

Kognitive Störungen

Menschen mit einer Schizophrenie(diagnose) leiden – individuell recht unterschiedlich - unter Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses, des verbales Gedächtnisses, der Exekutivfunktionen (dies sind die drei Wichtigsten), und der Aufmerksamkeit, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Problemlösens, des logischen Denkens. Diese sind Funktionen des präfrontalen Kortex. Derzeit wird die Störung des Arbeitsgedächtnisses als zentral erachtet und ist vermutlich die Folge einer eingeschränkten Kapazität. Prinzipiell sind Menschen mit Schizophrenie in ihrer neurokognitiven Leistungsfähigkeit jedoch nur um 5 % bis 15% gegenüber nicht erkrankten Menschen – bei Berücksichtigung der Unterschiede auch bei Gesunden - eingeschränkt. Man führt dies im Wesentlichen auf einen dauerhaft **hypodopaminergen** Zustand im präfrontalen Kortex zurück. Die Dauer der unbehandelten Psychose hat *keinen* Einfluss auf die Ausprägung der neurokognitiven Einschränkungen, so dass die unterstellten neurotoxischen Effekte akuter Psychosen sich hier (und auch sonst) nicht bestätigen (Perkins et al 2005 Review; Goldberg 2009). *Dies bedeutet, dass eine neuroleptische Frühmedikation bei Ersterkrankten die Neurokognition nicht verbessert.* Das Problem der Neuroleptika besteht darin, dass sie durch die Überwindung des akut psychotischen Zustandes zwar zunächst auch die Neurokognition etwas verbessern. Sogar dieser Effekt wird infolge einer methodischen Kontrolle von Übungseffekten in Frage gestellt (Goldberg et al 2007, Gonzalez-Blanche et al 2008). Danach jedoch verursachen sie eine weitere Verschlechterung der Neurokognition, um bis zu 38% (Bilder et al 2000) Sie nehmen mit ansteigenden Dosierungen zu (Bilder et al 2000, Albus et al 2002, Moritz et al 2002).

Bekannte Mechanismen sind

(1) die direkte Blockade der frontalen D1 Rezeptoren⁷ (Ausnahme Amisulprid),

⁷ Experimentell konnte man zeigen, dass D1-Agonisten mit einem umgekehrten (stimulierenden) Wirkmechanismus am D1 Rezeptor als Neuroleptika die Neurokognition verbessern (z.B. Castner et al 2000)

(2) die Verminderung (Downregulation) der D1 Rezeptoren infolge der mesolimbischen D2 Blockade,
(3) Neurodegeneration (dazu nächstes Kapitel),
(4) die anticholinergen Effekte vieler Neuroleptika (z.B. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, niederpotente Typika) und die Verabreichung von Anticholinergika gegen Parkinsonoid und Frühdyskinesien (Biperiden (Akineton®) wie auch diverser Antidepressiva (TZA mehr als SSRI). Diese negativen Effekte der Neuroleptika sind dosisabhängig (Cew et al 2006), d.h.

Eine neue Studie zeigt, dass allein die anticholinergen Effekte unterschiedlicher Psychopharmaka das Gesamtergebnis eines Computer gestützten kognitiven Trainingsprogramm um 20% verminderte. (Vinogradov 2009). Sie verschlechterten verbales Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen und das Gedächtnis. Patienten unter typischen Neuroleptika, die mehr Positiv-Symptome aufwiesen, zeigten eine besser Reaktion auf das Trainingsprogramm als diejenigen unter Medikamenten mit ausgeprägten anticholinergen Nebenwirkungen: Clozapin 800 mg, Olanzapin 20 mg, Quetiapin 800 mg, Haloperidol 20 mg Valproinsäure 1000 mg, Lithium 450 mg, Gabapentin 600 mg, Lamotrigine 100 mg, Olanzapine 20 mg, Mirtazapin 30 mg, Trazodon 150 mg. Die Autoren betonen, dass das Viertel der Patienten mit den geringsten anticholinergen Nebenwirkungen unter einer „mehr konservativen“ Medikation (d.h. Behandlung mit Typika) standen und zwar mehr Positiv-Symptome zeigten jedoch im kognitiven Training bessere Ergebnisse erzielten als das Viertel der Patienten mit den größten anticholinergen Nebenwirkungen.

Und je eingeschränkter die störungsbedingte Neurokognition der Patienten bereits ist, umso größer ist die zusätzliche anticholinerg bedingte Einschränkung (Minzenberg et al 2004).

Einzelne Atypika besitzen in niedrigen Dosierungen zwar günstige Effekte auf das Serotonin-System, welche die negativen Effekte der Dopaminblockade modulieren. Dies tun sie jedoch nur bei niedrigen Dosierungen und vermutlich nicht auf Dauer. So kommt es, dass kaum Unterschiede zwischen Typika und Atypika bestehen und das der anfänglich geringfügige Vorteil von Atypika bezüglich der Neurokognition bei einem Vergleich mit Perphenazin (Dezentan ®) nach 18 Monaten nicht mehr besteht. Perphenazin ist dann sogar um 11 % besser.

Neuere Vergleichsstudien zeigen auch eine zusätzlich Einschränkung v.a. des Arbeitsgedächtnisses durch atypische Neuroleptika (Reilly et al 2006, Broerse et al 2002, Honer et al 2006).

Weil es äußerst schwierig ist, Studien zur Neurokognition zu finden, in denen remittierte Patienten mit und ohne Neuroleptika verglichen und die Daten mitgeteilt werden, ist die folgende mündlich Mitteilung zu einer Studie ausgesprochen interessant. In einer Übersichtsarbeit berichtet M. Dose mündlich mitgeteilte Ergebnisse einer 2-Jahres-Verlaufsstudie zur Neurokognition von Ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie-Diagnose (Albus et al 2002). Als Beleg für die These, dass neuropsychologische Defizite auch dosisabhängige neuroleptische Nebenwirkungen darstellen (je mehr Neuroleptikum, desto schlechter die Neurokognition), berichtet Matthias Dose: „Bei der 2-Jahres Katamnese im Rahmen der oben dargestellten Studie hatten sich die gegenüber der Kontrollgruppe zunächst signifikanten neuropsychologischen Defizite bei einigen schizophrenen Patienten fast bis auf das Niveau der Kontrollpersonen zurückgebildet. Die Analyse ergab, dass es sich dabei um Patienten handelte, die Wochen bis Monaten vor der Nachuntersuchung keine Neuroleptika mehr eingenommen hatten. Im Vergleich zu dieser medikamentenfreien Gruppe wiesen sowohl die zum Zeitpunkt der 2-Jahres-Katamnese mit herkömmlichen, als auch mit „atypischen“ Neuroleptika behandelten Patienten ausgeprägte neuropsychologische Defizite auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die herkömmliche Neuroleptika und „atypische“ Neuroleptika einnahmen, ergab sich bei dieser Untersuchung nicht (Albus, pers. Mitt.).“

Der Publikationstext der Studie verschweigt diese Befunde. Die mit ansteigender Dosis aufgetretene Verschlechterung der Neurokognition wird im Text kaum verständlich und das besonders gute Ergebnis der Neurokognition in der neuroleptikafreien Gruppe (N=9) bleibt völlig unerwähnt:

„On the other hand, a strong impact of medication on VIM (= visual memory), VSM (= visual motor processing and attention) and ABS (= abstraction/flexibility) was found. *Because treatment was not controlled*, it is possible that other confounding variables compromise the results, e. g. some patients might receive high potent typical NLs or higher NL dosages because their treating psychiatrists

consider them to be more severely ill.“ (S. 266) Die Behauptung, dass die medikamentöse Behandlung in der Studie nicht kontrolliert worden sei, steht im Widerspruch zur Mitteilung von M. Dose. In analoger Weise werden auch in der Studie von Bilder et al (2000) und Fitzgerald et al (2004) die Werte einer kleinen Subgruppe ohne Medikation (N=9 bzw. N=8) nicht vergleichend angegeben.

Es verwundert daher nicht, dass in allen Studien, die Arbeitsfähigkeit vergleichbarer Patienten mit und ohne Neuroleptika erfassen (und fördern) immer die Gruppe ohne Neuroleptika eine signifikant häufigere **Integration in Arbeit** oder Ausbildung erreicht (Herz et al 1991, Johnstone et al 1990, Seikkula et al 2006, Wundering et al 2007 nur tendenziell).

Neurodegeneration

Menschen mit Psychosen, vor allem mit Schizophrenie-Diagnosen, zeigen in der Bildgebung (MRT) eine langsame Reduktion von Grauer Substanz, die schon vor dem Beginn akuter psychotischer Symptomatik nachweisbar ist (Pantelis et al 2005). Als Ursachen werden Reifungsstörung, kindliche Traumatisierung, Stress, Körpergewicht, Alkohol, Drogen, Rauchen, Hormonveränderungen, über oder unterstimulierende Umwelt, Arbeitslosigkeit und Genetik (letztere kann jedoch aufgrund von Zwillingsstudien nicht entscheidend sein) diskutiert. Auch Analysemethoden führen zu Artefakten und Durchblutung und Stoffwechsel zu vorübergehenden Veränderungen (Weinberger & McClure 2002). Neuroleptika sind seit 1998 zusätzlich in den Verdacht geraten, einen Abbau Grauer Substanz des Frontalhirns zu verursachen. Durch systematische Literaturrecherche findet man insgesamt 7 Verlaufsstudien mit dieser Fragestellung (Weinmann et al 2010). Zwei ältere Studien finden keinen solchen Abbau. Eine ist jedoch klein (Keshavan et al 1994) und die zweite hat eine unzureichende Vergleichsgruppe von älteren Patienten und eine noch unzureichende Bildgebung für diese Fragestellung (Lieberman et al. 2001).

In 6 von insgesamt 8 Verlaufsstudien finden sich in unterschiedlichen Gruppenvergleichen signifikante Belege für den zusätzlichen Abbau frontaler Grauer Substanz durch Neuroleptika bei Menschen mit Schizophrenie(diagnose).

Dazzan et al 2005: Einzige Studie mit neuroleptikafreier Subgruppe über 12 Wochen. Geringster Abbau frontal bei Probanden ohne Neuroleptika. Unter Typika mehr Reduktion als unter Atypika, eine quantitative Differenz.

Madsen et al 1998 und 1999: eine frontale Atrophie unter überwiegend Typika in Korrelation mit der kumulativen Gesamtdosis. Die Schwere des Krankheitsverlaufs wird als Einflussfaktor kontrolliert

Gur et al 1998: finden bei Ersterkrankten mehr frontale Atrophie unter höheren Dosierungen. Die anfängliche Schwere der Erkrankung wird als Einflussfaktor auf die Medikation kontrolliert.

Mehrjährig vorbehandelte Patienten zeigen über 32 Monate keinen solchen Abbau mehr.

Cahn et al 2002: Abbau von Grauer Substanz insgesamt bei Ersterkrankten. Positive Korrelation mit höheren Dosierungen, für Typika und Atypika gleich ausgeprägt. Die Schwere der Symptomatik und Erkrankung wurde als Einflussfaktor auch wieder kontrolliert.

Lieberman et al 2005: Bei einem Vergleich von Haloperidol und Olanzapin in nicht äquivalenten Dosierungen zeigt sich bei Ersterkrankten unter Haloperidol eine frontale Reduktion grauer Substanz um 2.4% und unter Olanzapin um 1.0%. Unter Olanzapin zeigte sich anfangs eine Zunahme Grauer Substanz, was jedoch nicht als Zeichen von Neuroprotektion interpretiert werden kann. Die Studie wurde von Lilly gesponsort.

Thompson et al 2009: Erneute Analyse der Daten von Lieberman et al 2005, jedoch nur der Patienten von einem bildgebenden Zentrum aus der sonst multizentrische Studie, um methodische Fehler durch verschiedene Scanner zu vermeiden. Die Dosierungen dieser Gruppe waren äquivalenter, der Symptomverlauf gleich. Der Verlust Grauer Substanz entwickelte sich bei beiden Substanzen unterschiedlich: Unter Haloperidol zunächst parietal, dann frontal, unter Olanzapin anatomisch mehr begrenzt. Nach einem Jahr bestand jedoch zwischen Haloperidol und Olanzapin kein signifikanter Unterschied mehr „nach Korrektur durch stringente mehrfache Vergleiche“. Unter beiden Substanzen war der Abbau auch nach einem Jahr fortschreitend, jedoch in geringerem Ausmaß.

Van Haren et al 2007: Bei länger Erkrankten unter höheren (!) kumulative Dosierungen von Olanzapin und Clozapin ein geringerer Abbau grauer Substanz links superior frontal als unter anderen, überwiegend typischen Neuroleptika. Ohne Umrechnung in Haloperidoläquivalente – weil für diese Umrechnung keine allgemein akzeptierte Relation existiert - war dies Ergebnis jedoch nur noch gerade signifikant (p 0.05). Vormedikation und tatsächliche Compliance blieb unberücksichtigt.

Zwei Studien finden keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Medikation:

Ho, Andreasen et al 2003: 83,5% der erkrankten Patienten wurden im Untersuchungszeitraum durchgehend neuroleptisch - meist mit Atypika - behandelt.

Nakamura et al 2007: Insgesamt 17 Patienten. 5 Patienten waren ohne Neuroleptika über > 3 Monate und 12 Patienten unter Neuroleptika bei einem Untersuchungszeitraum von 18 Monaten. 4 Patienten waren zusätzlich unter Lithium und 3 unter Valproat.

Bildgebende Studien sprechen nicht für eine Neurotoxizität akuter Psychosen: Bei akuten psychotischen Exacerbationen ohne Neuroleptika wurde eine Zunahme grauer Substanz frontal sowie temporal und insgesamt (McClure et al 2006) und eine Abnahme der Ventrikelgröße (Garver et al 2000) ermittelt. Unter anschließender Neuroleptikatherapie traten dann umgekehrte Effekte auf. Dieser Befund wurde von der Autorengruppe um Weinberger als „gegen die Intuition und einem neurodegenerativen und toxischen Prozess widersprechend und als vermutlich weitgehend physiologisch“ eingeschätzt.

Es gibt auch keine experimentelle Evidenz für eine stabile Neurogenese durch Atypika.

In Neuronen von Ratten überlebte die möglicherweise durch Clozapin induzierte Zellteilung nicht länger als 3 Wochen (Halim et al 2004).

Neuroplastische, neurotoxische und apoptotische (Zelluntergang) Prozesse durch Neuroleptika werden in einem Review zusammenfassend beschrieben (Dean 2006).

Die zentrale Frage bei der Neurodegeneration lautet: Ist die Reduktion der frontalen Grauen Substanz störungsbedingt, Folge der Neuroleptika oder beides? M.E kann angesichts der Daten kaum ein Zweifel bestehen, dass es beides ist.

Das Ergebnis einer Langzeitstudie mit anfänglich 538 Patienten und nach 18 Jahren noch 305 habe ihr – so die verantwortliche Wissenschaftlerin Nancy Andreasen – die absolute Sicherheit gegeben, dass es eine frontale Atrophie durch Neuroleptika gäbe. Und zwar in Abhängigkeit von der Gesamtmenge der eingenommenen Medikamente. Sie hält die mesolimbische D2 Blockade und das damit induzierte Herunterfahren der Aktivität des frontalen Kortex für die Ursache. Der Substanzverlust betrage bei einem Teil der Patienten 1% pro Jahr. Diese Information entstammt einem Interview mit der NYT vom 16. 9. 2008. Bis heute ist die Studie jedoch nicht publiziert. Frau Andreasen antwortet nicht auf Nachfragen. Die größte Befürchtung von Frau Andreasen war auch, dass Patienten, die die Medikamente benötigen, aufhören sie zu nehmen. Sie äußert sich nicht zu einem möglichen Unterschied zwischen Typika und Atypika.

Aus heutiger Sicht lässt sich zusammenfassend sagen: Die neuroleptikabedingte frontale Neurodegeneration ist vermutlich abhängig von der kumulativen Gesamtdosis jedoch möglicherweise initial – im ersten Jahr – stärker. Eine bedeutende Gruppe von Patienten mit Schizophrenie-Diagnose zeigt eine Reduktion von 1% pro Jahr. Bei Typika und vermutlich auch den meisten Atypika treten anfänglich möglicherweise stärkere Effekte auf als bei Olanzapin und Clozapin, nach einem Jahr sind die Effekte jedoch vermutlich ähnlich. Es könnte aber auch sein, dass Olanzapin und Clozapin diesbezüglich einen dauerhaften Vorteil besitzen.

Diese Neurodegeneration ist bedeutsam, denn sie verursacht zusätzliche neurokognitive Defizite. Sie kann auch Ursache weiterer kognitiver und psychischer Veränderungen sein, denn das Frontalhirn ist das Substrat der höchsten und subtilsten mentalen menschlichen Fähigkeiten.

Sie können z.T. auch reversibel sein. Welchen Einfluss eine Dosisreduktion auf sie hat, kann nicht eingeschätzt werden. Ein plötzliches Absetzen wäre jedoch fatal aufgrund der dann 3-fach erhöhten Rückfallrate. Eine erneute Akutdosis würde dem möglichen Einspareffekt wieder rückgängig machen.

Tardive Dyskinesien – Spätdyskinesien

Es handelt sich dabei um irreversible Bewegungsstörungen, oftmals im Mund und Gesichtsbereich. Sie treten oft erst nach vielen Jahren auf, daher sind neu eingeführte Medikamente über viele Jahre nicht sicher zu beurteilen. Man erfasst sie zum Beispiel als Rate der jährlichen Inzidenz (neu aufgetretene Fälle in jedem Jahr). Eine neuere Metaanalyse findet 3.9% für Atypika und 5.5% für Typika. Vergleicht man nur die 6 Studien, die Typika und Atypika direkt vergleichen, beträgt der Unterschied sogar nur 4.2% vs. 5.5% (Correll & Schenk 2008)

Vermutlich sind Atypika diesbezüglich jedoch auch unterschiedlich, weil sie eine recht heterogene Gruppe von Substanzen sind. Sie treten auch dosisabhängig auf, so dass die verschriebenen Dosierungen ebenfalls relevant sind.

Spätdyskinesien werden in zwei Studien auch mit erhöhter Frühsterblichkeit in Zusammenhang gebracht (Metha et al 1978, Ballesteros et al 2000, Modestin et al 2009: OR=1.4) Eine weitere Studie bestätigt diesen Zusammenhang nach methodischen Korrekturen jedoch nicht mehr (Dean & Thuras 2009).

Mortalität

Eine aktuelle finnische Registerstudie (Tiihionen et al 2009) ermittelt für Menschen mit Schizophrenie-Diagnose und mindestens einmaligem Krankenhausaufenthalt eine um 22.5 Jahre verkürzte Lebenserwartung. Es gibt keinen erkennbaren Grund anzunehmen, dass ihre verkürzte Lebenserwartung in Deutschland geringer wäre. Genaue Zahlen gibt es nicht. Mortalitätsangaben des statistischen Bundesamtes werten lediglich die diagnostischen Angaben auf Totenscheinen aus. Auch die Differenz zur Normalbevölkerung wird bisher immer größer. Erstmals in dieser finnischen Studie hat sie sich zwischen 1996-2006 geringfügig um 2.5 Jahre verkürzt.

Haupttodesursache von Menschen mit Psychosen bzw. schweren psychischen Erkrankungen (SMI) sind wie auch in der Allgemeinbevölkerung kardiovaskuläre Erkrankungen. Sie entwickeln sich jedoch deutlich früher und sind fast doppelt so häufig (50-70%). In der Altersgruppe zwischen 25-44 Jahren ist die kardiovaskuläre Mortalität um mehr als 600% erhöht.

Die wissenschaftlich anerkannten Haupteinflussfaktoren der erhöhten Frühsterblichkeit sind; (Diese Reihenfolge wird als Rangfolge aufgefasst. Vermutlich ist der Suizid dabei zu hoch bewertet.)

1. Suizid: gemäss eines neueren Reviews erfolgt er seltener als erwartet: bei 4,8% der Menschen mit Schizophrenie(-diagnose) über die gesamte Lebenszeit. Vor allem nach der ersten und zweiten Episode, häufig nach dem Absetzen der Neuroleptika, demnach auch im Rahmen von Absetzpsychosen, nach depressiogenen Effekten der Neuroleptika, infolge von Diskontinuität therapeutischer Beziehungen, Verlust von Hoffnung und Vertrauen, Enttäuschungen, Stigmatisierung, sozialer Zurückweisung und Isolation sowie sexueller Traumatisierung in Kindheit und Jugend.
Clozapin hat nachgewiesene positive Effekte auf die Suizidrate. Zugleich ermittelte jedoch eine historische Vergleichstudie im historischen Verlauf eine 20-fach angestiegene Suizidrate im Krankenhaus bei einem Vergleich der Daten von 1875-1924 mit denen von 1994-1998 in Wales (Healy et al 2006) Es ist unmöglich, den Anteil der Neuroleptika darin zu quantifizieren, aber es ist hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass es ihn gibt.
2. Ernährung: sie ist auch abhängig von den sozioökonomischen Bedingungen und dem Essverhalten im Rahmen von Übergewicht induzierenden Neuroleptika
3. Bewegungsmangel: Er ist auch durch ein neuroleptikainduziertes Defizit-Syndrom und extrapyramidal-motorische Störungen mitbedingt.
4. Rauchen: Es korreliert bei Rauchern mit der Höhe der D2 Blockade durch Neuroleptika, ist also auch dosisabhängig. Rauchen erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in 10 Jahren um 70% (RR=1.7) (Correll et al 2006).
5. Unfälle: Die Angaben über das Ausmaß sind sehr unterschiedlich.
6. Substanzmissbrauch
7. Lungenerkrankungen: Es kann unter Neuroleptika zu Lungenembolien und tödlichem Asthma kommen.
8. Schlechtere medizinische Versorgung und ihre geringere Inanspruchnahme

Direkte pathologische Folgen der Neuroleptika, die zu Frühsterblichkeit führen können, sind

- a. **der plötzliche Herztod** durch Verlängerung der Erregungsüberleitung, meßbar als QTc-Zeit im EKG, der zu Tachyarrhythmien der Herzkammer (Torsades de Pointes) führt. Als Schwellenwert des Risikos, der eine Veränderung der Medikation erfordert, gilt eine QTc-Zeit > 500msec. Atypika und Typika haben als Substanzklassen das gleiche Risiko (Ray et al 2009). Bei einer Einnahme über 30 Jahre kann man eine Rate von 4.5 % durch Neuroleptika bedingter plötzlicher Todesfälle aus dieser Studie hochrechnen, obwohl die jährliche Inzidenz klein ist. Einzelsubstanzen haben jedoch unterschiedliche Risiken. Das Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes erhöht sich mit höheren Dosierungen (Haddad et al

2002, Hennessy et al 2002, Ray et al 2001, Ray et al 2009). Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen steigern das Risiko in einer Studie um den Faktor 95 (Ray et al 2001). Polypharmazie mit Neuroleptika oder anderen Substanzen wie Antidepressiva (trizyklische, tetrazyklische, SSRI, Venlafaxin), Lithium sowie Antibiotika, Antiarrhythmika, Antihistaminika erhöhen das Risiko und erfordern zusätzliche EKG-Kontrollen bei Risikopatienten. EKG-Kontrollen sind grundsätzlich in Abständen gemäß der Leitlinien erforderlich (siehe unten), bei erhöhtem Risiko auch öfter.

- b. **das metabolische Syndrom** einschließlich Diabetes mit Ketoacidose und nekrotisierender Pancreatitis, jedoch auch schon erhöhte Werte der Nüchtern-glucose (> 100mg/dl).

Das metabolische Syndrom wird definiert als (IDF 2005)

- abdominelles Übergewicht: Bauchumfang Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm
- HDL-Erniedrigung (von besonderer Bedeutung)
- Triglyceriderhöhung
- Hypertonus
- erhöhter Nüchtern-Blutzucker oder Diabetes mellitus

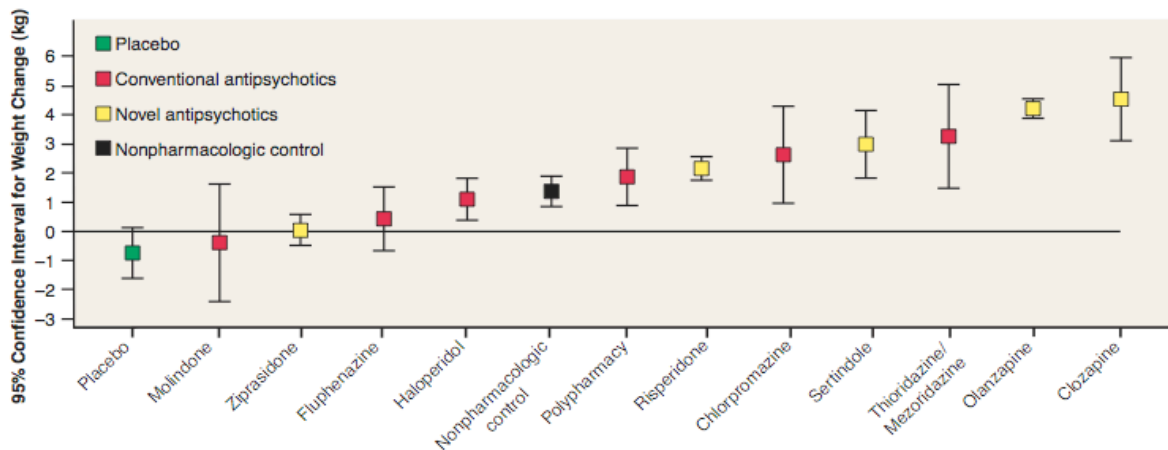
Drei dieser Faktoren müssen erfüllt sein, abdominelles Übergewicht ist obligat.

40-50% der Menschen unter langfristiger neuroleptischer Medikation leiden unter einem metabolischen Syndrom (Correll et al 2006). 24% der US-amerikanischen und 20% der deutschen Bevölkerung leiden an einem metabolischen Syndrom. Diese Differenz ist durch die Neuroleptika mit verursacht. Hinzu kommt vor allem ein ungesunder Lebensstil. Zu Beginn ihrer Erkrankung haben Menschen mit Psychosen keinen pathologischen Body-Mass-Index (BMI) (Weiser et al. 2004).

Unbehandelte erkrankte Menschen mit Schizophrenie(-diagnose) haben keine anderen Lipid- oder Glucosestoffwechselfparameter als die Allgemeinbevölkerung (Sengupta et al 2008). Im Verlauf und unter der Behandlung leiden gemäß einer finnischen Studie 22% der Menschen mit Schizophrenie und 6,1% der Allgemeinbevölkerung an einem Typ 2 Diabetes (Suvisaari et al. 2008).

Raten der Gewichtszunahme einzelner Neuroleptika (Allison et al 1999)

FIGURE 1. 95% Confidence Intervals for Weight Change After 10 Weeks on Standard Drug Doses, Estimated From a Random Effects Model



CATIE Studie: Gewichtszunahme über 7% nach 18 Monaten (Meyer et al 2005):

Anteil der Patienten: unter Olanzapin 30%, unter Quetiapin 16%, unter Risperidon 14%, unter Perphenazin 12%, unter Ziprasidon 7%.

Die Entstehung eines metabolischen Syndrom ist also vorwiegend substanzabhängig, zusätzlich jedoch auch dosisabhängig (Osborn et al 2007) und ebenfalls erhöht bei antipsychotischer Polypharmazie mit Neuroleptika.

Bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms verdoppelt sich (200%) das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko nach 10 Jahren (Correll et al 2006).

- c. **Diabetes:** Atypika erhöhen die Diabetesrate bei Patienten unter 40 Jahre um insgesamt 9%. Insbesondere Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und möglicherweise auch Risperidon sind dafür verantwortlich (Sernyak et al 2002). Diabetesraten unter Clozapin gemäß einer retrospektiven

Kohortenstudie über 10 Jahre (Henderson et al 2005): Neu entwickelter Diabetes bei 34% der Patienten. Bei Schätzung nach Kaplan-Meier (Einnahme von Clozapin für alle Patienten auf 10 Jahre hochgerechnet) wären es 43%. Auch das Diabetesrisiko steigt z.T. dosisabhängig und bei Polypharmazie. Bei 30% der Patienten unter Atypika, bei denen kein Diabetes bekannt ist, findet sich ein erhöhter Nüchternblutzucker (Sernyak et al 2005), der bereits mit erhöhtem kardiovaskulären Erkrankungsrisiko einhergeht (Gerstein et al 1999, Coutinho et al 1999). Bei einem metabolischen Syndrom mit Diabetes entsteht ein 7.7-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (770%) (Correll et al 2006).

- d. **weitere Erkrankungen mit Todesfolge** können durch Neuroleptika verstärkt werden oder verursacht sein: Demenz, pulmonale Embolien, Kardiomyopathie, Asthma, Asphyxie, Ileus, malignes neuroleptisches Syndrom.

Ein Review (Weinmann et al 2009) fasst die vorhandenen **12 Mortalitätsstudien** mit angemessenen Kontrollgruppen zur Neuroleptikaanwendung bei Menschen mit Schizophrenie zusammen. Alle Studien untersuchen **nur Typika**, da sie historisch früher gemacht wurden. Drei von fünf prospektiven Studien belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen antipsychotischer Dosis (Loas et al 2008) oder Polypharmazie (Joukamaa et al 2006, Waddington et al 1998) und erhöhter Frühsterblichkeit, zwei Studien jedoch nicht (Montout et al 2002, Morgan et al 2003). Retrospektive Studien ergaben widersprüchliche Befunde mit erhöhter Mortalität mit oder ohne Neuroleptika, vermutlich weil eine ausreichende Kontrolle konfundierender Faktoren nicht gelungen war (Ray 2005). Früherer Gebrauch von Neuroleptika war mit erhöhter Mortalität verbunden, möglicherweise weil Neuroleptika infolge somatischer Erkrankungen Wochen bis Monate vor dem Tod abgesetzt worden waren.

Zu langfristigen Mortalitätseffekten von Atypika existieren noch keine prospektiven Verlaufsstudien. Eine kürzliche veröffentlichte prospektive Kohortenstudie an Menschen mit Schizophrenie-Diagnose über 25 Jahre (Brown et al 2010) findet zwar den größten Anstieg kardiovaskulärer Mortalität zeitgleich mit der Einführung der Atypika ab Mitte der 90-er Jahre bei einem deutlichen Absinken dieser Mortalitätsursache in der Allgemeinbevölkerung. Die Autoren selbst beurteilen diesen Befund jedoch als keineswegs schlüssig und messen dem Rauchen einen höheren Stellenwert bei.

Mitte 2009 wurde eine viel diskutierte **finnische Studie** publiziert (Tiihonen et al 2009). Erstmals wurden in dieser Studie wichtige Atypika über einen Zeitraum von maximal 11 Jahren im Vergleich mit Perphenazin (ein typisches Neuroleptikum und Referenzsubstanz der CATIE-Studie) bezüglich des Mortalitätsrisikos ausgewertet. Die durchschnittliche Einnahmedauer in dem Zeitraum betrug 8.6 Jahre. Der Anteil der Atypika an den verordneten Neuroleptika stieg in diesem Zeitraum von 13% auf 64%. 21% der Patienten starben vor dem 50. Lebensjahr.

Die zentralen Aussagen der Studie sind:

1. Bei einem Vergleich der Mortalitätsrate unter Neuroleptika mit einer Untergruppe von 28% der Patienten, die sich im Studienzeitraum ambulant keine Neuroleptika verordnen ließen (Non-Compliance) bzw. denen keine verordnet wurden, ergab eine um 32% reduzierte Mortalität (HR= 0.68 CI 0.65-0.71) bei den neuroleptisch behandelten Patienten.
2. Ein Vergleich der Mortalitätsraten unter den zum Todeszeitpunkt verordneten Neuroleptika („current use“) mit der Referenzsubstanz Perphenazin ergab eine große Differenz: – 36% für Clozapin, keinen signifikanten Unterschied für Olanzapin und Polypharmazie, + 34 % für Risperidon, + 37% für Haloperidol, + 41 % für Quetiapin + 45% für andere Antipsychotika. Clozapin war demnach das Neuroleptikum mit der geringsten Mortalität.
3. Die Patientengruppe mit der herausragend geringsten Mortalität von – 51% waren 10% der Patienten, die im gesamten Zeitraum nur kurzfristig ambulant Neuroleptika für weniger als 6 Monate eingenommen hatten.
4. Mit zunehmender Einnahmedauer senkt sich die Mortalität in dem untersuchten Zeitraum im dritten bis siebten Jahr der Einnahme mit einem statistischen Wiederanstieg danach.
5. Zwischen den einzelnen Neuroleptika ergab sich kein signifikanter Unterschied für das Auftreten von Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen.

Diese Ergebnisse der Studie wurden vielfach unkritisch wiedergegeben, obwohl methodische Mängel dem geübten Leser bereits hätten auffallen müssen.

7 Monate später ist (endlich) eine ebenfalls hochrangig publizierte Methodenkritik erschienen (de Hert et al 2010). Sie kritisiert unvollständige Darstellung der Daten, fragwürdige Gruppenvergleiche,

wichtige unberücksichtigte Risikofaktoren für Mortalität, unzureichende Kontrolle potentieller konfundierender Faktoren, Ausschluss von Todesfällen während der stationären Behandlungen und damit Nicht-Berücksichtigen von 64% der Todesfälle bei gegenwärtigem Gebrauch von Neuroleptika, Verzerrung der unterschiedlichen Überlebensraten durch große systematische Unterschiede in der Krankheitsdauer zwischen den verglichenen Gruppen. Ebenso wurde die Vormedikation vor 1996 nicht erfasst.

Es folgt nun eine ausführliche Darstellung der Studie und ihrer Methodenkritik, weil sie die Mortalitätsproblematik der Neuroleptika ungerechtfertigt verharmlost hat.

Für ein Verständnis des Gesamttextes kann dieser Abschnitt jedoch ausgelassen werden.

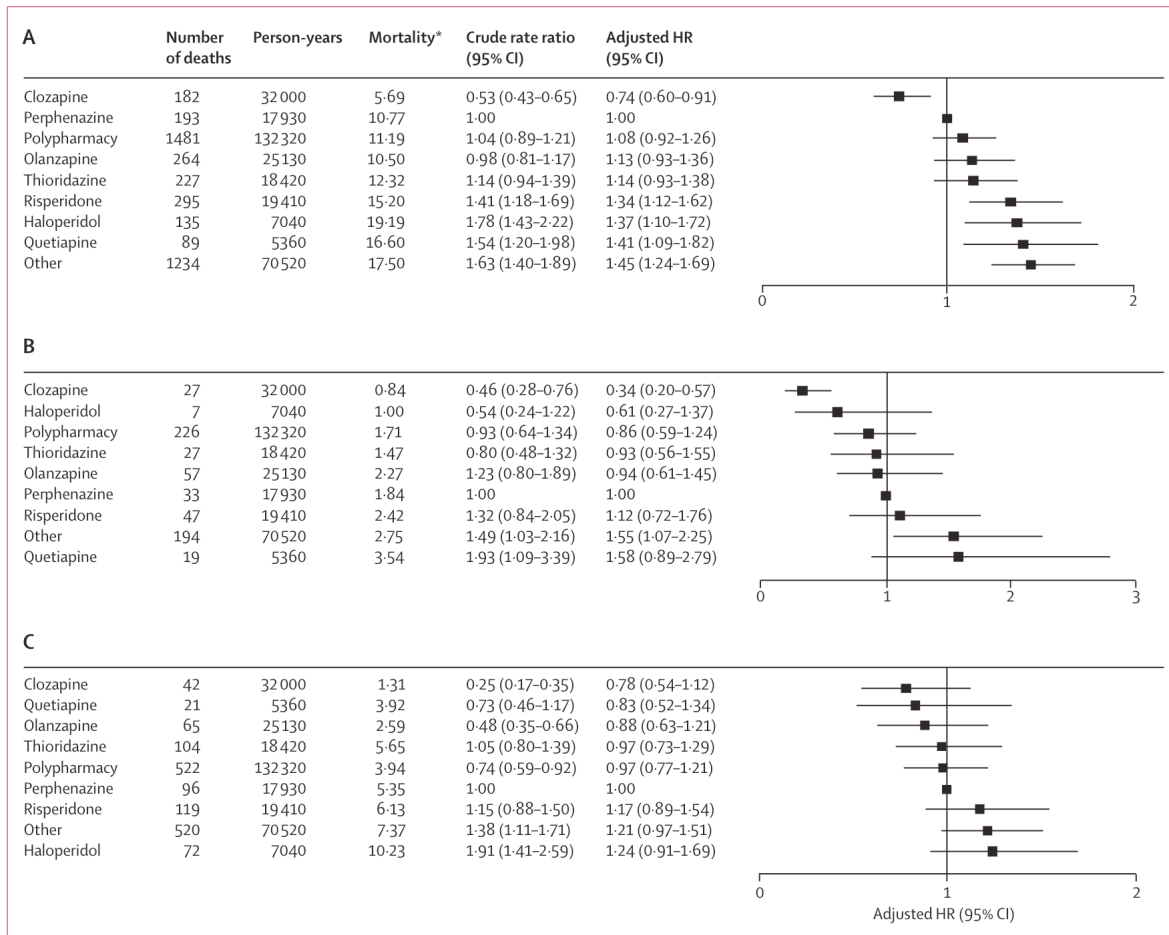


Figure 1: Risk of death during current monotherapies

(A) Risk of death from any cause. (B) Risk of death from suicide. CIs for haloperidol and quetiapine are wide because of the low number of incidents in patients using these drugs. (C) Risk of death from ischaemic heart disease. *Mortality=unadjusted absolute risk per 1000 person-years. HR=hazard ratio. Other=rarely used antipsychotic drugs.

Zu 1. (dazu auch Fig. 1 A)

Vergleich der unterschiedlichen Neuroleptika

Ein Vergleich der unterschiedlichen Gruppen ist immer problematisch, wenn es sich nicht um einen Studie mit Randomisierung (Zuweisung in eine der untersuchten Gruppen per Zufall) handelt. Es können sog. konfundierende Faktoren für die Unterschiede zwischen den Gruppen verantwortlich sein, die in der Studie nicht erfasst und auch durch die statistischen Prozeduren auch nicht ausreichend kontrolliert werden können. In dieser Weise berücksichtigt wurden Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Suizidversuche mit Krankenhausaufenthalten, Krebs, Herzerkrankungen (soweit ermittelbar) im Untersuchungszeitraum. Nicht jedoch Substanzmissbrauch, sozioökonomischer Status, ‚life style‘ (Ernährung, Bewegung), Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen, Risikoverhalten. Auch könnte z.B. die Verordnung von metabolisch schädigenden Neuroleptika eher bei Patienten erfolgt sein, die ein geringeres kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko haben und umgekehrt. Diese Faktoren kann die Studie nicht ausschließen.

Die Kritiker bezweifeln, dass die verwendeten statistischen Modelle diese Einflussfaktoren ausreichend kontrollieren (De Hert et al 2010). Es fehlen auch die tabellarischen Angaben darüber.

Atypika wurden vorzugsweise Patienten mit kurzes Krankheitsdauer von 1-4 Jahren verordnet. Typika und Clozapin vorzugsweise bei Patienten mit 10 und mehr Jahren Krankheitsdauer. Suizide ereignen sich überwiegend in den ersten Jahren nach dem Beginn der Behandlung. Die statistisch günstigen Effekte von Clozapin auf die Suizidalität könnte daher überwiegend ein Effekt der zumeist späteren Verordnung sein (sog. survivor bias).

Daher sind die endgültigen Mortalitätseffekte einzelner Neuroleptika durch diese Studie nicht sicher zu beurteilen. Es werden auch keine absoluten Zahlen der Todesfälle in den Behandlungsgruppen angegeben. Die Auswertung der Mortalität durch kumulierte Personenjahre der Anwendung verschleiern die tatsächliche Bedeutung medikamentöser Toxizität (De Hert 2010). Für die Bewertung metabolischer Risiken ist die Studiendauer zu kurz, vor allem angesichts der erst langsam über Jahre ansteigenden Verordnung von Atypika. Die Autoren selbst urteilen, dass aufgrund des Designs die Mortalität unter Typika vermutlich unterbewertet wurde, weil vor 1996 Verstorbene nicht berücksichtigt wurden. Insofern ist die tatsächliche langfristige Mortalität unter beiden Substanzgruppen in dieser Studie wahrscheinlich unterbewertet.

Die Spekulation der Autoren, dass Clozapin zu einem gesünderen Lebensstil führen würde, wird durch keine andere Studie gestützt. Zu Clozapin gibt es z.B. eine retrospektive Kohortenstudie über 10 Jahre (Henderson et al 2005), in der der sog. antisuizidale Effekt nach 10 Jahren durch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität kompensiert wird. Und dies trotz zusätzlicher diätetischer und sportlicher Betreuung. Zu einem identischen Ergebnis kommt auch eine weitere US-amerikanische Registerstudie ebenfalls über 10 Jahre (Fontaine et al 2001). Die bereits oben erwähnte hohe Rate zusätzlicher Diabeteserkrankungen wird die medikamentös bedingte Frühmortalität in späteren Jahren noch weiter erhöhen. In der finnischen Population mag zusätzlich ein ethnischer Effekt positiv wirksam werden, weil eine weitere finnische Kohortenstudie (Saari et al 2006) bei 32-jährigen Patienten zwar ein 3.7-fach erhöhtes Metabolisches Syndrom jedoch nur bei 19% der Patienten ermittelte, ein international vergleichsweise niedriger Wert. Die jährliche Mortalitätsrate für Clozapin in dieser Studie beträgt 5.69 pro 1000 Personenjahren. In anderen Studien jedoch liegt sie für Clozapin zwischen 8.5 – 12.5 (De Hert et al 2009) und steigt über dem 55. Lebensjahr auf 45.6 an (Walker et al 1997).

Der ausgeprägte antisuizidale Effekt von Clozapin müsste logischerweise auch Fragen nach den suizidalen Effekten anderer Neuroleptika aufwerfen, was jedoch nicht geschieht. Immerhin belegt eine historische Vergleichstudie (Healy et al 2006) eine Zunahme der Suizide zwischen 1924 und 1994 um das 20-fache. Und das errechnete Suizidrisiko unter den einzelnen Substanzen (Fig. 1B) zeigt eine erhebliche Streuung: von - 66% unter Clozapin (HR = 0.34) bis + 58% unter Quetiapin (HR = 1.58). Korrelation ist nicht Kausalität, und nicht alle konfundierenden Faktoren sind berücksichtigt. Aber die Unterschiede sind erklärungsbedürftig, über die spezifischen Effekte von Clozapin hinaus.

Auch Clozapin-Patienten stellen aufgrund der regelmäßig erforderlichen Kontrolluntersuchungen aufgrund der dazu erforderlichen Compliance eine durchaus positive Selektion in dem Spektrum der Schizophrenie-Patienten dar. Über Medikationswechsel z.B. aufgrund metabolischer Nebenwirkungen macht die Studie keine Aussage. Dann eintretende spätere Todesfälle würden nicht unter Clozapin registriert.

Ein besonderes methodisches Problem der Studie besteht darin, dass alle Todesfälle im Krankenhaus 48 h nach Beginn einer stationären psychiatrischen oder somatischen (!) Behandlung nicht mehr als Todesfälle unter der zuletzt verordneten Substanz („current use“) erfasst wurden.

Es finden sich keine Angaben über die Häufigkeit solcher Todesfälle im Krankenhaus nach 48 Stunden. De Hert et al haben jedoch aus den Tabellen errechnet, dass dadurch 7.358 von 11.458 Todesfällen unter Neuroleptika (= 64,2%) bei der Auswertung des „current use“ unberücksichtigt blieben. Sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen als auch Suizide sind jedoch als häufige Todesursachen unter diesen Todesfällen im Krankenhaus anzunehmen.

Damit wurden die Todesursachen unter gegenwärtiger Neuroleptikabehandlung weitreichend unterschätzt. Diese Gruppe wurde jedoch mit den Patienten ohne Neuroleptika verglichen, für die damit eine höhere Mortalitätsrate errechnet wurde.

Diese stationären Todesfälle wurden in der Studie nur den kumulierten Behandlungszeiten der im Untersuchungszeitraum verordneten Substanzen („cumulativ use“) vermutlich anteilig zugerechnet. Dies führt zu einer Verdünnung der Mortalitätsrate in der Gruppe gegenwärtig angewendeter Neuroleptika. Durch die historisch bedingte verzögerte Zunahme der Verordnung von Atypika (1996 erst 13%) ist mit dieser Berechnung auch verbunden, dass die Todesfälle mehr den typischen Neuroleptika zugeordnet werden und die Mortalität unter Atypika rechnerisch vermindert wird.

Mögliche mortalitätsfördernde Medikamenteneffekte vor 1996 bleiben bei dieser Methode vollkommen unberücksichtigt. Sie betreffen von allem die Personengruppe ohne Neuroleptika. Grundsätzlich könnte der bedeutsame Unterschied in den Mortalitätsraten unter den verschiedenen Neuroleptika erhebliche Zweifel an der gegenwärtigen Praxis aufkommen lassen. Die meisten Atypika befinden sich dabei auf der negativen Seite des Spektrums. Dieser Aspekt wird in der Studie und ihrer Rezeption kaum aufgegriffen.

Zu 2.

Bei Patienten ohne ambulante Anwendung mit Neuroleptika („no antipsychotic drug“) werden jedoch alle Todesfälle im Krankenhaus dieser Gruppe zugeordnet. So erklärt sich vermutlich der ausgeprägte Unterschied im Mortalitätsrisiko zwischen „current use“ irgendeines Neuroleptikums zu „no use“ mit einer HR von 0.68. Bei einem Vergleich von „no use“ mit dem „cumulative use“ ist der Unterschied über die einzelnen Jahre deutlich weniger markant (0-20%) (dazu Fig. 2 - siehe unten). Die Adjustierung der Daten ist erheblich. Das dafür verwendete statistische Modell wird von den Kritikern ist nicht unstrittig (De Hert et al 2010). In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen seit 1973 im Rahmen eines stationären Aufenthaltes eine Schizophrenie-Diagnose gestellt wurde. Die Neuroleptika-Einnahme von 1973-1995 (also potentiell 23 Jahre) war jedoch nicht bekannt und konnte nicht berücksichtigt werden. Das Durchschnittsalter zu Beginn der Studie betrug 51 Jahre. Es ist also von oft langer, in der Studie nicht ausgewerteter Vormedikation auszugehen.

Die Gruppe „no use“ ist noch einmal deutlich älter. Dies lässt sich indirekt ableiten, eine Tabelle mit exakten Angaben dazu findet sich jedoch in der gesamten Publikation nicht, jedoch für *jede andere* untersuchte Gruppe. Zu Beginn der Studie muss das Durchschnittsalter deutlich über 51 Jahre gelegen haben. Auch in dieser Gruppe ist daher von einer längeren neuroleptischen Vormedikation vor 1996 auszugehen. Zugleich kommt es ab der 6. Lebensdekade bei der gesamten Studienpopulation zu einer sprunghaften Verdopplung des Mortalitätsrisikos. Numerisch sterben in dieser Gruppe von 18.914 Patienten 8277 in den beobachteten 11 Jahren. Die Aussage der Studie suggeriert, bei der „no use“-Gruppe handele es sich um einen Subgruppe nicht-komplianter Patienten, die 5 Monate in 11 Jahren (Patienten unter Neuroleptika 3.6 Monate) im Krankenhaus (es bleibt unklar ob in der Psychiatrie oder Somatik) behandelt werden, jedoch ambulante keinerlei Neuroleptika einnehmen und infolge dessen früher sterben. Für eine Gruppe von Non-Compliance-Patienten erstaunt auch der geringe Unterschied in der Inanspruchnahme des Krankenhauses. De Hert et al (2009) bezweifeln sogar anhand anderer Studien der Autorengruppe, dass für eine so große Gruppe über einen Zeitraum von 7.8 Jahren keinerlei neuroleptische Medikation erfolgte. Eine finnische Studie zur Enthospitalisierung konstatiert für 1994 eine psychiatrische Versorgung für 96% aller Patienten (Solokangas 2002).

Wenn also in dieser Gruppe die Frühsterblichkeit insgesamt erhöht ist, erstaunt es, dass diese Gruppe deutlich älter ist als der Studiendurchschnitt. Die fehlen bedeutsame Daten zur Beurteilung.

Diese älteren Patienten waren mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht dauerhaft ambulant unmediziert. Vermutlich wurden sie zumindest vor 1996 zeitweise neuroleptisch behandelt und starben in höherem Alter ohne ambulante Medikation. Möglicherweise erfolgte bei einem Teil eine Auslassung der Medikation bei erhöhter Multimorbidität? So wäre das Auslassen der Medikation auch eine Folge der Medikation.

Nicht das Auslassen der Medikation ist vermutlich als kausal zu betrachten, sondern andere selektive Mechanismen. Die Gruppe wird auch von den Autoren als heterogen beschrieben. Welche Heterogenität sagen sie jedoch nicht. Es gibt also in der Studie keine systematische Vergleichsgruppe, die vollständig ohne neuroleptische Medikation ist.

Zu 3.

Im Unterschied zu dieser Gruppe wird die geringste Mortalität (-51%) einer Patientengruppe von 10% mit weniger als 6 Monaten neuroleptischer Behandlung im Studienzeitraum nicht als Folge dieser kurzen Medikation interpretiert, also kurze Medikation als kausal für geringste Mortalität. Vielmehr werden *hier* andere Selektionseffekte angenommen wie milde Symptomatik und Recovery von der akuten Episode. Man könnte dann auch analog argumentieren, dass diese Patientengruppe prinzipiell deutlich größer ist (bis zu 40% - auch abhängig vom therapeutischen Setting) und dass eine längere Medikation dieser Gruppe, wie es üblicherweise geschieht, die Mortalität in dieser Gruppe verdoppelt.

Zu 4.

Die Autoren interpretieren die Daten so, dass mit der Dauer der Behandlung die Mortalität sinke, möglicherweise dadurch, dass sich in dieser Zeit der „lifestyle“ verbessere.

Hierzu zunächst die Tabelle:

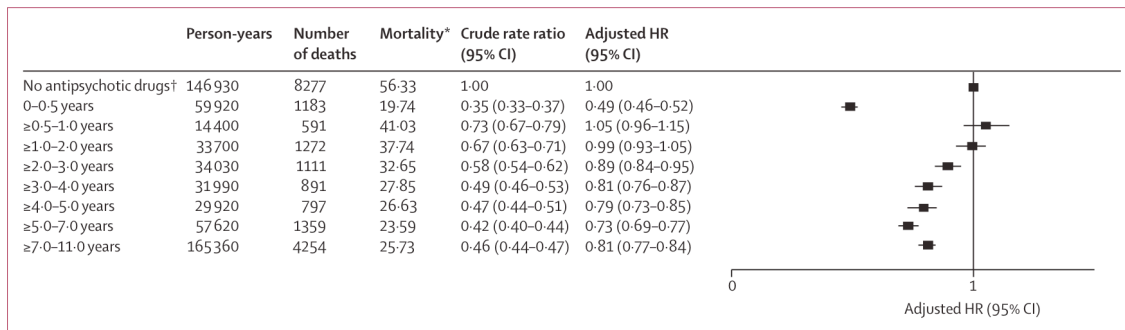


Figure 2: Risk of death from any cause versus cumulative use of any antipsychotic drug

*Mortality=unadjusted absolute risk per 1000 person-years. †No antipsychotic drug=patients (18 914) who had not used any antipsychotic drugs during follow-up.

Zunächst zeigt sich hier, bei einem Vergleich mit der kumulativen Neuroleptikaverordnung, die (wie bereits erwähnt) deutlich geringere Differenz zwischen den verglichenen Gruppen als bei einem Vergleich mit dem „current use. Mit den Jahren steigt die Differenz. Es bleibt natürlich die Frage offen, wer die sog. „no antipsychotic drugs“ Patienten mit oft hohem Alter sind, mit denen verglichen wird. Angesichts des hohen Alters dieser Patienten muss die Differenz im Laufe der Zeit zunehmen. Ist das angewandte biomathematische Modell (marginal structural model) bei der Adjustierung der verdoppelten Mortalität ab dem 60. Lebensjahr verlässlich? Es wurden dabei wie bereits erwähnt nicht alle, möglicherweise bedeutungsvollen Einflussfaktoren berücksichtigt.

Ist diese Zunahme der Differenz ein Effekt der Dauer der neuroleptischen Behandlung wie die Autoren interpretieren oder/und auch ein Selektionseffekt? Hierbei müsste man insbesondere die Selektion durch die erhöhte Suizidrate vorwiegend in den ersten Jahren (nach der ersten und zweiten Episode) berücksichtigen. Bezüglich der Suizide wurden die Daten jedoch nicht korrigiert.

Auch die Altersselektion ist bedeutsam. Längere Neuroleptikaeinnahme kann jüngeres Alter zu Beginn, kürzere kann höheres Alter, aber längere Vorbehandlung vor 1996 bedeuten. Bedeutsam ist also das Alter der Patienten zu Beginn der berechneten Perioden. Dies wird jedoch nicht angegeben. Die Daten bilden nur einen Zeitabschnitt ab. Eine Aussage über den längerfristigen Verlauf lässt sich also nicht machen.

Zu 6.

Clozapin und Olanzapin hatten in der Studie keine im Vergleich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Tatsächlich wurden jedoch nur 36% der Todesfälle von Patienten unter Neuroleptika in die Auswertung einbezogen. (Ausschluss aller Todesfälle 2 Tage nach Aufnahme bei „current use“) In den meisten anderen Studien findet sich konsistent ein höheres kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko in Verbindung mit der Neuroleptikabehandlung (Weinmann et al 2009).

Weitere methodische Einschränkungen

Ebenfalls unberücksichtigt blieben andere zusätzlich eingenommene Substanzgruppen. Die verordneten Neuroleptika wurden in standardisierte Tagesdosen (DDD = Defined Daily Dose) umgerechnet, so dass die tatsächlich eingenommene Dosis nicht berücksichtigt wurde und deshalb dosisabhängige Effekte nicht berechnet werden konnten. Dosisabhängigkeit von erhöhter Mortalität stellt jedoch einen wichtigen Befund in anderen Mortalitätsstudien dar. Todesfälle wurden nicht absolut sondern umgerechnet auf Einnahmejahre („person years“) erfasst. Diese Methode hat bei Medikamenten einen Abschwächungseffekt bezüglich der akuten Toxizität zur Folge.

Auch die tatsächliche Einnahme konnte nicht erfasst werden. Auch das Einlösen eines Rezeptes ist erfahrungsgemäß nicht notwendig mit einer tatsächlichen Einnahme verbunden.

Die Mortalitätsraten unter **Polypharmazie** (38% der Patienten) sind – im Unterschied zu anderen Mortalitätsstudien - nicht signifikant erhöht.

Zunahme der Lebenserwartung

Wie bereits erwähnt, sank im Laufe des Untersuchungszeitraumes die Frühmortalität um insgesamt 2.5 Jahre. Auch hier könnten möglicherweise nicht (zentral) die Neuroleptika verantwortlich sein für

die etwas verlängerte Lebenserwartung, sondern andere „konfundierende“ Faktoren, die mit weiteren Aspekten der psychiatrischen Versorgung oder den verbesserten Lebensbedingungen insgesamt zu tun haben. Insbesondere sind die Suizidraten auch für Menschen mit Schizophrenie gesunken (De Hert 2009). Es könnte also die kardiovaskuläre Mortalität sogar angestiegen, jedoch durch Abfall der Suizide mehr als kompensiert worden sein.

Weitere Nebenwirkungen

Über die bereits genannten Nebenwirkungen hinaus, sollen hier noch wesentliche Weitere erwähnt, jedoch nicht genauer ausgeführt zu werden.

Depressivität, Sedierung, Frühdyskinesien, Akathisie, Parkinsonsyndrom, anticholinerge Symptome bis hin zum Delir, Hypersalivation, Transaminasenanstieg, Agranulozytose/Leukopenie, Epileptische Krampfanfälle (insbes. Clozapin), Prolaktinerhöhung, Sexuelle Störungen, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie, Galakthoroe, Osteoporose, Schlaganfall, Dysorthostase mit Sturzfolge, malignes neuroleptisches Syndrom.

Geschlechtsspezifität von Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen bzw. Gesundheitsrisiken unter Neuroleptika sind bei Frauen stärker ausgeprägt.

a) Prolaktinerhöhung

Sie findet sich vor allem unter vielen Typika zwischen 33-87%, z.B. unter Haloperidol bei 49,8% der Patienten (Schooler et al 2005) und unter Risperidon bei 80-100% mit hohen Spiegeln und unter Amisulprid bei 89-100% mit besonders hohen Spiegeln. Sie kann aber auch bei allen anderen Neuroleptika vorkommen: z.B. Clozapin 5-11%, Olanzapin 6-40%, Quetiapin 0-29% (Montgomery et al 2004, Bushe et al 2008). Oft entwickelt sich eine bis zu zehnfache Erhöhung des Hormons.

Prolaktinerhöhungen können häufig asymptomatisch sein (z.B. bei 38% ambulanter Patienten (Bushe & Shaw 2007). Frauen haben aufgrund des höheren Prolaktin-Ausgangswertes mehr Nebenwirkungen, z.B. vermehrte sexuelle Dysfunktion: Männer: OR 3.7 – Frauen: OR 15.2. Auftretende Nebenwirkungen sind: sexuelle Dysfunktion, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Libidoverlust, ovarielle Dysfunktion, relative Unfruchtbarkeit, Gynäkomastie, Galaktorrhoe, atrophische Veränderungen der Urethra und der vaginalen Schleimhaut.

Ein Drittel der Frauen mit Prolaktinerhöhung haben postmenopausale Östradiolspiegel (≤ 19.8 pg/ml). Daraus resultiert eine Verschiebung des Androgen/Östradiol Verhältnisses und Symptome wie Akne und Hirsutismus können auftreten (Seeman 2009).

b) Osteoporose

Hyperprolaktinämie durch Neuroleptika kann durch die verminderte Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons zu einer Erniedrigung von Östrogen und Testosteron (Unterfunktion der Keimdrüsen = Hypogonadismus) und damit auch zu einer Abnahme der Knochendichte (= Osteoporose) führen (O'Keane et al 2005, Meaney et al 2007). Verstärkt durch diese verfrühte Menopause haben ca. 30% der Frauen über dem 50. Lebensjahr unter Prolaktin erhöhenden Neuroleptika eine Osteoporose. Aber auch bei Männern tritt sie auf, sogar häufiger: 40-72% (Meyer et al 2006). Das Ausmaß ist abhängig von der Dosishöhe und Dauer der Prolaktin erhöhenden Medikation (O'Keane 2008). Mögliche Folgen sind Schmerzen und eine um 160% erhöhte Rate (OR=2.6) an Spontanfrakturen (Howard et al 2007) sein. Nach Spontanfrakturen ist die nachfolgende Morbidität und Mortalität deutlich erhöht (Hummer et al 2005). Ein Drittel des Menschen mit spontanen Beckenfrakturen verstirbt innerhalb eines Jahres (Naidoo et al. 2003).

Auch bei sonst asymptomatischer Hyperprolaktinämie sollte daher regelmäßig die Knochendichte bestimmt werden (Riecher-Rössler et al 2009). Ein Wechsel zu einem Prolaktin nicht/gering erhöhenden Neuroleptikum ist anzuraten, kann jedoch mit anderen Nebenwirkungen verbunden sein: metabolisches Syndrom, kognitive Störungen, Sedierung.

Auch Bewegungsmangel, Übergewicht, geringe Sonnenexposition, geringe Ca- und Vitamin-D-Aufnahme, Rauchen und Alkohol sind Risikofaktoren für Osteoporose. Ebenso Antiepileptika, Lithium, Antidepressiva (SSRI) (Halbreich 2007).

Anstieg der Knochendichte kann durch Bewegung, Sonne, Calcium, Vitamin D, transdermales Östradiol und Biphosphonate erreicht werden. Diesbezügliche Forschung fehlt weitgehend (Halbreich 2007).

c. **Brustkrebs**

Erhöhte Prolaktinspiegel sind mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden (Elisassen et al 2006). Ein ansteigendes Risiko für Brustkrebs bei gesunden Frauen besteht ab 500mIU/L (Tworoger et al 2007). Trotzdem ist das Brustkrebsrisiko von Frauen unter Prolaktin erhöhenden Neuroleptika vermutlich nicht sehr bedeutsam erhöht. Wang et al (2002) ermitteln eine um 16% erhöhte Brustkrebsrate (HR=1.16), höhere kumulative Dosierungen gehen dabei mit einem erhöhten Risiko einher (Dosis-Wirkungs-Beziehung). Gering erhöhte Raten fanden auch 2 weitere Studien (Halbreich et al 1996; Gulbinat et al 1992). Dalton et al 2005 finden in einer Kohortenstudie von 1969-1993 aller Frauen mit Schizophrenie in Dänemark eine um 20% erhöhte Brustkrebsrate, angesichts des höheren Anteils von kinderlosen Frauen sei der Befund jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. In der späteren Kohorte von 1989-2002 findet sich jedoch kein vermehrtes Auftreten von Brustkrebs (Dalton et al 2006). Zu diesem Ergebnis kommen auch drei weitere Studien (Lichtermann et al 2001; Mortensen et al 1994; Goldacre et al 2005). Eine weitere Kohortenvergleichstudie (1960-2005) von Frauen mit Schizophrenie, Frauen mit schweren psychischen Erkrankungen im tertiären psychiatrischen Sektor und der Normalbevölkerung zeigt für die erste Gruppe eine um 37% verminderte Inzidenz (Anzahl von Neuerkrankungen) (SIR 0.63), für die zweite Gruppe war sie um 46% geringer (SIR=0.54) (Barak et al 2008). Einer neueren Fallkontrollstudie an Frauen mit Schizophrenie-Diagnose in hausärztlicher Versorgung im UK zufolge ist wiederum das Risiko für Brustkrebs um 52% erhöht (OR=1.52) (Hippisley-Cox et al 2007). Die Erhöhung ist mit und ohne Neuroleptika identisch. Möglicherweise spielt also der Lebenskontext einen Rolle.

Vorsorglich sollte jedoch bei einem familiär erhöhten Risiko für Brustkrebs eine anhaltende Prolaktinerhöhung vermieden werden (Bushe et al 2008). Bei einem Medikamentenwechsel muss jedoch berücksichtigt werden, dass Neuroleptika mit fehlender oder geringer Prolaktinerhöhung oft Übergewicht verursachen und auch bei Übergewicht das Brustkrebsrisiko ansteigt. (Siehe i. und k.)

d. **Hypophysentumore**

Eine retrospektive Pharmacovigilanzstudie wertete die Daten des Nebenwirkungsberichtsystems der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) aus und fand vor allem unter Risperidon aber auch Haloperidol (aufgrund der hohen Bindung an den D2 Rezeptor) eine deutlich höhere Rate an gemeldeten Hypophysentumoren, dabei eine höhere Rate bei Frauen. Mögliche Komplikationen waren Gesichtsfeldausfälle, Blutungen, Krampfanfälle Operationen. Aufgrund des systematischen Underreportings von Nebenwirkungen und der erschwerten Diagnostik dieser Tumore kann eine Inzidenzrate nicht errechnet werden (Szarfman et al 2006).

e. **Kolon-Karzinome**

Hier besteht in zwei Studien eine Risikoverminderung für Frauen und Männer (Wang et al 2002) bzw. eine Risikominderung nur für Frauen um 22% (Dalton et al 2006). In einer jüngeren Fallkontrollstudie jedoch war das Risiko für Kolon-Karzinome um 190% erhöht (OR=2.90). Bei Einnahme von Neuroleptika war es um 308% höher (OR=4.08) ohne Neuroleptika um 3% erniedrigt (OR=0.97) (Hippisley-Cox et al 2007). Konfundierende Faktoren wie Alkohol, Ernährung und Anzahl der Geburten wurden jedoch nicht kontrolliert. Abdominelles Übergewicht scheint das Risiko auch für diese Karzinome zu erhöhen (Larsson et al 2007).

f. **Rektum-Karzinome**

Es besteht ein um ca. 35% vermindertes Risiko bei Frauen und Männern (Dalton et al 2005, 2006; Mortensen 1989,1994; Lichtermann et al 2001)

g. **Prostata Karzinome**

Es besteht ein vermindertes Risiko (Mortensen 1989,1994; Dalton et al 2005, Lichterman et al 2001). Neuroleptika wird dabei eine antiproliferative und damit antikarzinogene Wirkung zugeschrieben (Nordenberg et al 1999). In der Studie von Hippisley-Cox et al (2007) bestätigt sich auch ein um 18% geringeres Risiko unter Einnahme von Neuroleptika (OR=0.47) im Vergleich zur Nicht-Einnahme (OR= 0.75) bei Menschen mit Schizophrenie-Diagnose.

h. **Lungen-Karzinome**

Insgesamt ein um 14% vermindertes Risiko (Dalton et al 2005). Für Raucher mit Schizophrenie-Diagnose scheint ein geringer erhöhtes Risiko zu bestehen als für Raucher in der Normalbevölkerung. Das gilt auch für ihre nicht erkrankten Angehörigen (Lichtermann et al 2001).

Einer weiteren Fallkontrollstudie zufolge ist das Risiko für Lungenkrebs bei Menschen mit Schizophrenie-Diagnose ohne Neuroleptika um 86% vermindert (OR=0.14), bei denen mit Neuroleptika lediglich um 28% (OR=0.72) (Hippisley-Cox et al 2007).

i. Gewichtszunahme

Frauen entwickeln unter Neuroleptika eine ausgeprägtere Gewichtszunahme (OR=4.94) (Koga 2003). Ein Hüftumfang über 102 cm bei Frauen und über 88 cm bei Männern gilt als Übergewicht (Seeman 2009). Frauen haben bei der Gewichtszunahme eine höhere Schwelle, bevor metabolische Veränderungen entstehen. Wenn jedoch ein Diabetes entstanden ist, haben Frauen ein höheres Risiko für weitere kardiovaskuläre Komplikationen (Regis-Vagrozek et al 2006).

Frauen sind auch bei der Gewichtsreduktion durch Diät benachteiligt, weil sich bei ihnen durch Diät eher das subcutane als das intraabdominelle Fettgewebe reduziert (Wirth et al 1998). Nur letzteres ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

k. Übergewicht und Krebs

Durch Übergewicht entsteht ein höheres Krebsrisiko, vermutlich indem Fettgewebe ein größeres Reservoir für fettlösliche Karzinogene bildet (Irigaray et al 2007).

In einer prospektiven Studie bestand für postmenopausale Frauen ohne Hormonersatztherapie mit abdominellem Übergewicht ein um 115% erhöhtes Risiko für Brustkrebs (RR=2.15). Ist die Menarche erst nach dem 15. Lebensjahr eingetreten, ist das Risiko sogar um 320% erhöht (RR=4.2) (Ahn et al 2007). Eine Studie zum Krebsrisiko durch Übergewicht infolge Neuroleptikaeinnahme bei Schizophrenie-Diagnose liegt jedoch nicht vor.

l. venöse Thromboembolien

Vor allem sedierende Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin Sertindol, Zuclopentixol (Ciatyl®)) sind mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien verbunden. Insgesamt ist das Risiko jedoch gering. Die Datenbank der WHO weist von 2001-2003 754 Meldungen auf (Hägg et al 2008). Die Hälfte dieser Patienten wurde mit Clozapin behandelt. Im Vergleich mit der Normalbevölkerung ermittelten Fallkontrollstudien zu Typika bei Patienten unter 60 Jahren eine 6-fach erhöhte Rate (OR=7.1) venöser Thromboembolien (Zornberg et al 2000), eine 12-fach erhöhte Rate (OR=13.3) tödlicher pulmonaler Embolien (Parkin et al 2003), und für die Gruppe der niederpotenten typische Neuroleptika ein diesbezüglich 20-fach erhöhtes tödliches Risiko (OR= 20.8) vor allem in den ersten 3 Monaten der Einnahme (Parkin et al 2003). Es besteht kein Dosisseffekt. Es scheinen Menschen mit einer besonderen – noch unbekannt – Anfälligkeit zu sein. In einer Fallkontrollstudie zu typischen Neuroleptika betrug die Inzidenz 0.14% (1,4 Fälle pro 1000 Behandelte) über einen Zeitraum von 7 Jahren bei Patienten unter 60 Jahre und ohne Risiko erhöhende Vorerkrankungen (Zornberg et al 2000). Bei Menschen über 70 fand eine retrospektive Kohortenstudie über 6 Monate bei 19.940 Patienten unter Typika und Atypika folgende erhöhte Hospitalisierungsraten aufgrund venöser Thrombosen im Vergleich zu Patienten ohne Neuroleptika: Risperidon + 98% (HR=1.98), Olanzapin + 87% (HR=1.87), Clozapin und Quetiapin je + 168% (HR=2.68), jedoch kein zusätzliches Risiko unter Phenothiazinen (HR=0.98) (Liperoti et al 2005).

In einer Fallkontrollstudie an institutionalisierten Patienten über 65 Jahre traten 0.91 thromboembolische Ereignisse in 100 Patientenjahren auf (9 Fälle bei 1000 Patienten pro Jahr). Das Risiko war für Atypika und unter Kombinationsbehandlungen höher. Das Risiko dafür war in dieser Studie unter Neuroleptika insgesamt 13-fach erhöht (Anonymous 2006). Venöse Thromboembolien können als pulmonale Embolien in ca. 25% der Fälle tödlich sein (Anonymous 2006). Die Diagnose wird häufig jedoch erst durch Autopsie gestellt. Es besteht *keine* Risikoerhöhung durch Einnahme von Östrogenen. Für Rauchen und Östrogen-Einnahme besteht ein eigenes Risiko, das jedoch durch Neuroleptika nicht erhöht wird. Es besteht kein Geschlechtsunterschied bezüglich der Häufigkeit (Zornberg et al 2000).

m. QT-Verlängerung im EKG

Zweidrittel der plötzlichen Todesfälle unter Neuroleptika ereignen sich bei Frauen. Frauen haben eine von Natur aus längere QT-Zeit.

n. Übergewicht und Schwangerschaft

Frauen mit Übergewicht haben erhöhte für Störungen des Kindes bei der Organentwicklung (Seeman 2009). Nicht diagnostizierter Diabetes könnte dabei eine Rolle spielen. Ein direkter Zusammenhang mit Übergewicht verursachenden Neuroleptika wurde jedoch durch Studien bisher nicht belegt

o. Diabetes

Bei Vorliegen eines Diabetes gibt es Geschlechtsunterschiede bezüglich des Verlaufs. Frauen haben dann ein erhöhtes Risiko für Hypertonien, ausgeprägtere Lipidstörungen (HDL geringer, Triglyceride höher) und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für koronare Herzerkrankungen (Seeman 2009).

Bei Vorliegen eines Diabetes ist – gemäß einer Studie - das Brustkrebsrisiko mit Todesfolge innerhalb von 5 Jahren um 40% erhöht (Lipscombe et al 2007).

p. Blutspiegel der Neuroleptika

Bei identischen oralen Dosierungen haben Frauen häufiger höhere Blutspiegel als Männer. Dies kann zu verstärkten Nebenwirkungen führen. Dies ist nachgewiesen für Risperidon (Aichhorn et al 2005, 2007; Leon et al 2007), Quetiapin (insbesondere bei Kombination mit Valproat) (Aichhorn et al 2006), Olanzapin und Clozapin Weiss et al 2005; Aichhorn et al 2007).

Anwendung von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen und bei Menschen mit geistiger Behinderung

Die Verordnung von Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen steigt in Deutschland und in anderen westlichen Ländern kontinuierlich an.

Laut AOK stieg vor allem die Verordnung von Risperidon von 2001 bis 2006 für 10-15 Jährige um das 36-fache und für 15-20 Jährige um das 2,7-fache an. Der Verbrauch von Typika blieb in dem Zeitraum unverändert.

Eine VersichertenstichprobederAOK Hessen zeigt eine Zunahme der Verordnung von Neuroleptika bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2000 und 2006 von 6864 auf 28.100, demnach um 409% (Schwabe et al 2009).

Eine randomisierte Studie zu Atypika bei 505 **Kindern und Jugendlichen** (Correll et al 2009) belegt eine Zunahme des Körpergewichtes um 8-15% innerhalb von nur 11 Wochen durch Olanzapin, Risperidon, Quetiapin. Unter Aripiprazol erfolgte in diesem Zeitraum ebenfalls ein Anstieg des Körpergewichtes, jedoch (noch?) nicht signifikant. Hinzu kommen pathologisch veränderte Insulinparameter. Insgesamt entwickelten 10% bis 36% der Patienten Übergewicht und Adipositas innerhalb von 11 Wochen. Aufgrund der Kontrollgruppe ist nicht wahrscheinlich, dass die beobachteten Veränderungen Folge einer neu entwickelten psychiatrischen Störung oder der Hospitalisierung waren. In der Studie wird hervorgehoben: „Abnormales Gewicht und Stoffwechsel während der Kindheit verändern den kardiovaskulären Status als Erwachsener durch Fortbestehen dieses Risikofaktors oder davon unabhängige oder verstärkte Mechanismen.“ D.h. auch nach der Normalisierung des Gewichtes kann dieser entstandene Risikofaktor für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen weiter fortbestehen.

Correll selbst kommentiert in einem Interview: „Jeder sollte zweimal nachdenken, bevor er tatsächlich diese Medikamente verordnet.“ Das JAMA Editorial formuliert: „Diese Ergebnisse stellen den weit verbreiteten Gebrauch atypischer antipsychotischer Medikation in der Jugend in Frage.“

Eine weitere randomisierte Studie an Jugendlichen mit psychotische Störungen (Sickich et an 2008) findet nur bescheidene (modest) Wirkeffekte auf die Positiv-Symptomatik (20%–34% gemessen mit der PANSS) und kommentiert: „Nebenwirkungen waren häufig jedoch zwischen den Medikamenten unterschiedlich. Die Ergebnisse stellen die fast ausschließliche Anwendung von Antipsychotika der 2. Generation in Frage, um Früherkrankungen mit schizophrenen und schizoaffektiven Störungen zu behandeln. Durch die Befunde zu Gewichtszunahme und metabolischen Problemen ergeben sich wichtige Bedenken für die öffentliche Gesundheit aufgrund des weit verbreiteten Gebrauchs von Antipsychotika der 2. Generation für nicht psychotische Störungen bei Jugendlichen.“ Tatsächlich werden jedoch in den USA Neuroleptika in 70% der Fälle bei nicht-psychotischen Störungen verordnet: ADHD, PTSD, Aggressives Verhalten und sog. Bipolare Störungen, oft schon im Kindesalter.

Auch die Anwendung von Antipsychotika zur Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten bei Menschen mit geistiger Behinderung oder mit Autismus muss aufgrund dieser neueren Studien äußerst kritisch bewertet werden.

Mädchen haben unter Neuroleptika ausgeprägtere Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Typ II Diabetes, Dyslipidämien, ureogenitale und gastrointestinale Störungen, neurologische Symptome) als Jungen (Jerrell et al 2008).

Neuroleptika in der Geriatrie

Die als problematisch anzusehende Verordnung von Neuroleptika bei älteren (geriatrischen) Patienten erfolgt aus unterschiedlichen Gründen, meist zur Verhaltenssteuerung und betrifft häufig

multimorbide Patienten. Das Mortalitätsrisiko, Risiko von Herzversagen, Schlaganfällen und schweren Zwischenfällen ist bei älteren Patienten im Zusammenhang mit der Einnahme konventioneller und atypischer Antipsychotika deutlich erhöht. Die Ursachen dafür sind nicht eindeutig. Da auch die Anwendung von älteren typischen Antipsychotika mit erhöhter Sterblichkeit verbunden ist, besteht zunehmend Konsens, dass Antipsychotika insgesamt bei dieser Patientengruppe sehr zurückhaltend eingesetzt werden sollen (Wolter 2009, 2010 Reviews).

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie an 165 Patienten, die alle bis zum Beginn der Studie mit Neuroleptika behandelt worden waren, zeigte sich bei den Patienten, die weiter mit Risperdal (67%) und Haloperidol (26%) behandelt wurden nach 36 Monaten eine signifikant verdoppelte Todesrate von 59% vs. 30% und nach 42 Monaten von 52 % vs. 26 % im Vergleich zu den Patienten, bei denen nach der Randomisierung für den untersuchten Zeitraum die Neuroleptika abgesetzt wurden (Ballard et al 2009). Die mortalitätsfördernden Effekte zeigen sich jedoch auch schon in der ersten Woche mit einem 10-fach erhöhten Schlaganfallsrisiko (Kleijer et al 2009).

Die verharmlosende Werbung einzelner Hersteller für die Anwendung dieser Substanzen steht im Kontrast zu deren erheblichen Risiken. Dies unterstützt eine leichtfertige Verschreibungspraxis.

Die Firma Lilly wurde im Januar 2009 von dem US-amerikanischen Justizministerium zur Zahlung von 1.415 Mrd. \$ für Off Label Marketing seines Antipsychotikums Olanzapin (Zyprexa) bei Demenz verurteilt, die höchste bisher so verhängte Strafe.

Nichtmedikamentöse Therapien finden bei der Behandlung der Demenz einen unzureichenden Einsatz, obwohl Pilotstudien für einzelne Strategien viel versprechende Hinweise auf ihre Wirksamkeit geben. Es ist nicht hinnehmbar, dass hierzu auf einem so bedeutsamen Gebiet bisher keine relevante Forschung erfolgt (ist). Das IQWiG hat auf den eklatanten Mangel an hochwertiger Forschung zu dieser Thematik kritisch hingewiesen.

Therapeutische Konsequenzen

1. Bewusstwerdung der unzureichenden und schädigenden Effekte der aktuell praktizierten Pharmakotherapie. Es besteht bereits ausreichendes Wissen, um gemäß dem Prinzip des „**nihil nocere**“ (Schade nicht) der Medizin Konsequenzen zum Schutze der Patienten zu ergreifen. Gehandelt werden muss - gemäß diesem Prinzip - auch dann, wenn die Datenlage hinreichend, aber eventuell noch nicht vollständig ist.

2. Kontrolle somatischer Nebenwirkungen

Folgende sind besonders zu beachten: Gewichtszunahme und Übergewicht, Diabetes, Hyperlipidämie, QT-Intervall-Verlängerung im EKG, Prolaktinerhöhung und sexuelle Nebenwirkungen, extrapyramidale Störungen, Akathisie, tardive Dyskinesien, Katarakt, Myokarditis.

Zur Verminderung langfristiger Schädigungen von Patienten gibt es einen internationalen Konsens über folgende **regelmäßige Untersuchungen**: Body-Mass-Index (+ Hüftumfang), Plasmaglucoosespiegel, Lipidprofil, Prolaktinerhöhung und sexuelle Dysfunktion, QTc-Bestimmung, Zeichen von Myokarditis bei Clozapin, Anzeichen von Spätdyskinesien, Augenuntersuchung. Sie sollen in relativ eng definierten Zeitabständen erfolgen. Hier die Empfehlungen der aktuellen S 3 Leitlinien der DGPPN für Schizophrenie (derzeit in Überarbeitung).

Tabelle 4.4a. Metabolische Untersuchungen unter Antipsychotikatherapie

Bestimmungen	Beginn	erste 4 Wochen	erste 3 Monate	alle 3 Monate	jährlich
■ Körpergewicht (BMI)	×	×	×	×	
■ Hüftumfang	×	×	×	×	
■ Blutdruck	×	×	×	×	
■ Nüchternserumglukose	×	×	×		×
■ Nüchternblutfette	×	×	×		×

(in Anlehnung an: Consensus Statement der American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity 2004)

Tabelle 4.4b. Weitere Kontrolluntersuchungen unter Antipsychotikatherapie

Bestimmungen	Beginn	erste 4 Wochen	erste 3 Monate	alle 3 Monate	halbjährlich
■ Blutbild ^a	×	×	×	×	
■ Kreatinin	×	×	×		×
■ Leberenzyme	×	×	×	×	
■ Blutdruck/Puls	×	×	×	×	×
■ EKG ^b	×	×			×
■ EEG (nur bei Clozapin/ Zotepin)	×		×		×

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

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

aus: S 3 Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Kurzversion) der DGPPN.

Eine Bestimmung des **Prolaktinspiegels** vor und spätestens im Verlauf der Behandlung müsste man hinzufügen.

3. Direkte therapeutische Konsequenzen bei metabolischem Syndrom

Im Allgemeinen soll das **LDL-Cholesterin** unter **130 mg/dL**, bei besonderen Risiken wie Diabetes und peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen jedoch sogar unter **100 mg/dL** liegen. Werte darüber bedingen eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos.

4. Minimierung von Kombinationstherapien

Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz und eine völlig unzureichende Datenlage, um in den meisten Fällen eine Kombinationsbehandlung zu rechtfertigen. Kombinationen von typischen und atypischen Neuroleptika werden z.B. in den britischen Leitlinien von NICE 2009 grundsätzlich **nicht** „empfohlen. Zu **Kombinationstherapien** existieren nur **fünf doppelblinde randomisierte Studien**: zu Clozapin und Sulpirid, zur Kombination mit Risperidon und Amisulprid. Allein in einer Kombinationstherapie mit Clozapin bei Behandlungsresistenz scheint unter **Risikoabwägung** ein gewisses Rational zu liegen. Sie ist bei Verträglichkeit nur ohne weitere Verschlechterung metabolischer Parameter gerechtfertigt. Bei fehlenden oder unwesentlichen zusätzlichen Effekten ist die **Rückkehr zur Monotherapie** nach ca. 3 Monaten wichtig, unterbleibt jedoch häufig. Bei unzureichender Response und **Kontraindikation für Clozapin** könnte eine wirksame Kombinationsbehandlung dann gerechtfertigt sein, wenn sich kardiale, diabetische und metabolische Parameter darunter nicht weiter verschlechtern, ein für den Patienten bedeutsamer anhaltender klinischer Effekt zu beobachten ist und regelmäßig alle Kontrolluntersuchungen erfolgen.

5. Hochdosierungen mit strengster Indikation

Es gibt für sie (kaum) ein therapeutisches Rational, es sein denn, es liegt die schnell metabolisierende Genvariante des CYP 450 Enzyms vor.

Das Royal College of Psychiatrists in London hat 2005 in einen Report zusammenfassend festgestellt: „Die Ergebnisse der veröffentlichten Studien zur Hochdosisbehandlung mit Antipsychotika bei therapieresistenter Schizophrenie liefern keinen überzeugenden Nachweis für ihre Wirksamkeit.“ (Übersetzung V.A.)

6. Niedrigdosierung (in einem geeigneten therapeutischen Milieu)

Es ist von einer **durchschnittlichen Akutbehandlungsdosis von 2-6 mg Haloperidol (-äquivalenten)** pro Tag auszugehen. Additive Effekte bei Polypharmazie sind zu berücksichtigen. Ausnahmen sind z.B.: CYP 450 Schnellmetabolisierer; vorbehandelte Patienten mit überhöhter Vormedikation, die nur langsam herunterdosiert werden können.

Patienten sind nach genauer Aufklärung über alle relevanten Nebenwirkungen so weit wie möglich an diesen Entscheidungen zu beteiligen.

Bei **erstmalig mit Neuroleptika** behandelten Patienten liegen die durchschnittlichen Schwellendosen von **Haloperidol mit 1-2 mg** nochmals um die Hälfte niedriger.

Äquivalente Dosen zu 2 mg Haloperidol (= 100 mg Chlorpromazinäquivalente) sind 2 mg Risperidon, 5 mg Olanzapin, 75 mg Quetiapin, 60 mg Ziprasidon und 7.5 mg Aripiprazol. Spezielle Studien zur Niedrigdosierungen mit Atypika liegen nicht vor.

Es müsste also **von 1 mg Haldoläquivalent langsam – unter der Berücksichtigung einer Wirklatenz von 10-60 (!) Tagen - aufdosiert werden**, um einen Teil der Patienten nicht zu überdosieren und geringst mögliche Erhaltungsdosierungen zu erreichen. Motorische, metabolische, neurodegenerative, neurokognitive, depressive und dysphorische Nebenwirkungen sind wie auch die neuroleptikabedingte Mortalität direkt oder kumulativ dosisabhängig. Symptomremission bzw. Symptomsuppression entwickelt sich über viele Wochen, mit anfänglich stärkeren Effekten. Auch nach 8 Wochen kommt es unter low dose Behandlung mit Haloperidol oder Risperidon auch in 12% der Fälle noch zu einer weiteren signifikanten Symptomreduktion (Emsley 2006). Eine andere Verlaufsstudie an Ersterkrankten bestätigt diese Zeitverzögerung bei der Symptomremission mit einer noch späteren Symptomreduktion nach 26-52 Wochen in mehr als 15% der Fälle (Robinson et al . Es bedarf also der Geduld. Symptomremission ist allerdings auch wesentlich abhängig von der Qualität der psychosozialen Behandlung, bei der die Arbeit mit den Familien und sozialen Netzwerken und Einzeltherapie am wirksamsten sind. Eine vorübergehende Gabe von Lorazepam ist häufig sinnvoll und wesentlich unschädlicher als eine Höherdosierung.

7. Bestimmung des CYP 450 Polymorphismus

Neuroleptika und Antidepressiva werden maßgeblich durch einzelne Isoenzyme des **Cytochrom P 450 Systems** (CYP450) in der Leber metabolisiert. Für diese **Isoenzyme** besteht ein genetisch bedingter **Polymorphismus**. Diese Variabilität ist u.a. dafür verantwortlich, dass ein Medikament in gleicher Dosierung bei verschiedenen Menschen sowohl bzgl. der Hauptwirkung als auch Nebenwirkung unterschiedliche Effekte zeigt. Durch eine Bestimmung des individuellen Polymorphismus dieser relevanten Isoenzyme (einmalige Kosten ca. 730-950 €) lässt sich diese individuelle Metabolisierungs-Geschwindigkeit feststellen. Z.B. sind beim gut untersuchten und für den Abbau von Neuroleptika zentralen CYP450-2D6-Polymorphismus ca. 20% der kaukasischen Bevölkerung langsame oder sehr langsame Metabolisierer. „**Poor Metabolizer**“ brauchen deutlich weniger als 4 bzw. 2mg Haldol. Umgekehrt kann **ultraschnelle Metabolisierung** (bei 2-3 % der kaukasischen Bevölkerung) eine Ursache für Therapieresistenz sein. Mich wundert, dass diese Erfolge der Pharmakogenetik den Psychiatriepatienten und meist auch allen anderen vorenthalten werden. Das wäre ein genetischer Aspekt, der wirklich nützlich für sie wäre.

8. Therapeutisch begleitete Reduktion und Absetzversuche

Sie sind nur unter **therapeutischer Begleitung** anzuraten. Ein unterstützendes soziales Netzwerk ist sehr hilfreich. Vorher sollte sich jeder Betroffene gut informieren. Vor Beginn sollte ein **Netzwerkgespräch** mit allen wichtigen therapeutischen und persönlichen Bezugspersonen stattfinden und ein **Krisenplan** erstellt werden. Die individuellen Ängste, Gefahren und Möglichkeiten sollten mit diesen Bezugspersonen auf ihren realistischen Gehalt hin überprüft werden.

Eine **Dosisreduktion muss langsam**, z.B. um **10 %** alle 4-6 Wochen erfolgen. Bei fortgeschrittener Reduktion sind sogar oft noch kleinere Dosisstufen sinnvoll. Je länger die Medikation eingenommen wurde, umso langsamer muss vorgegangen werden. Bei Medikation über mehr als 5 Jahre sollte die Reduktion über 2 Jahre erfolgen. Bei mehreren Medikamenten sollte immer nur eine Substanz reduziert werden und mit der begonnen werden, auf die vermutlich am leichtesten verzichtet werden kann.

Der Beginn sollte unter Bedingungen psychischer und sozialer Stabilität erfolgen. Ein fortlaufendes kurzes **Protokoll** des Verlaufs sollte - evtl. mit einem Begleiter - geschrieben werden.

Gesunde Ernährung, Obst, viel Wasser, körperliche Bewegung und Ruhezeiten und **viel Schlaf** ab 23.00 h (evtl. unterstützend Baldrian) sind wesentlich. Kein Alkohol, keine Drogen, evtl. kein Kaffee. Stärkere **emotionale Reaktionen** sind zu erwarten und brauchen Unterstützung und evtl. kreativen Ausdruck oder körperliche Abreaktion durch Sport.

Mögliche psychische oder körperliche **Entzugssymptome** stellen sich schnell ein und verändern sich. Sind sie zu ausgeprägt, ist die Reduktion zu groß. Dann ist **Rückkehr auf die letzte Dosis** zuvor - evtl. für einige Tage sogar etwas mehr - richtig. 2 - 4 Wochen sollte da abgewartet werden vor einem erneuten, dann vorsichtigeren Reduktionsversuch. Auf jedem neuen Dosisniveau muss vor weiterer Reduktion eine psychische Stabilisierung erfolgt sein. Kurzfristige psychotische Symptome müssen nicht notwendig eine Dosiserhöhung zur Folge haben. Es könnte auch auf anderem Wege eine Stabilität erreicht werden. **Begleitende psychosoziale Behandlungsformen** sind dabei Entspannungstechniken, die Grundsätze des Recovery, Coping Techniken bei Stimmenhören, Einzeltherapie, Familientherapie, **Traditionelle Chinesische Kräuter-Medizin**.

Bei psychischer Instabilität geben erst engmaschige Kontakte, 1-2 mal wöchentlich, zu vertrauten therapeutischen Personen die notwendige Sicherheit.

Häufig ist zunächst nur die Behandlung mit einer geringeren Dosis zu erreichen. Weitere längerfristige therapeutische Begleitung ermöglicht später oft eine weitere **Reduktion auf eine sehr geringe Dosis**. In 25 %-60 % der Fälle **ist ein vollständiges Absetzen** möglich. So liegt in einer Einzelstudie an Ersterkrankten der Anteil erfolgreicher Absetzversuche bei 20%, in einer weiteren Einzelstudie an voll remittierten Patienten bei 25% in einer Metaanalyse von 1006 Patienten bei 40%, und steigt in dieser Metaanalyse bei ambulanten Patienten (N=211) sogar auf 60% über einen Zeitraum von 4 Jahren.

Öfter sind **mehrfache Versuche** (vier und evtl. sogar mehr) erforderlich.

Alle Absetzstudien zeigen, dass die Art der möglicherweise entstehenden Rückfälle immer ungefährlich ist, sie oft kürzer und selten länger als vier Wochen andauern, Hospitalisierungen die Ausnahme sind und keine messbaren negativen Veränderungen der Symptomatik oder funktionellen Fähigkeiten danach entstehen (Kane et al 1986, Wunderink et al 2007, Glovinsky 1992, Gilbert 1995).

Die neuen NICE Leitlinien zur Schizophrenie 2009 empfehlen daher dieses Vorgehen auf Wunsch des Patienten. Im Gegensatz dazu ist ein unbegleiteter häufig abrupter Absetzversuch von Patienten, denen die Professionellen eine Begleitung versagen, weitaus risikoreicher.

Psychotische Episoden nach vollständiger Remission können – gemäß einer Pilotstudie – in 50% der Fälle auch erfolgreich allein mit Benzodiazepinen behandelt werden.

9. Neuroleptika partiell vermeidende Behandlungsformen

Neuroleptika lassen sich nicht sinnvoll ohne den **Behandlungskontext** diskutieren, in dem sie angewendet werden.

In welchen Dosierungen und ob überhaupt Neuroleptika gegeben werden (müssen), ist maßgeblich abhängig vom pharmakotherapeutischen **Konzept**, dem **therapeutischen Milieu**, von der direkten therapeutischen Arbeit mit dem Patienten sowie seinem **sozialen Kontext** und vom **Zeitpunkt** der Behandlung.

So eröffnen z.B. die psychosebegleitende **Soteria**-Behandlung, das sog. **bedürfnisangepaßte Behandlungsmodell** aus Finnland (hauptsächlich Arbeit mit den Familien und sozialen Netzwerken)

und **Frühinterventionen** besonders gute Möglichkeiten zur Behandlung *ohne* Neuroleptika bzw. mit sehr niedrigen Dosierungen, d.h. 1/3 bis 1/5 der sonst üblichen Dosis.

Es gibt unter diesen Bedingungen **3 Gruppen** von ersterkrankten akut schizophren diagnostizierten Patienten:

1. Pat, die **keine NL benötigen (40% - evtl. 60%)** - sog. Spontanremission
2. Pat die insgesamt **von NL profitieren (40% - evtl. 30%)** - Symptomreduktion
3. Pat, die NL nur kurzfristig benötigen (< 10%) - Intervallbehandlung
4. Pat, die **nicht auf NL ansprechen (15% - 20%)** – Non-Responder

Bei schizoauffektiven, wahnhaften und akuten vorübergehenden psychotischen Störungen ist die Möglichkeit zur neuroleptikafreien Behandlung in explorativen Studien weit höher: 75 – 100% der Patienten. Wenn überhaupt, müssen Neuroleptika hier meist nur vorübergehend eingesetzt werden.

Behandlung ohne Neuroleptika für eine Untergruppe

Die Existenz einer Patientengruppe von ca. 40% der Ersterkrankten, die keine Neuroleptika benötigen, wurde seit 1964 in mindestens **9 Studien** – 2 davon durch das NIMH (USA) – für Zeiträume von zwei, fünf und gerade jetzt sogar von fünfzehn Jahren belegt und **mit keiner einzigen Studie widerlegt**. Auch in den placebokontrollierten Medikamentenstudien mit Chlorpromazin betrug die Remissionsrate unter Placebo fast 40%, auch nach mehrfachen vorbehandelten Episoden (Cochrane Metaanalyse)

Es gibt – erstaunlicherweise - seit 1954 insgesamt nur 7 randomisierte kontrollierte Studien an ersterkrankten, als schizophren diagnostizierten Menschen zur Problematik der neuroleptikafreien Behandlung. In 6 dieser Studien werden Neuroleptika abwartend und dann selektiv eingesetzt. In allen diesen Studien ergibt sich eine Gruppe von ca. 40% der ersterkrankten Patienten (in zwei Studien über 60%, die ohne NL und dann mit gleich gutem oder besserem Outcome – abhängig von der Intensität und Dauer der begleitenden psychosozialen Behandlung – behandelt werden können.

Durch zusätzliche **psychosebegleitende** Milieuthérapie und/oder therapeutische Arbeit in und mit dem **sozialen Kontext** haben diese nicht neuroleptisch behandelten Patienten einen **deutlich besseren Behandlungserfolg** als die entsprechende Vergleichsgruppe unter Neuroleptika, ganz abgesehen von deren Nebenwirkungen.

Um zu entscheiden, ob Patienten zur Gruppe 1 gehören, sind Behandlungsformen erforderlich, in denen Patienten 3 – 6 Wochen auf eigenen Wunsch zunächst neuroleptikafrei behandelt werden können, um weitgehend sicher zu sein, welcher Untergruppe sie zugehören. Wegen der beschriebenen raschen Sekundärveränderungen durch Neuroleptika (Upregulation, Neurodegeneration) ist es am besten, bei dieser Patientengruppe gar nicht erst mit einer neuroleptischen Medikation zu beginnen.

Ein **um 4 – 6 Wochen verzögerter Einsatz von Neuroleptika** unter schützenden Behandlungsbedingungen kann für die Patientengruppe 2 gemäß der gesamten gegenwärtigen Datenlage nicht als schädlich oder den Verlauf verschlechternd eingeschätzt werden (Johnstone et al 1999). Insgesamt wird die Neurotoxizität akuter Psychosen zunehmend wieder bezweifelt, erst recht für einen so relativ kurzen Zeitraum und in einem therapeutischen Setting. Selbstverständlich können sich die Patienten jederzeit zur Einnahme eines Neuroleptikums entscheiden.

Wird initial mit Neuroleptika behandelt, liegt der Anteil der ersterkrankten Patienten, die 6 Monate nach vollständiger Remission erfolgreich Neuroleptika wieder absetzen können, bei 20% und ist damit nur etwa halb so groß wie der Anteil der Patienten, die von Anfang an neuroleptikafrei behandelt werden können

9.1 Bedürfnisangepasste Behandlung

In vielen skandinavischen Behandlungssettings erhalten Patienten von Anfang an eine flexible Familien- und Netzwerktherapie und später gegebenenfalls eine Individualtherapie (50% der Patienten). In der akuten Situation gibt es - sofern erforderlich - tägliche Sitzungen, die meist zuhause stattfinden. In zwei Studien mit qualifizierten Teams waren über fünf Jahre durchschnittlich insgesamt nur 40 bzw. 25 Sitzungen erforderlich. Die Hospitalisierung sank auf durchschnittlich 42 bzw. 17 Tage in 5 Jahren.

9.2 Soteria

Soteria ist eine Behandlungsform für akut psychotische Menschen in einer kleinen therapeutischen Gemeinschaft von 6-8 Bewohnern und der vorübergehenden Möglichkeit einer 1:1 Begleitung während des psychotischen Erlebens bzw. durch dieses hindurch. Neuroleptika werden dabei allenfalls verzögert, damit selektiv und nach gemeinsamer Vereinbarung eingesetzt.

9.3 Prädiktoren neuroleptikafreier Behandlung

Zusätzlich gibt es einzelne mehr oder weniger gesicherte Prognosekriterien für eine erfolgreiche neuroleptikafreie Behandlung in begleitenden und unterstützenden therapeutischen Kontexten.

Dabei sind folgende Kriterien recht gut gesichert:

- Gute altersentsprechende psychosoziale Kompetenz vor Beginn der Erkrankung Ausnahme: **nicht** jedoch in der „bedürfnisangepassten Behandlung“ (d.h. deren Erfolg ist von diesem Kriterium unabhängig).
- späteres Manifestationsalter
- keine psychiatrische Behandlung der Eltern

Symptombezogenen Kriterien sind:

- keine Sprachstörungen (sog. „Denkstörungen“)
- akuter Symptombeginn
Ausnahme: Dies Kriterium war jedoch für eine neuroleptikafreie Soteria-Behandlung **nicht** bedeutsam und darf auch nicht mit der sich dann anschließenden Dauer der Symptomatik verwechselt werden, die durchaus auch länger sein kann.

Denn:

- die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) war **nicht** bedeutsam: D.h. auch nach mehrmonatiger evtl. sogar mehrjähriger Akutsymptomatik ist ein neuroleptikafreier Behandlungsversuch gerechtfertigt.

Lediglich in einzelnen Studien wurden folgende positiven Prädiktoren beobachtet:

- deutliche Auslösefaktoren
- Fehlen schizoider Persönlichkeitszüge
- Todesthematik in Psychose
- Begleitsymptome einer affektiven Erkrankung
- gute familiäre Unterstützung
- Ablösung zulassendes Familiensystem
- frühere kürzere psychotische Episoden bzw. kürzere Hospitalisierungen¹

10. Integration von adaptierter Traumatherapie

50% der schizophren diagnostizierten Patientinnen und Patienten wurden in Kindheit und/oder Jugend **sexuell und/oder physisch missbraucht**. Emotionale Misshandlung sowie physische und emotionale Vernachlässigung sind dabei noch nicht berücksichtigt.

Vor allem zwischen Stimmenhören und Traumatisierung besteht ein korrelativer Zusammenhang, der in ca. 20 Studien wiederholt belegt wurde.

Daher ist auch die angemessene Integration traumatherapeutischer Konzepte und Methoden, die den therapeutisch begleiteten aktiven Umgang mit Stimmenphänomenen einschließen, in die Psychosenbehandlung erforderlich.

11. „Non-Compliance“

50% bis 75% (z.B. CATIE) der psychotischen Patienten lehnen mittelfristig die Einnahme von Medikamenten ab (sog. **Non-Compliance**). Dies wird meist als Folge mangelnder Krankheitseinsicht gewertet. Oftmals ist dies aber **auch** Folge eines **berechtigten Misstrauens** gegenüber den erhaltenen Informationen.

Auch die atypischen Neuroleptika haben – ganz im Gegensatz zu den ursprünglichen Erwartungen und Behauptungen – an den hohen Non-Compliance Raten so gut wie nichts geändert. Insgesamt liegen z.B. in der CATIE-Studie die **Abbruchquoten über 18 Monate bei 75 %**, einzelne Atypika schneiden sogar noch schlechter ab als das Typikum Perphenazin.

Sog. „**Non-Compliance**“ oder Behandlungsabbruch ist kein reines Naturgesetz oder ein Krankheitsmerkmal sondern wesentlich auch eine **Reaktion auf das Behandlungsangebot**. In den entwickelten finnischen Therapiemodellen mit Familien und sozialen Netzwerken und selektiver Neuroleptika-Behandlung liegt sie für Ersterkrankte über einen 5-Jahres-Zeitraum bei 18 % (1. historische Kohorte) bzw. 5 % (2. historische Kohorte). Angesichts der nachweislich kaum besseren Prognose der Schizophrenie seit Einführung der Neuroleptika und der wissenschaftlich mehrfach nachgewiesenen erhöhten Mortalität durch Neuroleptika ist es unethisch und ungerechtfertigt, Patienten keine **Wahlalternative** zu geben, zumal diese nach wissenschaftlichen Erkenntnissen möglich wäre.

12. Non-Responder

Patienten, die nachweislich Non-Responder sind, muss spätestens nach einem vorangegangenen Behandlungsversuch mit Clozapin und evtl. mit einem 2. Neuroleptikum die Möglichkeit gegeben werden, unter guter psychosozialer Begleitung die Medikation zu reduzieren und vollständig abzusetzen.

Es bedarf dringend entsprechender randomisierter Studien, die bisher nicht existieren.

Fazit

Das Fundament einer guten Psychosenbehandlung ist ein komplexes und fokussiertes psychosoziales Behandlungsmodell. Neuroleptika müssen in einem solchen Behandlungssystem nur noch selektiv und üblicherweise in niedrigen Dosierungen gegeben werden. Sie ergänzen die psychosoziale Behandlung nur dann, wenn diese allein nicht hinreicht.

Für eine erfolgreiche Implementierung ist es erforderlich, vorhandene Behandlungssysteme auf diese zentralen Interventionen zu fokussieren. Folgende Kerninterventionen sollten Priorität haben:

- Arbeit mit den Familien und dem erweiterten sozialen Kontext. Sie erfolgt von Anfang an und kontinuierlich.
- Beziehungskontinuität (nicht nur Behandlungskontinuität)
- Reizschützende, traumasensible, psychosebegleitende Milieus
- Einzeltherapie bei individueller Indikation
- Direkter Lebensfeldbezug und größtmögliche Normalität
- Psychotherapeutische Kompetenz der Professionellen
- Frühestmögliche Integration in Ausbildung und Beruf

Alle weiteren Interventionen sind m. E. nachrangig.

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

Literatur

Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y u. a. (2004): Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [123I]iodobenzamide. *Biol Psychiatry*. 55:1001–1006.

Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, et al. (2007): Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17:665–674.

Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, et al.(2005): Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol*. 2005;19:395–401.

Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Hinterhuber H, Marksteiner J.(2007) Differences between men and women in side effects of second-generation antipsychotics. *Nervenarzt*. 78:45–52.

Albus M, Hubmann W, Scherer J, Dreikorn B, Hecht S, Sobizack N, Mohr F.(2002) A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 252(6):262-7.

Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, et al.(2007): Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med*. 167:2091–2102.

Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. (2006): Influence of age, gender, body weight and val- proate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol*. 21:81–85

Anonymous (2006) Neuroleptics: increased rate of venous thromboembolic events. *Prescrire Int*. 15:224.

Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszczak E, Yu LM, Jacoby R; DART-AD investigators (2009): The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial.*Lancet Neurol*.8(2):151-7

Ballesteros J, González-Pinto A, Bulbena A.(2000): Tardive dyskinesia associated with higher mortality in psychiatric patients: results of a meta-analysis of seven independent studies. *J Clin Psychopharmacol*. 20(2):188-94

Barak Y, Levy T, Achiron A, Aizenberg D.(2008): Breast cancer in women suffering from serious mental illness. *Schizophr Res*.102(1-3):249-53.

Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J, le Quach P, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M.(2008): Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry*. 65(7):762-71.

Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA.(2000): Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 157(4):549-59.

Bola J R., Lehtinen K, Cullberg J, Ciompi L (2009) Psychosocial treatment, antipsychotic postponement, and low-dose medication strategies in first-episode psychosis: A review of the literature. *Psychosis* 1(1): 4-18

Broerse A, Crawford TJ, Den Boer JA.(2002) Differential effects of olanzapine and risperidone on cognition in schizophrenia? A saccadic eye movement study. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience* 14:454–460.

Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H.(2010): Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 196(2):116-21.

Bushe C. & Shaw M. (2007) Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Journal of Psychopharmacology* 21, 768–773.

Bushe C.M., Shaw M. & Peveler R.C. (2008) A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *Journal of Psychopharmacology* 22, 46–55

Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS.(2002): Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 59(11):1002-10

Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS (2000): Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 287(5460):2020-2.

Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Kirshner MA, Bies RR, Kapur S, Gharabawi G.(2006) A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res*. 88(1-3):63-72

Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J.(2004): Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv*. 55(9):1006-13.

Correll, C. U., Frederickson, A. M., Kane, J. M., & Manu, P. (2006). Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 575-583.

Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*. 2007;89(1–3):91–100.

Correll, C.U., Manu, P., Olshanskiy, V., Napolitano, B., Kane, J.M., & Malhotra, A.K.(2009) Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Journal of the American Medical Association*, 28, 1765-73

Correll, C.U. (2008): Antipsychotic polypharmacy, Part 2: why use 2 antipsychotics when 1 is not good enough? *J Clin Psychiatry* 69(5): 860-861

Correll, C. U. & Schenk, E. M. (2008) Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Current Opinion in Psychiatry*, 21, 151-156.

Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S (1999): The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 22(2):233-40.

Dalton SO, Mellekjær L, Thomassen L, Mortensen PB, Johansen C (2005) Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969–1993. *Schizophr Res* 75: 315–324

Dalton SO, Johansen C, Poulsen AH, Nørgaard M, Sørensen HT, McLaughlin JK, Mortensen PB, Friis S (2006): Cancer risks among users of neuroleptic medication: a population based cohort study. *British journal of cancer* 95:934-939

-
- Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, McGuire PK, Mallett RM, Jones PB, Leff J, Murray RM.(2005): Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology*. 30(4):765-74.
- De Hert M, Correll UC, Cohen D (2010): Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophrenia Research* 117: 68-74
- Dean, C.E. (2006) Antipsychotic-associated neuronal changes in the brain: Toxic, therapeutic, or irrelevant to the long-term outcome of schizophrenia? *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 174-189.
- Dean, CE, Thuras, PD (2009) Mortality and tardive dyskinesia: long-term study using the US National Death Index. *British Journal of Psychiatry*, 194,360-364
- Dose M (2002): Die schöne neue Welt der neuen Neuroleptika – eine kritische Betrachtung, *Schizophrenie, Mitteilungsorgan der gfts* 18: 36-55
- Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. (2006) Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 296:193–201
- Emsley R, Rabinowitz J, Medori R; Early Psychosis Global Working Group.(2007): Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res*. 89(1-3):129-39.
- Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R. F., Glasser, D. B., & Walker, A. M. (2004). Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192, 19-27.
- Emsley R, Rabinowitz J, Medori R.(2006): Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 163(4):743-5.
- Faraone SV, Green AI, Brown W, Yin P, Tsuang MT.(1989) Neuroleptic dose reduction in persistently psychotic patients. *Hosp Community Psychiatry*. 40(11):1193-5.
- Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE, Allison DB. (2001): Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res*. 101:277-88.
- Garver DL, Nair TR, Christensen JD, Holcomb JA, Kingsbury SJ.(2000): Brain and ventricle instability during psychotic episodes of the schizophrenias. *Schizophr Res*. 44(1):11-23.
- Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S (1999) Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 33(3):612-9.
- Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV (1995): Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry*. 52(3):173-88.
- Glovinsky D, Kirch DG, Wyatt RJ.(1992): Early antipsychotic response to resumption of neuroleptics in drug-free chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 31(9):968-70.
- Goldberg TE, Burdick KE, McCormack J, Napolitano B, Patel RC, Sevy SM, Goldman R, Lencz T, Malhotra AK, Kane JM, Robinson DG.(2009): Lack of an inverse relationship between duration of

untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 107(2-3):262-6

Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, Woerner MG, Schooler NR, Kane JM, Robinson DG.(2007):Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry.* 64(10):1115-22.

González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Alvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, Pelayo-Terán JM, Martínez-García O, Vázquez-Barquero JL.(2008) Lack of association between clinical and cognitive change in first-episode psychosis: the first 6 weeks of treatment.*Can J Psychiatry.* 53(12):839-47.

Gulbinat W, Dupont A, Jablensky A, Jensen OM, Marsella A, Nakane Y, Sartorius N (1992) Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries. *Br J Psychiatr* 161(Suppl 18): 75–85

Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC.(1998a): A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch. Gen. Psychiatry.*55(2):145-52.

Haddad, P. M. & Anderson, I. M. (2002). Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*, 62, 1649-1671.

Hägg S, Bate A, Stahl M, Spigset O.(2008): Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO database of adverse drug reactions. *Drug Saf.* 31(8):685-94.

Halbreich U (2007): Osteoporosis, Schizophrenia and Antipsychotics. *CNS Drugs* 21(8): 641-657
Halbreich U, Shen J, Panaro V (1996) Are chronic psychiatric patients at increased risk for developing breast cancer? *Am J Psychiatr* 153: 559–560

Halbreich, U., Shen, J., Panaro, V., 1996. Are chronic psychiatric patients at increased risk for developing breast cancer? *Am. J.Psychiatry* 153, 559–560.

Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK.(2004): Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology.* 29(6):1063-9.

Harrow M & Jobe TH (2007): Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. *J Nerv Ment Dis.* 195(5):406-14.

Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J (1994): Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophr Bull.* 20(2):327-38.

Healy D, Harris M, Tranter R, Gutting P, Austin R, Jones-Edwards G, Roberts AP.(2006) Lifetime suicide rates in treated schizophrenia: 1875-1924 and 1994-1998 cohorts compared. *Br J Psychiatry.* 2006 Mar;188:223-8.

Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, et al.(2006) An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 113(2):142–147.

Henderson, D. C., Nguyen, D. D., Copeland, P. M., Hayden, D. L., Borba, C. P., Louie, P. M. et al. (2005). Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1116-1121.

-
- Hennessey, S., Bilker, W. B., Knauss, J. S., Margolis, D. J., Kimmel, S. E., Reynolds, R. F. et al. (2002). Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *British Medical Journal*, 325, 1070.
- Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, et al. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia: two-year results. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:333–339
- Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C.(2007) Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 64:1368–1376.
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M.(2003): Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60(6):585-94.
- Honer WG, Thornton AE, Chen EYH, et al. (2006) Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med*. 354:472–482.
- Howard L., Kirkwood G. & Leese M. (2007) Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 190, 129–134.
- Howes O D & Kapur S (2009). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin* 35: 549-562.
- Hummer M., Malik P., Gasser R.W., et al. (2005) Osteoporosis in patients with Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 162, 162–167.
- Inderbitzin LB, Lewine RR, Scheller-Gilkey G, Swofford CD, Egan GJ, Gloersen BA, Vidanagama BP, Waternaux C.(1994) A double-blind dose-reduction trial of fluphenazine decanoate for chronic,unstable schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 151(12):1753-9.
- Irigaray P, Newby JA, Lacomme S, Belpomme D.(2007): Over- weight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomed Pharmacother*. 61:665–678.
- Jerrell JM, McIntyre RS. (2008): Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol*. 23(4):283-90.
- Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ, Davis JM.(1999): Does a four-week delay in the introduction of medication alter the course of functional psychosis? *J Psychopharmacol*. 1999;13(3):238-44.
- Johnstone EC, Macmillan JF, Frith CD, et al. Further investigation of the predictors of outcome following 1st schizophrenic episodes. *Br J Psychiatry* 1990;157:182–189
- Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V (2006): Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*. 188:122–127.
- Kane JM, Woerner M, Sarantakos S.(1986): Depot neuroleptics: a comparative review of standard, intermediate, and low-dose regimens. *J Clin Psychiatry*. 47 Suppl:30-3
- Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. (2007) Is clozapine- aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol*. 21(4):453–456
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Haber SN, Laruelle M (2010): Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 67(3):231-9.

Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Knol W, Heerdink ER.(2009): Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol.* 23:909-14.

Koga M. Clinical factors related to gains in body mass index (BMI) among patients under long-term antipsychotic treatment. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2003;105:473–488

Larsson SC, Wolk A.(2007) Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 86:556–565.

Lehtinen V, Aaltonen J, Koffert T u. a. (2000): Two-year outcome in first episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? In: *European Psychiatry* 15: 312-320

Leon J, Susce MT, Pan RM, Wedlund PJ, Orrego ML, Diaz FJ.(2007): A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry.* 40:93–102

Lerner V, Fotyanov M, Liberman M, Shlafman M, Bar-El Y.(1995): Maintenance medication for schizophrenia and schizoaffective patients. *Schizophr Bull.*21(4):693-701.

Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM (2009a) How effective are second-generation antipsychotic drugs? *Molecular Psychiatry* 14:429-447

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM (2009b): Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373(9657):31-41

Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR (2006) Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 31: 2318–2325.

Lichtermann, D., Ekelund, J., Pukkala, E., et al., (2001): Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 573–578

Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R.S., Keefe R.S, Green A.I., Gur, R.E., McEvoy, J., Perkins, D., Hamer, R.M., Gu, H., Tohen, M.& HGDH Study Group (2005b):Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 62(4): 361-370

Liberman RP, Van Putten T, Marshall BD Jr, Mintz J, Bowen L, Kuehnel TG, Aravagiri M, Marder SR.(1994): Optimal drug and behavior therapy for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 151(5):756-9.

Liperoti R, Pedone C, Lapane K L, Mor V, Bernabei R, Gambassi G (2005) Venous Thromboembolism Among Elderly Patients Treated With Atypical and Conventional Antipsychotic Agents *Arch Intern Med.* 165:2677-2682

Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE.(2007) The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 101(2): 389-95

Madsen, A.L., Karle, A., Rubin, P., Cortsen, M., Andersen, H.S., Hemmingsen, R. (1999). Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(5), 367-74

-
- McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR.(2006): Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res.* 148(2-3):121-32.
- Madsen A.L., Keidling N, Karle A, Esbjerg S, Hemmingsen R.(1998): Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. *Lancet.* 352(9130):784-5.
- Meaney A.M. & O'Keane V. (2007) Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophrenia Research* 93, 136–143.
- Mehta D, Mallya A, Volavka J (1978). Mortality of patients with tardive dyskinesia. *American Journal of Psychiatry*, 135, 371-372.
- Messer T, Tiltscher C, Schmauss M (2006): Polypharmazie in der Behandlung der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiat* 74: 377-391
- Meyer, J. M. and Lehman, D. (2006). Bone mineral density in male schizophrenic patients: a review. *Annals of Clinical Psychiatry*, 18, 43–48.
- Meyer, J. M., Nasrallah, H. A., McEvoy, J. P., Goff, D. C., Davis, S. M., Chakos, M. et al. (2005). The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophrenia Research* 80: 9-18.
- Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S.(2004): Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 161(1):116-24
- Modestin, J., Vogt-Wehrli, M., Stephan, P.L. & Agarwalla, P. (2009). Relationship between neuroleptic extrapyramidal syndromes and patients' all-cause mortality. *Pharmacopsychiatry*, 42, 57-60.
- Montgomery J., Winterbottom E., Jessani M., et al. (2004) Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenia: association with atypical and typical antipsychotic treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 65, 1491–1498.
- Moritz S, Woodward TS, Krausz M, Naber D; PERSIST Study Group.(2002): Relationship between neuroleptic dosage and subjective cognitive dysfunction in schizophrenic patients treated with either conventional or atypical neuroleptic medication. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 Jan;17(1):41-4.
- Mortensen, P.B., (1989): The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J. Epidemiol. Community Health* 43, 43–47.
- Mortensen, P B (1992) Neuroleptic medication and reduced risk of prostate cancer in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 85, 390–393.
- Mortensen, P B (1994): The occurrence of cancer in first admitted schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 12, 185–194.
- Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y, Bouix S, Pohl KM, Yoshida T, Koo MS, Shenton ME, McCarley RW.(2007): Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol Psychiatry.* 62(7):773-83.
- Naidoo U., Goff D.C. & Klibanski A. (2003) Hyperprolactinaemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 28, 97–108

Nordenberg, J., Fenig, E., Landau, M., et al., 1999. Effects of psychotropic drugs on cell proliferation and differentiation. *Biochem. Pharmacol.* 58, 1229–1236.

O'Keane V.(2008): Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 22(2 Suppl):70-5.

O'Keane V. & Meaney A.M. (2005) Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *Journal of Clinical Psychiatry* 25, 26–31.

Oosthuizen P, Emsley RA, Turner J, Keyter N (2001): Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis. *J Psychopharmacol.* 15(4):251-5.

Osborn D P, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, & King M B (2007): Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Archives of General Psychiatry*, 64, 242-249.

Pantelis, C., Yücel, M., Wood, S.J., Velakoulis, D., Sun, D., Berger, G., Stuart, G.W., Yung, A., Phillips, L., McGorry, P.D. (2005). Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 672-96.

Parkin L, Skegg DC, Herbison GP, Paul C.(2003): Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 12:647-652

Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA.(2005) Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis.*Am J Psychiatry.* 162(10):1785-804

Ray WA (2005) Observational studies of drugs and mortality. *New England Journal of Medicine* 353: 2319–2321.

Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., Hall, K., & Stein, C. M. (2009). Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *New England Journal of Medicine*, 360, 225-235

Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. (2006): Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol.* 95:136–147.

Reilly JL, Harris MSH, Keshavan MS, Sweeney JA. (2006) Adverse effects of risperidone on spatial working memory in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 63:1189–1197.

Riecher-Rössler A, Schmid C, Bleuer S, Birkhäuser M. (2009) Antipsychotika und Hyperprolaktinämie: Pathophysiologie, klinische Relevanz, Diagnose und Therapie. *Neuropsychiatr.* 23(2):71-83.

Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM.(2004): Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 161(3):473-9.

Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM.(2005) Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull.* 31(3):705-22.

Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Järvelin MR, Laurén LH, Savolainen MJ, Koponen HJ.(2005) A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 559-63

Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM (2002): Mortality in chronic schizophrenia during decreasing number of psychiatric beds in Finland. *Schizophr Res.* 54(3):265-75.

Schwabe & Paffrath (2009) *Arzneiverordnungsreport* (Springer)

Schooler N., Rabinowitz J., Davidson M., et al. (2005) Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *The American Journal of Psychiatry* 162, 947–953

Seeman M V (2009): Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull.* 35(5): 937 - 48

Seeman P, Schwarz J, Chen JF, Szechtman H u.a. (2006). Psychosis pathways converge via D2 high dopamine receptors. *Synapse* 60(4):319-46.

Seeman P, Weinshenker D, Quirion R, Srivastava LK u.a. (2005): Dopamine supersensitivity correlates with D2 High states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(9):3513-8

Seikkula J, Aaltonen J, Alakare B, Haarakangas K (2006): Five-years experiences of first-episode non affective psychosis in open-dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. *Psychotherapy and Research* 16: 214-228.

Sengupta, S., Parrilla-Escobar, M. A., Klink, R., Fathalli, F., Ying, K. N., Stip, E. et al. (2008). Are metabolic indices different between drug-naive first-episode psychosis patients and healthy controls? *Schizophrenia Research*, 102, 329-336.

Sernyak MJ, Gulanski B, Rosenheck R(2005): Undiagnosed hyperglycemia in patients treated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2005 Nov;66(11):1463-7.

Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R (2002): Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:561-6.

Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS (2009): Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs--an original patient data meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophr Bull.* 35(4):789-97.

Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H.(2004): Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 7(2):133-42.

Suvisaari, J., Perala, J., Saarni, S. I., Harkanen, T., Pirkola, S., Joukamaa, M. et al. (2008). Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258, 129-136.

Szarfman A, Tonning J M, Levine J G, Doraiswamy P M (2006): Atypical Antipsychotics and Pituitary Tumors: A Pharmacovigilance Study. *Pharmacotherapy* 2006;26(6):748–758

Taylor DM, Smith L.(2009): Augmentation of clozapine with a second antipsychotic--a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand.* 119(6): 419-25.

Thompson PM, Bartzokis G, Hayashi KM, Klunder AD, Lu PH, Edwards N, et al. (2009) Time-Lapse Mapping of Cortical Changes in Schizophrenia with Different Treatments. *Cerebral Cortex*, 19(5): 1107-23

Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, Klaukka, T, Niskanen, L et al (2009) 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374 (9690): 620-7.

Trikalinos TA, Churchill R, Ferri M, Leucht S, Tuunainen A u.a.(2004): Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time. *J Clin Epidemiol* 57: 1124–1130

TwoRoger SS, Eliassen AH, Sluss P, Hankinson SE (2007) A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 1482–1488

van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, Evans AC, Kahn RS.(2007): Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*. 32(10):2057-66.

van Os J, Rutten BP, Poulton R (2008): Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull*. 34(6):1066-82.

Vinogradov S, Fisher M, Warm H, Holland C, Kirshner MA, Pollo (2009): The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166(9):1055-62

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A.(1998): Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry*.173:325–329.

Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ (1997) Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 8 (6), 671–677

Wang P S, Walker A M, Tsuang M T, Orav E J, Glynn R J, Levi R, Avorn J (2002) Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 59: 1147–1154

Waraich PS, Adams CE, Roque M, Hamill KM, Marti J (2002) Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*.(3):CD001951

Weiser, M., Knobler, H., Lubin, G., Nahon, D., Kravitz, E., Caspi, A. et al. (2004). Body mass index and future schizophrenia in Israeli male adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1546-1549.

Weinmann S, Read J, Aderhold V (2009). Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: Systematic review. *Schizophrenia Research*, 113:1-11

Weinmann S, Aderhold V (2010) Antipsychotic medication, mortality and neurodegeneration: The need for more selective use and lower doses. *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches*, 2, 50-69

Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Saria A, Aichhorn W. (2007): Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol*. 25:570–574.

Wirth A, Steinmetz B.(1998): Gender differences in changes in subcutaneous and intraabdominal fat during weight reduction: an ultrasound study. *Obes Res*. 6:393–399

Wolter D (2009): Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenzen. Eine Übersicht *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie* 22: 17–56

Wolter D (2010) Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenz. *Psychopharmakotherapie* 17:27–36

Waraich PS, Adams CE, Hamill KM, Marti J, Roqué i Figuls M. (2002) Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2*. Art. No.: CD001951. DOI: 10.1002/14651858.CD001951.

Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D.(2007) Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 68(5):654-61.

Zornberg GL, Jick H. (2000) Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case- control study. *Lancet*. 356:1219–1223