

Antwort auf die Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Biologische Psychiatrie“ der Bundesdirektorenkonferenz

Volkmar Aderhold

Ich danke der Arbeitsgruppe der Bundesdirektorenkonferenz ausdrücklich für ihre Stellungnahme. Die Thematik ist komplex und es fehlen bisher sichere Einschätzungen und wirkungsvolle Lösungen sowohl für Versorgungsstrukturen wie individuelle Behandlungen. Deshalb ist ein vielseitiger Diskurs besonders bedeutsam.

In diesem Sinne möchte ich nun auf die Einwände im Einzelnen eingehen.

Wissenschaftliche Rezeption der Problematik und Drug-Surveillance

Seit wann werden Übergewicht, metabolisches Syndrom und Diabetes ernsthaft in Bezug auf Frühsterblichkeit diskutiert? Publikationen mehren sich erst deutlich seit 2005. Im freiwilligen Meldesystem der FDA¹ stehen auf der Liste aller Medikamente, die im Zusammenhang mit tödlichen Ereignissen erfasst wurden Clozapin auf Platz 3, Risperdal auf Platz 9, Olanzapin auf Platz 13 und Paroxetin auf Platz 15 (Moore et al 2007). Kommt das deutsche Meldesystem zu analogen Ergebnissen? Welche praktischen Konsequenzen haben diese Ergebnisse?

Exzess-Mortalität im historischen Vergleich

Einen Beleg für die behauptete „Verminderung der erhöhten Mortalität der Schizophrenie gegenüber der Normalbevölkerung in der Zeit nach 1957 mit Einführung der Neuroleptikatherapie“ kann ich der Stellungnahme nicht entnehmen.

Die 5-fach erhöhte Mortalität hospitalisierter schizophrener Patienten von 1925 – 1929 reicht als Vergleich sicher nicht aus. Mortalitätsraten hospitalisierter Patienten lassen sich nicht mit denen von epidemiologischen Studien über möglichst alle Erkrankten einer Region/Nation in einem Zeitraum vergleichen. Die Bedingungen stationär psychiatrischer Versorgung von 1925-1929 sind mit denen um 1950 vor Einführung der Neuroleptika (hoffentlich) nicht vergleichbar. Allenfalls eine epidemiologische Studie aus dem Zeitraum 1950 – 1957 wäre dafür geeignet. Auch dann wäre die Überlagerung durch zunehmende Verbesserungen der psychiatrischen Versorgung in der Nachkriegszeit gerade in diesem Zeitraum noch zu berücksichtigen.

Dies tut die bereits erwähnte norwegische Studien (Saugstad & Odegard 1979), die zwar ein Absinken der Gesamtmortalität zwischen den 50er und 60er Jahren feststellt, jedoch eine Zunahme der kardiovaskulären Erkrankungen in diesem Zeitraum. Die Autoren selbst formulieren einen möglichen Zusammenhang mit den Neuroleptika (**“... possibly indicating that an adverse effect of drug therapy on physical activity and somatic fitness had outweighed the stress-relieving effect.”**). Interessanterweise vermuten die Autoren - sicher noch in Kenntnis der vorneuroleptischen Ära – einen wesentlichen negativen Einfluss der Neuroleptika auf die physische Aktivität der Patienten und nicht direkt kardiovaskuläre Effekte der Medikamente, die m. W. damals noch unbekannt waren.

Auch in der international vergleichenden Verlaufsstudie der WHO (ISoS) (Harrison et al 2001) finden sich die höchsten Werte der standardisierten Mortalitätsrate (SMR > 4.0) in den 5 am meisten entwickelten Ländern in der Studie (Dublin, Mannheim, Nagasaki, Hong Kong, Groningen).

Aktuell geht man insgesamt von einer 2,5-fach erhöhten standardisierten Mortalitätsrate (SMR) schizophren diagnostizierter Menschen im Vergleich mit der Normalbevölkerung aus (Saha et al 2007). Ihre SMR hat in den letzten drei Jahrzehnten linear zugenommen, indem die Kluft zur Allgemeinbevölkerung relativ größer geworden ist. Ihnen sind gemäß Saha et al die verbesserten Gesundheitseffekte nicht in gleichem Maße zugute gekommen. Saha et al sehen eine Mitverursachung durch Atypika durch Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität

¹ FDA = Food and Drug Administration; US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

und erwarten einen „alarmierenden“ weiteren Anstieg der SMR in den nächsten Jahrzehnten, weil gesundheitlichen Schäden durch Übergewicht und metabolisches Syndrom oft diesen Zeitraum benötigen, um sich voll zu entwickeln.

2005 berechnet ein amerikanisches Review eine verkürzte Lebenserwartung schizophrener diagnostizierter Menschen um 20%, d.h. um durchschnittlich 15 Jahre (Hennekens et al 2005). Ein Jahr später ermittelt jedoch eine US-amerikanische Erhebung in 6 von 7 ausgewerteten Bundesstaaten eine Lebensverkürzung für Menschen mit schweren psychischen Störungen um 25 - 30 Jahre (Colton et al 2006; NASMHPD 2006). Analoge epidemiologische Studien liegen für Deutschland nicht vor.

SMR sagen jedoch wenig über den Einzelfall aus. Patienten können so alt werden wie die Durchschnittbevölkerung und auch älter. Sie können aber auch sehr viel früher als 15 Jahre – mit bedingt durch Neuroleptika – sterben. In einer Studie in Massachusetts (USA) von 1998-2000 hatten Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen in der Altersgruppe von 45-54 Jahren - zehn Jahre früher als die Allgemeinbevölkerung – das höchste Risiko an Herzerkrankungen zu sterben und in der Altersgruppe zwischen 25 – 44 Jahren eine 6,6-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung (NASMHPD 2006). Insbesondere in den mittleren Altersgruppen ist demnach das altersspezifische Risiko erhöht. Es ist zu vermuten, dass die besonders frühe Entstehung von kardiovaskulärer Risikofaktoren und Diabeteserkrankungen unter Neuroleptika daran beteiligt ist.

Ursachen der Exzess-Mortalität

Die Stellungnahme von Johann Keibel hatte diesen Aspekt in der SP 2/08 bereits differenziert.

Ja, ich sehe die „erhöhte Mortalität der Schizophrenen kausal als Folge der Neuroleptikatherapie“, jedoch nicht vollständig sondern anteilig.

Als wesentlichste Ursache für die Übersterblichkeit gelten kardiovaskuläre Erkrankungen (Hennekens et al 2005). Der Hauptrisikofaktor dafür ist das metabolische Syndrom einschließlich Diabetes. Neben den Neuroleptika sind falsche Ernährung und Bewegungsmangel hauptsächlich dafür verantwortlich. Beide hatte ich in meinem Artikel erwähnt. Der Bewegungsmangel ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit auch anteilig auf das neuroleptikabedingte Defizit-Syndrom (Schooler 1994) und extrapyramidalmotorische Störungen zurückzuführen.

Die Interpretation des **Robinson Artikel** aus 2008, „natürliche Ursachen“ seien für die erhöhte Mortalität verantwortlich, ist m. E. falsch. Zu den natürlichen Todesursachen werden alle Ursachen gerechnet, die nicht Suizid oder Unfall betreffen.

Robinson benennt auch durchaus die pathogenen Effekte unterschiedlicher Neuroleptika: plötzlichen Herztod, Schlaganfall, metabolisches Syndrom und Diabetes und die pathogene Bedeutung von Polypharmazie.

Rauchen ist eine nachrangige, ebenfalls wesentliche Ursache. Sie hatte ich nicht erwähnt.

Jedoch korreliert die Anzahl der gerauchten Zigaretten signifikant mit der Höhe der D2 Blockade² durch Neuroleptika; sie scheint demnach auch dosisabhängig zu sein (de Haan et al 2006).

Andere Ursachen wie Unfälle, Substanzmissbrauch, Lungenerkrankungen gelten als nachrangig. An den tödlichen Lungenerkrankungen sind – so wird vermutet - auch Neuroleptika durch Vermehrung von Thromboembolien (Häg et al 2008) und Asthma (Joseph 1996) beteiligt.

Die geringere Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und die schlechtere medizinische Versorgung psychiatrischer Patienten nach kardiovaskulären Ereignissen (Druss et al 2000) sind anteilig auch dem Gesundheitssystem anzulasten.

² Blockierung der Dopamin 2-Rezeptoren

Die Bewertung der Problematik in den Artikeln von **Osborn** und **Joukamaa** lese ich übrigens anders. Zitate würden den Rahmen des Textes überschreiten. Der Leser möge sich selbst ein Bild machen. Auf Wunsch sind alle zitierten Artikel über die DGSP zu beziehen.

Suizid

Einerseits wird mir zugestanden, die Problematik in vielfältige Faktoren einzubetten, andererseits wird im darauf folgenden Satz behauptet, dass ich die erhöhte Suizidalität wesentlich auf antipsychotische Medikation zurückführen würde. Zu den von mir zitierten Studien wird nicht Stellung genommen. Die in der Stellungnahme zitierte Literaturstelle **Baldessarini 2003** enthält zu der Thematik das Protokoll einer „Telefonkonferenz“ mit H Y Meltzer, in dem er formuliert, dass sich mit traditionellen Antipsychotika die Suizidrate nicht verändert zu haben scheint. Jedoch die erste darin zitierte Publikation enthält keinerlei Informationen zu dieser Problematik und findet als Verlaufsstudie über 5-8 Jahre (1982-1990) eine um das 20-fache erhöhte Suizidrate von initial hospitalisierten Patienten mit psychotischen Störungen im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung gleichen Alters, bei schizophren diagnostizierten eine Erhöhung um das 10-fache (Axelsson 1992). Die weitere zitierte Veröffentlichung von M. Bleuler (1976) ist ein beeindruckendes Essay über seine Essenz einer Schizophrenietheorie („The schizophrenic has to live with a disharmonic nature within a disharmonic environment.“) und -therapie („The salutary effect of participating in active communication with others is of outstanding importance in the therapy of schizophrenics.“) aber enthält keinerlei Information über die Suizidproblematik. Weitere historische Studien werden nicht angegeben. Meltzer berichtet dann weiter über eine Studie mit geringerer Rate von Suizidversuchen in Phase 3 Studien unter Atypika im Vergleich zu Typika. Die zitierte Studie allerdings (Khan et al 2001) berechnet nicht signifikante Unterschiede zwischen Typika, Atypika und Placebo.

Heterogenität der Neuroleptika

Selbstverständlich bin ich mir dieser Heterogenität bewusst.

Ich habe in meinem Artikel bewusst nicht einzelne Substanzen herausgehoben, sondern die regelmäßige Kontrolle der Nebenwirkungen hervorgehoben bzw. gefordert.

Dadurch wollte ich möglichst wenige unbedachte Reaktionen von Patienten verursachen und den unterschiedlichen Effekten gleicher Substanzen bei individuellen Patienten gerecht werden.

Zu leicht wäre auch die Gefahr der Promotion/Werbung für die harmloseren Substanzen entstanden. Dass Aripiprazol momentan so gut bewertet wird, kann auch an dem erst kurzen Anwendungszeitraum liegen.

In meiner Erfahrung haben alle Neuroleptika, die ich initial als deutliche Innovation erlebte und die als solche propagiert wurden, diese Bewertung später wieder eingebüßt (oder mussten z.T. wieder vom Markt genommen werden), denn wesentliche Anwendungsprobleme wurden erst langsam deutlich.

Spezifische pharmakologische Mechanismen

Zu klinisch bedeutsamen Aussagen kommt man m. E. vor allem, wenn man die mortalitätsfördernden Mechanismen der Neuroleptika betrachtet. Es sind weitgehend bekannte umschriebene Mechanismen, durch die Neuroleptika vorzeitigen Tod verursachen können. Diese Nebenwirkungen wirken kausal und sind nicht nur nicht korrelativ.

Auch in der Stellungnahme der BDK wird für den **plötzlichen Herztod** durchaus eine kausale Verursachung durch die Substanzgruppen Thioridazin, Phenothiazine, Thioxanthene bestätigt. Es fehlen aber bei der Aufzählung Butyrophenone (z.B. Haldoperidol), Sertindol, Ziprasidon, Clozapin (Witchel et al 2003).

Die Zunahme der plötzlichen Herztode an kardiovaskulär, also z.B. durch ein metabolisches Syndrom vorgeschädigten Herzen ist bisher nicht kalkulierbar, aber wahrscheinlich (Zarate et al 2001).

Clozapin hat spezifische andere kardiale Risiken: Myocarditis und Cardiomyopathie.

Olanzapin und Clozapin werden in der Stellungnahme eine eindeutige anteilige ‚Assoziation‘ für **Metabolische Syndrome und Diabetes** zugestanden. Es fehlen Quetiapin, Risperidon und andere Typika, v.a. Phenothiazine, die durchaus auch metabolische Syndrome und Diabetes verursachen können. Auch Amisulprid kann ein metabolisches Syndrom verursachen, Ziprasidon evtl. Diabetes (Newcomer 2005).

Die in der Alltagsanwendung auftretenden Gewichtserhöhungen werden wiederholt deutlich höher eingeschätzt als in den klinischen Studien (Alvarez-Jiminez et al 2008, McEvoy et al 2005) und scheinen gerade bei jungen Patienten besonders ausgeprägt zu sein (Fraguas et al 2008, Alvarez-Jiminez et al 2008).

Diabetes:

Bei aller Komplexität der Problematik ist unstrittig, dass die erwähnten Neuroleptika einen gestörten Glucosestoffwechsel, Neuerkrankung an Typ 2 Diabetes und eine Verschlechterung von vorbestehendem Typ 1 und Typ 2 Diabetes und möglicherweise tödliche Ketoacidose verursachen können (Jin et al 2004; Newcomer et al 2006). Auch Vergleichstudien mit neuroleptisch unbehandelten Patienten mit Schizophrenie belegen dies (Gianfrancesco et al 2002; Buse et al 2003). Bereits erhöhte Glucosewerte deutlich unterhalb des diabetischen Schwellenwertes sind ein eigenständiger Risikofaktor für Herzinfarkte (Gerstein et al 1999) und andere kardiovaskuläre Ereignisse (Coutinho et al 1999). Jin et al formulieren deshalb, ob nicht der Diabetes nur die Spitze des sprichwörtlichen Eisberges darstellt. Der obere Normwert für Nüchternblutglucose wurde auch deshalb 2004 von 109 auf 99 mg/dl gesenkt (Expert Panel 2004).

In einer epidemiologischen Studie aus dem Jahre 2000 findet sich bei Patienten mit Schizophreniediagnose (Behandlung mit Typika in 88% der Fälle) bei 22% ein Typ 2 Diabetes im Vergleich zu 6,1 % bei Menschen ohne Psychosen (Suvisaari et al 2008).

Diabetes wird in der Mehrzahl der Fälle durch Übergewicht induziert. Daher kommen als Ursache für Diabetes alle Faktoren in Betracht, die das Übergewicht verursacht haben. Mit den meisten übergewichtigen Patienten kann man meiner Erfahrung nach gut rekonstruieren, in wieweit Neuroleptika daran beteiligt waren.

In ca. ¼ der Fälle entsteht der Diabetes ohne Übergewicht durch direkte Wirkung der Neuroleptika auf den Insulinstoffwechsel (Scheen et al 2007).

Vermutet wird eine Blockade des Insulin-Systems (parasymphatische acetylcholin spezifische M3 Rezeptoren des Pancreas), so dass bei Insulin-Resistenz infolge Adipositas eine Kompensation durch vermehrte Insulinausschüttung nicht mehr möglich ist.

M3 Blockierende Substanzen sind: hoch: Clozapin, Olanzapin; Chlorpromazin, Thioridazin; Amitriptylin, Doxepin, Imipramin, Paroxetin; mittel: Aripiprazol, Quetiapin; Pimozid, Perphenazin, Fluphenazin, Trifluoperazin; – gering: Ziprasidon, Risperidon; Haloperidol, Thiothixen (Robinson 2006).

Zusätzlich gibt es – worauf die Stellungnahme hinweist – bei Menschen mit psychotischen Störungen Belege für eine von Neuroleptika unabhängige gestörte Glucosetoleranz (d.h. erhöhte Glucosewerte nüchtern und nach Glucosebelastung), die evtl. genetisch bedingt ist (Ryan et al 2003, Spelmann et al 2007 – gleiche Studie). Dies wurde allerdings bisher in einer anderen Studie nicht bestätigt (Arranz et al 2004) und könnte - so die Autoren - auch eine Folge des Stresses in der akuten Psychose sein. Denn auch ein u.a. Stress bedingter Hypercortisolismus könnte durch Beeinträchtigung der Insulinausschüttung u.a. zu einem metabolischen Syndrom beitragen.

Diskutiert wird auch ein nachteiliges eher abdominale Fettverteilungsmuster, nachgewiesen an 15 selektierten Männern mit Schizophreniediagnose unabhängig von der Medikation (Ryan et al 2004). Diesbezügliche Studien zu Frauen fehlen.

Doch gerade eine mögliche zusätzliche genetische Disposition verpflichtet zu besonderer Vorsicht. Auch bei komplexen Sachverhalten mit hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko müssen die iatrogenen³ Faktoren so gut wie möglich kontrolliert werden. Das 7-fach höhere

³ durch ärztliche Einwirkung verursacht.

10-Jahres Risiko für koronare Herzkrankheiten unter Diabetes ist exorbitant (Correll et al 2006) und verpflichtet zu stringentem Handeln. Warum gibt es nicht längst eine prospektive Langzeitstudie, um die möglichen weiteren Einflussfaktoren besser abzugrenzen und die Schädigungen effizienter zu reduzieren? Das Diabetesrisiko von Clozapin wurde seit Mitte der 90-er Jahre publiziert. Wie kann z.B. ein chemisch relativ analoges Medikament wie Olanzapin auf den Markt gebracht werden, ohne dieses Risiko genau zu beobachten? Nur bei einer industrieunabhängigen Pharmaforschung kann m. E. vollständig sichergestellt werden, dass solche relevanten Daten (wie bei Lilly geschehen) nicht unterdrückt werden.

Enttäuschung über die Atypika.

Bis heute ist der Stand des Wissens unzureichend, um die unterschiedlichen Neuroleptika vor allem in ihrer langfristigen Wirksamkeit zu bewerten. 90% der Medikamentenstudien sind industrieabhängig (Report House of Commons 2004) und 90 % dieser Studien ermitteln das Präparat des Sponsors als überlegen (Heres et al 2006). 94% aller US-amerikanischen und 80% aller britischen Medikamenten-Studien verwenden in den Kontrollgruppen (meist mit Haloperidol) Dosierungen oberhalb der oberen empfohlenen Richtwerte.

Auch industrieunabhängige Metaanalysen von industrieabhängigen Studien können diese systematischen Verzerrungen in Design und Datenanalyse nur begrenzt neutralisieren.

Auch gibt es m.W. bisher keine Metaanalyse, in der auch alle nicht veröffentlichten Studien mit negativen Ergebnissen mit eingeschlossen werden, der kürzlichen ebenfalls enttäuschenden Neubewertung der Antidepressiva analog (Turner et al 2008, Kirsch et al 2008) Unter Einschluss nicht veröffentlichter Studien in die Metaanalyse ermittelte Turner deutlich nur mittlere durchschnittlich Effektstärken der Antidepressiva von 32% und Kirsch Effekte von üblicher klinische Signifikanz nur für die Patientengruppe mit der schwersten Symptomausprägung.

Keine größere industrieunabhängige Studie ermittelt Atypika in der Wirksamkeit den Vergleichsubstanzen signifikant überlegen. Studien mit anderen optimal dosierten konventionellen Neuroleptika statt Haloperidol sind selten. Einzig bei Clozapin ist insgesamt von besseren Wirkeffekten bei sonst teilremittierten Patienten auszugehen (Lewis et al 2006). Der Unterschied liegt für alle anderen Neuroleptika zumeist nur im Nebenwirkungsspektrum und dass ist individuell unterschiedlich. Extrapyramidalmotorische Störungen sind unter Typika auch häufiger, weil (viel) zu hohe Dosierungen gewählt werden.

Wenn z.B. in einer industrieunabhängigen Studie in der Haloperidol-Kontrollgruppe Anticholinergika (Akineton) prophylaktisch gegeben wurden, war kein Unterschied mehr zur Experimentalgruppe unter Olanzapin nachweisbar, d.h. gleiche Symptomreduktion bei gleicher Behandlungsdauer bzw. Abbruchrate (Rosenheck 2003). Die industrieunabhängige britische CUTLASS-Studie kommt zu dem gleichen Ergebnis (Jones et al. 2006). Eine Studie des „Kompetenznetz Schizophrenie“ an Ersterkrankten mit Risperidon und Haloperidol (2 - 4 mg) kommt zu dem gleichen Ergebnis (Gaebel et al 2007).

Auch die Patienten hatten in der CUTLASS-Studie keine eindeutige Präferenz für eine Substanzklasse.

Atypika haben ein geringeres Risiko für Spätdyskinesien. Das jährliche Neuerkrankungsrisiko beträgt 3,9 % für Atypika und 5,5 % für Typika (Correll et al 2008). Spätdyskinesien korrelieren mit erhöhter Mortalität. Ob sie dabei ein direkter Risikofaktor oder lediglich ein Ausdruck für eine andere organische Ursache sind, ist unbekannt (Ballesteros et al 2000).

Daher wird auch im deutschen Diskurs von etlichen Psychiatern die bessere Wirksamkeit der Atypika bezweifelt (z.B. Steinert 2008). Die in der Stellungnahme zitierte Cochrane Metaanalyse zu Ersterkrankten (Rummel et al 2003) spricht in der Zusammenfassung von unklarer, nicht beweiskräftiger bzw. ergebnisloser („inconclusive“) Datenlage.

Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AMK) hält die »generelle Bevorzugung der atypischen Neuroleptika« in einer ebenfalls 2006 veröffentlichten Bewertung für »derzeit nicht begründet«.

Das ernüchternde Ergebnis mit einer „Anzahl der notwendigen Behandlungen“(NNT)⁴ von 1:12 muss ebenfalls individuell und gesundheitspolitisch kritisch bewertet werden. Denn weit effizientere psychosoziale Behandlungen werden seit Jahrzehnten nicht ausreichend implementiert. Familientherapie: zur Verringerung der Rehospitalisierungsrate über 18 Monate NNT = 4, zur Verringerung der Rückfallrate NNT = 8, Verbesserung der Compliance mit der Medikation NNT = 7 (Pharoah et al 2006). Kognitive Verhaltenstherapie: Verringerte Rehospitalisierung NNT 4, symptomatische Besserung für ein Jahr NNT = 4 (Jones et al 2004). Psychodynamische Einzeltherapie: Sie zeigt ebenfalls global eine NNT = 4 (Gottdiener & Haslam 2002), allerdings existieren zu ihr keine randomisierten kontrollierten Studien. Wie sähen wohl die Effekte bei kombinierter Familien- und Einzeltherapie aus?

Auch dieser Mangel an guter psychosozialer Versorgung und Kompetenz verstärkt die Tendenz zu schlechter Pharmakotherapie.

Hinzu kommt die zunehmende **Off-label-Anwendung** von Neuroleptika, in den USA mittlerweile ca. 50% der Verordnungen (Rosenheck et al 2008).

Die Lebensverkürzung durch Behandlung dementieller Menschen vor allem in Heimen mit Neuroleptika, Atypika (Gill et al 2007, Schneider 2005) wie auch Typika (Schneeweis et al 2007, Wang et al 2005) ist bereits eine schwerwiegende Folge dieser Entwicklung. Auch schwere Zwischenfälle sind unter Neuroleptika bei dementen Menschen erhöht (Rochon et al 2008).

In den USA werden vermutlich 2,5 Mill. Kinder (ab 18 Monaten) und Jugendliche mit Neuroleptika behandelt, ein Anstieg um das 5-fache zwischen 1996 und 2002 (Cooper et al 2006). ADHD, PTSD und Verhaltensstörungen sind die Hauptdiagnosen, meist in Verbindung mit aggressivem Verhalten (Staller 2007). Die Sensibilität für alle wesentlichen Nebenwirkungen ist bei Kindern größer (Kumra et al 2008). 45 Todesfälle wurden von Medwatch erfasst. (USA Today 5/2/2006) Hinzu kommt eine meist hohe Dunkelziffer. Laut der AOK ist vor allem die Verordnung von Risperdal von 2001 bis 2006 für 10-15 Jährige 36-fach und für 15-20 Jährige 2,7-fach gestiegen. Der Verbrauch von Typika blieb in dem Zeitraum unverändert. (Arzneitelegramm 2008).

Naturalistische Effectiveness-Studien – sog. Phase 4 Studien

Sie sind erst nach der Zulassung eines Medikamentes möglich. Deshalb können Zulassungsbehörden sie gar nicht berücksichtigen. Sie sind aber für die Patienten und das Gesundheitssystem von großer Bedeutung. Daher sollten sie so früh wie möglich durchgeführt werden. Gerade dies wurde jedoch bei den Atypika meiner Ansicht nach zu lange verzögert: Ich vermute, dass Marketing-Interessen und die maximale Ausschöpfung des Patentschutzes im Vordergrund standen. Die Pharmaindustrie hat grundsätzlich kein Interesse an guten Phase 4 Studien. Unabhängige finanzielle Förderung ist aktuell sicher unzureichend.

Therapeutische Konsequenzen

Dosishöhe

Da ist zunächst eine Fehlinterpretation zu klären. Ich vertrete nicht „Niedrigdosierung von konventionellen typischen Neuroleptika“ sondern Niedrigdosierung unter strenger Kontrolle der Nebenwirkungen und selektiv neuroleptikafreie Behandlung in dafür geeigneten Settings. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens ist m. E. eine Substanzauswahl aus den Typika und Atypika gerechtfertigt, jedoch unter strenger und kontinuierlicher Kontrolle aller, vor allem auch der motorischen, kardialen und metabolischen Nebenwirkungen und entspre-

⁴ NNT = number needed to treat.

chender Umstellung bei Bedarf. Der Patient ist so weit wie irgendwie möglich an diesen Entscheidungen zu beteiligen.

Leider nimmt die Stellungnahme keinen Bezug auf die vorgeschlagenen Dosishöhen für Ersterkrankte und Folgebehandlungen. Stimmen die Autoren mit den Dosisempfehlungen von 2 +/-1 mg Haloperidoläquivalenten für Ersterkrankte und 4 +/-2 mg Haloperidol-äquivalenten für Mehrfacherkrankte überein? Auch zur langsamen Aufdosierung in mehrwöchigen Zeitintervallen wird nicht Stellung genommen. Die Einschätzung „die Medikation möglichst niedrig zu dosieren, um die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu reduzieren, ist gängige klinische Praxis“ stimmt mit meinen Erfahrungen nicht überein. Für fast alle Atypika wurden nach der Erstzulassung die Obergrenzen der empfohlenen Dosierungen deutlich erhöht und zur Höherdosierung Werbekampagnen durchgeführt.

Die individuell erheblich variierende Dosis kommt vor, aber selten. Dosierungen unterliegen jedoch oft erheblicher Irrationalität oder unzureichender Evidenz, mit z.T. schwerwiegenden Folgen für die Patienten.

Mir ist keine Studie bekannt, bei der die Dosishöhe der Neuroleptika – wenn sie erhoben wurde – nicht direkt und dies auch schon in unteren Dosisbereichen mit dem Ausmaß der potentiell tödlichen Nebenwirkungen wie plötzlichem Herztod, metabolischem Syndrom, Diabetes korrelierte (Ray et al 2001, Osborn et al 2007, Straus et al 2004, Hennessy et al 2002, Haddad et al 2002, Reilly et al 2002).

Polypharmazie

In meiner Beobachtung ist Polypharmazie, oft auch die Kombination eines Typikums mit einem Atypikum, zu einer häufigen Praxis geworden.

Kombinationen werden mehr experimentell als „rational“, am wenigsten evidenzbasiert begonnen und im Verlauf zu wenig überprüft und korrigiert.

Polypharmazie erhöht Mortalität, direkt kardial oder indirekt metabolisch. Studien dazu habe ich bereits in der Stellungnahme zu J. Keibel erwähnt.

Eine statistische Korrelation mit erhöhter Mortalität muss im klinischen Alltag als auszuschließendes oder zu kontrollierendes Risiko ernst genommen werden.

Aber wie konsequent werden die Kontrolluntersuchungen durchgeführt und wie konsequent wird auf die Befunde reagiert? Im Versorgungsalltag finden sie oft nicht statt.

Daten hierzu aus Deutschland kenne ich nicht.

Todesfälle werden oft nicht systematisch auf einen möglichen Zusammenhang mit der Medikation hin untersucht, so dass sie keine korrigierende Erfahrung darstellen.

Auf diese Aspekte der Polypharmazie geht die Stellungnahme nicht ein.

Zur Evidenz neuroleptikafreier Behandlung für eine Untergruppe

Psychosebegleitende Soteriabehandlung wurde in einer quasi-experimentellen Studie mit konsekutiver Aufnahme gemäß verfügbarem Platz mit 79 ersterkrankten schizophren diagnostizierten Patienten (DSM II) (Matthews et al 1979, Mosher & Menn 1978) und einer zweiten Kohorte mit Randomisierung von 100 Patienten (Mosher et al 1978) evaluiert. 43% der Patienten wurden über den gesamten Zwei-Jahreszeitraum neuroleptikafrei behandelt. Die Behandlungseffekte waren signifikant geringfügig besser als in der Kontrollgruppe. Eine Re-Analyse (Konversion in DSM IV-Diagnosen) liegt ebenfalls vor (Bola & Mosher 2003). Eine Replikation der selektiv neuroleptikafreien Behandlungsmöglichkeit erfolgte durch Ciompi mit einer quasi-experimentellen matched-pair Fall-Kontroll-Studie mit 44 Patienten mit sonst identischen Behandlungseffekten im Vergleich mit den Kontrollgruppen (Ciompi et al 1993).

Auch der bedürfnisangepasste Behandlungsansatz (NAT⁵) wurde diesbezüglich in einer Multi-centerstudie mit 3 experimentellen und 2 Kontrollgruppenregionen mit vollständigem Versorgungsauftrag und damit quasi-experimentell evaluiert (Lehtinen et al 2000). Auch hier konnten ebenfalls 43% der 106 Ersterkrankten über 2 Jahre ohne Neuroleptika bei gleichartiger psychosozialer Behandlung gemäß NAT in den Kontrollgruppen mit signifikant geringfügig besserem Ergebnis behandelt werden. Eine weitere Studie (Seikkula et al 2006) replizierte das Ergebnis als historische Kohortenstudie mit gleich guten Behandlungseffekten. In dieser 2. Kohorte mit 42 Patienten war es jedoch möglich, auch über 5 Jahre 60% der schizophreniform und schizophren diagnostizierten Menschen ohne Neuroleptika zu behandeln. Andere leichtere psychotische Störungen waren mit diesem Vorgehen in 50% - 100% der Fälle über 5 Jahre ohne Neuroleptika behandelbar.

Auch in einer Cochrane Metanalyse zu Chlorpromazin versus Placebo (Thornley et al 2000) zeigen die Placebo behandelten Patienten eine Therapieresponse in fast 40% der Fälle. Die Autoren bewerten diesen Befund als „demütigend“.

Die in der Stellungnahme zitierte Studie von **Khan et al 2007** zu erhöhten Todesraten in den Placebogruppen von Medikamentenstudien, die von der amerikanischen FDA registriert wurden, ist methodisch problematisch. Die unterschiedlichen Einzelstudien werden in der Datenaufbereitung den einzelnen getesteten Neuroleptika zugeordnet. Die Todesfälle der jedem Atypikum zugehörigen Placebogruppen werden ebenfalls angegeben. Dabei erstaunt, dass es in den Placebokontrollgruppen für Quetiapin, Risperidon und Aripiprazol mit insgesamt 118,9 Jahren Expositionsdauer **keine** Todesfälle gab, jedoch **2** in denen für Olanzapin bei 27,1 Expositionsjahren und **10** in denen für Ziprasidon mit 91,8 Jahren Dauer. Diese erhebliche Ungleichverteilung wirft den Verdacht eines systematischen Fehlers bzw. überlagernder Einflussfaktoren auf. **Die Patienten unter Olanzapin haben ein Durchschnittsalter von 66 Jahren. In allen Placebogruppen wurde jedoch das Alter nicht erfasst. (Erstaunlich) Die Patienten unter Ziprasidon weisen ebenfalls die höchsten Todesraten von allen geprüften Atypika auf.** Die Todesursachen in den Placebogruppen wurden nicht erfasst und sind deshalb nicht zu bewerten. Diese schiefe Verteilung der Todesfälle wird im Text des Artikels nicht benannt und kommentiert, sondern die insgesamt 12 Todesfälle werden dann mit Gesamtdaten aller Atypika und Typika verglichen.

Der Artikel selbst bewertet die Daten in der Zusammenfassung auch als nicht schlüssig bzw. beweiskräftig (not „conclusive“). Die verwendeten Daten seien ungenügend, vor allem aufgrund der geringen Expositionszeit, um potentielle Unterschiede zu erkennen.

Die durchschnittliche Expositionszeit für ein Atypikum betrug 4,6 Monate, ein Zeitraum, der sicher nicht ausreicht, um erhöhte Mortalität unter Neuroleptika zu erfassen.

Heterogenität der Schizophrenie

Die Heterogenität der Schizophrenie herauszuarbeiten ist nun gerade ein zentrales Anliegen des Aufsatzes. Deshalb kann ich die Unterstellung, dies nicht genug getan zu haben, nicht verstehen. Eher trifft dieser Vorwurf doch Behandlungskonzepte nach dem pharmakologischen Prinzip „One size fits all“, das man der gängigen Schizophreniebehandlung ja weitgehend unterstellen muss.

Reduktionistische Schizophrenieforschung

Immerhin hat selbst Steven Sharfstein 2005 – damals als Vorsitzender der APA⁶ – von einer fehlgeleiteten Entwicklung zu einem „bio-bio-bio-model“ in der wissenschaftlichen Psychiatrie gesprochen.

⁵ NAT = need-adapted treatment.

⁶ American Psychiatric Association; Berufsverband amerikanischer Psychiater.

Auch die großen Unterschiede in den Budgets biologischer und psychosozialer Forschung sprechen für erhebliche Unausgewogenheit.

Einflussnahme der Pharmaindustrie

Ist der Ideologievorwurf wirklich berechtigt?

Auch Asmus Finzen schreibt in der Psychiatrischen Praxis vom „medizinisch-industriellen Komplex“ der Pharmaindustrie (Finzen 2007).

Finzen „unterstellt“ der Pharmaindustrie, das es auch den „Sponsoren ähnlich wie uns darum geht, kranken Menschen auf die bestmögliche Weise zu helfen.“ (Finzen 2007)

Rosenheck, ausgewiesener Yale Professor für Public Health und Mitarbeiter an der CATIE-Studie ist da ernüchterter: „Da die Hauptverantwortung jeder Aktiengesellschaft in der Maximierung des Aktionärsvermögens besteht, sind die Unternehmen qua Gesetz dazu verpflichtet, ihre Kontrolle über die Forschungsvorhaben dafür zu nutzen, die Profite auf legale Weise zu maximieren.“ („Since the primary responsibility of any publicly held corporation is to maximize shareholder value, companies were obligated by law to use their control over the research enterprise to maximize profits in any legal way.“)

Pharmaindustrielle Unternehmen machen 18,5 %, andere TOP 500 Unternehmen im Durchschnitt 2,2% Profit (Moncrieff J 2008). Lilly z.B. hatte sämtliche Forschungskosten für Olanzapin bereits nach 2 Jahren wieder eingespielt (Rosenheck 2004).

1991 wurden noch 80% der industriegesponsorten Studien durch relativ unabhängige Forscher an Universitäten durchgeführt. 2002 hat die Pharmaindustrie 80% dieser Studien selbst durchgeführt (Abramson 2004). Insgesamt sind – wie bereits erwähnt - 90% der Medikamentenstudien industrieabhängig.

Die Möglichkeiten, Forschungsdesigns, -analysen und -berichte in entscheidender Weise zu beeinflussen sind bekannt:

- Dosierungen, Dosissteigerungen und Dosisbereiche in den Vergleichsgruppen je nach Fragestellung
- Einschlusskriterien für die Probanden, z.B. bekannte Non-Response in Vorstudien, Psychopathologie jenseits der Fragestellung
- Ausschlusskriterien
- Kontrollgruppen
- Vergleichskriterium Nicht-Unterlegenheit („Noninferiority“)
- Studiendauer
- Instrumente
- Klinisch irrelevante Veränderungen auf gemessenen Skalen
- Definierte Cut Off´s bei Messung von Veränderungen
- Statistische Auswertungen
- Unvollständige Veröffentlichung der erhobenen Daten
- Verschweigen negativer Ergebnisse
- Nicht-Berücksichtigung der Drop Outs
- Unvollständige Erfassung/Darstellung der Nebenwirkungen
- Interpretation der Daten
- Selektive und verfälschende Darstellung der Ergebnisse in den Abstracts, die zumeist nur noch gelesen werden.

In Verträgen mit Wissenschaftlern können die Firmen darauf bestehen, wie die Forschung durchgeführt und darüber berichtet wird, und welche Resultate veröffentlicht werden.

Das Nicht-Veröffentlichen von Daten geschieht systematisch (Lexchin et al 2003). Gemäß eines Reviews (Chan et al 2004) werden insgesamt 50% der Daten zur Wirksamkeit und 65% zu schädigenden Effekten in jeder Studie unvollständig publiziert. 85% der Teilnehmer an der Umfrage verneinten die Existenz unberichteter Ergebnisse entgegen einer klaren Evidenz für das Gegenteil.

Darüber hinaus werden klinische Studien zunehmend von Privatfirmen (CRO⁷) durchgeführt, die noch mehr von den Pharmafirmen abhängig sind, da diese ihre einzigen Kunden sind. Ca. 50 % der Artikel in hochrangigen wissenschaftlichen Journals werden durch Ghostwriter geschrieben, die vermutlich von der Pharmaindustrie bezahlt werden. (House of Commons Health Committee 2005, § 196)

2001 erklären die Herausgeber von 12 führenden medizinischen Fachzeitschriften (nicht nur Psychiatrie), dass die hauptsächliche Verwendung klinischer Studien zu Zwecken des Marketing diese Studien selbst zur Farce macht, dieses wichtige Forschungsmittel mißbraucht und einen Betrug an Patienten darstellt, die altruistisch an diesen Studien teilnehmen (Davidoff et al 2001).

Auch gezielte personenbezogene Einflussnahme ist üblich. 10% der Marketingkosten, die üblicherweise 40% der Gesamtbudgets ausmachen, werden von der pharmazeutischen Industrie gezielt in Meinungsbildner und Meinungsmacher z.B. auch der Psychiatrie investiert (Schönhöfer 2006). Im Jahre 2000 betrug die Ausgaben für Marketing 15,7 Mrd \$ (Moncrieff 2008).

Auf dem 7. Weltkongress für biologische Psychiatrie (2001) betrugen die Honorare für Beiträge auf industriegesponsorten Symposien zwischen 2000-5000 \$ (Torrey 2002).

5 Sterne Hotelkosten und Business oder First Class Flüge kommen hinzu.

Hier gerade öffentlich gewordene Beispiele: Dr. DelBello (University Cincinnati) bekam 2005-2007 238.000 \$ von der Pharmaindustrie, Dr. Biedermann (Harvard) 2000-2007 1,6 Mill. \$, Dr. Spencer (Harvard) 1 Mill \$ (NYT 12. Juli 2008).

Eine Untersuchungskommission des US-amerikanischen Senators Grassley hat kürzlich ermittelt, dass im Jahre 2006 das Budgets des Berufsverbandes der Amerikanischen Psychiater (APA - American Psychiatric Association) zu einem Drittel aus Zuwendungen der Pharmaindustrie in Höhe von 20 Mill \$ bestand (NYT 12. Juli 2008). Über die Situation in Deutschland ist mir nichts bekannt.

Die Kontakte zwischen den Unternehmen und Forschern sind inzwischen so beherrschend, dass das hoch renommierte New England Journal of Medicine auf seine Forderung verzichten musste, dass Autoren, die klinische Studien beurteilen, keine finanziellen Verbindungen zu den Firmen aufweisen, deren Medikamente bewertet wurden (Drazen und Curfman 2002). Die Zeitschrift fand einfach nicht mehr genug unabhängige Experten. Der neue Standard ist nunmehr, dass Verfasser solcher Review Artikel nicht mehr als \$ 10.000 von den Firmen erhalten dürfen, deren Arbeit sie beurteilen. Ist das eine akzeptable Regelung?

Eine kanadische Studie (Choudhry et al 2002) über Autoren von „Leitlinien“ vornehmlich somatischer Erkrankungen kommt allein durch eine schriftliche Befragung dieser Experten mit einem Rücklauf von nur 52% zu folgendem Ergebnis:

- 87% der Autoren von Leitlinien geben Verbindungen zur Pharmaindustrie an.
- Nur 7 % glaubten, diese Beziehungen hätten ihre Empfehlungen beeinflusst.
- 57 % geben Verbindungen zu Unternehmen an, deren Produkt Gegenstand der Leitlinien ist.
- in 42 der 44 untersuchten Leitlinien findet sich keine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

Die Autoren gehen davon aus, dass Autoren, die nicht geantwortet haben, noch intensivere Beziehungen zur Pharmaindustrie haben.

Ärzte, die mehr als 5000 \$ Zuwendung von der Pharmaindustrie bekommen hatten, haben dreimal mehr Atypika bei Kindern verordnet als Ärzte, die weniger oder gar keine Zuwendungen bekommen hatten (NYT 12.7.2006).

Methoden der Einflussnahme für die breite Ärzteschaft bis hin zu Fortbildungsreisen und Kongressteilnahmen sind bekannt. Auch hier scheint eine Dosis-Effekt Beziehung vorzuliegen (Wazana et al 2000).

⁷ CRO = „clinical research organisation“

In Deutschland arbeiten 17000 Pharmareferenten mit 25 Millionen Arztkontakten pro Jahr. Die Kosten dafür belaufen sich auf 2 Mrd. Euro, die über die Medikamentenpreise finanziert werden. Jedes Jahr werden 8 000 € bis 13 000 € für jeden einzelnen Arzt für Marketingmaßnahmen ausgegeben.

Die Kostenschwelle von Kongressen ist mittlerweile so hoch, dass sich ein normal verdienender Arzt dies aus eigener Tasche oft nicht leisten kann. Ist das beabsichtigt? Ausschluss vom wissenschaftlichen Diskurs oder Abhängigkeit vom Sponsor lautet das persönliche Dilemma. Ich erachte das als unerträglich.

Es gibt kein Forschungsergebnis der Werbepsychologie, das dazu berechtigt auch nur geringe Zuwendungen für unwirksam zu halten.

Ein Gutachten des „Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen“ stellt 2005 fest:

„Ärzte sind sich zwar der werbenden, verzerrenden Darstellung der produktbezogenen Informationen bewusst. Sie leugnen jedoch – trotz gegenteiliger empirischer Befunde – häufig, dass diese ihr Verhalten beeinflussen. Sie glauben vielfach an ihre persönliche Immunität gegenüber den Marketingmaßnahmen der Industrie. Allerdings korreliert die Zahl entgegengenommener Werbegeschenke empirisch positiv mit der Wahrscheinlichkeit einer solchen Einstellung (Hodges, B. 1995).“

Es scheinen dabei auch die illegalen Methoden zuzunehmen, denn die Medikamentenskandale und Schadensersatzprozesse nehmen zu. Die gerichtlich verfügten Geldstrafen oder Vergleichszahlungen sind exorbitant. <http://www.ahrp.org/cms/content/view/413/29>

Hierin spiegelt sich auch eine Dunkelziffer von unbekanntem Ausmaß wider.

Wie konnte die Diabetes-Problematik von Olanzapin so lange verschwiegen bzw. zumindest unzureichend berücksichtigt werden, wenn nicht auch beteiligte Wissenschaftler daran mitgewirkt haben? Lilly verfälschte für die Zulassung bei der FDA die Inzidenz von Hypoglycämien von 3,6 vs. 1,05 auf 3,1 vs. 2,5. (NYT 17./20./21. Dez 2006) Erst durch eine undichte Stelle im System kamen die unterdrückten Daten Dez. 2006 an die Öffentlichkeit. Lilly (Olanzapin) zahlte daraufhin innerhalb weniger Wochen 1,2 Mrd. an 26.000 Diabetesopfer in den USA im Rahmen eines juristischen Vergleichs. Aktuell sieht der zuständige Richter Weinstein, der seine zunächst relativ positive Einstellung zu Lilly offensichtlich geändert hat, genug Grund zur Klageerhebung und empfiehlt einen Vergleich. Der Schaden wird gutachtlich auf einen Betrag zwischen 3.9 – 7.7 Mrd. \$ eingeschätzt. (Associated Press 3.Juli 2008)

Wie konnte die Übergewichtsproblematik so lange heruntergespielt werden, wo seit vielen Jahren kein Zweifel daran besteht, dass sie dieselbe pathogene Relevanz hat wie andere Formen des Übergewichts?

Über das vorhandene Mortalitätsrisiko wird gar nicht oder eher verharmlosend gesprochen und es wird ihm im klinische Alltag m. E. nicht ausreichend Rechnung getragen.

Diese vielfältigen Irreführungen aus Marketinginteressen erzeugen eine Situation, in der weder klinisch noch gesundheitspolitisch verlässliche Entscheidungen getroffen werden können. Die gegenwärtige biologisch psychiatrische Forschung wird demnach den an sie zu stellenden Anforderungen nicht gerecht ohne dies bisher relevant selbstkritisch zur Kenntnis zu nehmen.

Eine unabhängigere Forschung lässt sich gemäß dem Vorgehen US-amerikanischer Elite-Universitäten wie Stanford und Yale erreichen. Ein strikter Verhaltenskodex für den Umgang mit der Industrie unterbindet dort neuerdings nahezu alle direkten finanziellen Verbindungen zwischen Industrie und Ärzteschaft bzw. akademischen Zentren. Eine Ausnahme bilden dort Pool-Lösungen für finanzielle Zuwendungen der Pharmaindustrie, aus denen dann eine unbeeinflusste Förderung der Fortbildung und Forschung möglich ist.

Offensichtlich werden diese ethischen Standards in letzter Zeit auch deshalb entwickelt, um staatlichen Eingriffen zuvor zu kommen (Studdert et al 2004).

Das Beste wären wohl völlig unabhängige öffentlich finanzierte Forschungsinstitute, die rechtzeitig gute Langzeitstudien durchführen. Zuwendungen irgendwelcher Art müssten darin bei sonst guter Bezahlung vollständig ausgeschlossen werden.

Zur Finanzierung könnte z.B. auch eine besondere Steuer auf „Blockbuster“-Medikamente erhoben werden (Rosenheck 200)

Wir hätten dann wohl eine Forschung, die sich stärker an den wirklichen Gesundheitsbedürfnissen der Menschen orientieren würde und weniger Scheininnovationen, die niemanden wirklich dienen, jedoch hohe Kosten in der Forschung, vor allem aber im Marketing verursachen. Die WHO hat erst kürzlich eine globale Strategie verabschiedet, mit der sie dieser Fehlentwicklung durch alternative Forschungsanreize und Forschungsorganisation für die Bereitstellung essentieller Arzneimittel in den Entwicklungsländern begegnen will (WHO 2008).

Neue Lösungen sind nicht teurer. Das Geld muss nur anders verteilt werden. Es sind insgesamt finanzielle Mittel, die weitgehend durch die Versicherten aufgebracht werden. Vor allem müssen auch Betroffene und Angehörigen müssen m. E. in der Forschung eine kritische Kontrollfunktion erhalten.

Konsequenzen

Für eine Neuroleptika-spezifische Mortalität gibt es genügend Belege. Ihr Anteil an der Frühsterblichkeit von Menschen mit schweren psychischen Störungen ist gegenwärtig nicht eindeutig quantifizierbar. Das ist auch nicht erforderlich, um therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Ich bewerte die Datenlage so, dass **jetzt** Handlungsbedarf besteht – insbesondere unter dem ärztlichen Motiv des **„Vor allem schade nicht !“**. Dass weitere Forschung erfolgen muss, ist davon unabhängig.

Deshalb bedaure ich, dass in der Stellungnahme trotz Anerkenntnis der Problematik keine eigenen Lösungsvorschläge formuliert werden. Die Autoren scheinen der Auffassung zu sein, dass die Behandlungswirklichkeit in Deutschland der Problematik auch aus ethisch ärztlicher Sicht in ausreichender Weise gerecht wird.

Ich denke, es bedarf weiteren Diskurses. Deshalb habe ich hier weitere Befunde und Einschätzungen zusammengetragen.

Literatur:

Abramson J (2004): Overdosed America. The broken promise of American Medicine. NY (Harper Collins)

Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Hetrick S, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, Vázquez-Barquero JL.(2008): Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. CNS Drugs. 2008;22(7):547-62.

American Diabetes Association (2004). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. Suppl 1:S5-S10.

Arranz B, Rosel P, Ramírez N, Dueñas R, Fernández P, Sanchez JM, Navarro MA, San L.(2004): Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. J Clin Psychiatry. 65(10):1335-42.

Arzneitelegramm (2008): 39(6): 69-70

Bleuler M.(1976):An approach to a survey of research results on schizophrenia. Schizophr Bull. 2(3):356-7.

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.

Bola, J.R. (2006). Medication-free research in early episode schizophrenia: evidence of long-term harm? *Schizophrenia Bulletin*, 32, 288-96.

Bola JR, Mosher LR.(2003): Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria project. In: *J Nerv Ment Dis.* 191(4), S. 219-229

Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, Blumenthal D, Chimonas SC, Cohen JJ, Goldman J, Kassirer JP, Kimball H, Naughton J, Smelser N.(2006): Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA.* 295(4):429-33.

Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L.(2003): A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol.* 56(2):164-70.

Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG.(2004): Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 291(20):2457-65.

Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS.(2002): Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 287(5):612-7.

Ciampi, L., Kupper, Z., Aebi, E. et al.. (1993): Das Pilot-Projekt „Soteria Bern“ zur Behandlung akut Schizophrener. II. Ergebnisse einer vergleichenden prospektiven Verlaufsstudie über 2 Jahre. *Nervenarzt* 64: 440-450

Cooper WO, Arbogast PG, Ding H, Hickson GB, Fuchs DC, Ray WA.(2006): Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr.* 6(2):79-83.

Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P.(2006): Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 67(4):575-83.

Correll CU, Schenk EM.(2008): Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry.* 21(2):151-6.

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.

Davidoff, F., DeAngelis, C. D., Drazen, J. M., Nicholls, M. G., Hoey, J., Hojgaard, L., et al. International committee of medical journal editors (2001): Sponsorship, authorship and accountability. *Journal of the American Medical Association* 286: 1232–1234.

de Haan L, Booij J, Lavalaye J, Linszen D.(2006): Occupancy of dopamine D2 receptors by anti-psychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 183(4):500-5.

Drazen JM, Curfman GD.(2002): Financial associations of authors. N Engl J Med. 346(24):1901-2.

Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA. (2000) Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. JAMA 283:506 - 11.

Finzen, A.(2007): Behindert Sponsoring den Erkenntnisprozess in der Medizin? Psychiatrische Praxis 34: 162-164

Fraguas D, Merchán-Naranjo J, Laita P, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A, Cifuentes A, Giráldez M, Arango C.(2008): Metabolic and Hormonal Side Effects in Children and Adolescents Treated With Second-Generation Antipsychotics. J Clin Psychiatry. Jun 3:e1-e10.

Gaebel W, et al German Study Group on First-Episode Schizophrenia (2007): Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 68(11):1763-74.

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.

Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA.(2003): Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. J Clin Psychiatry. 63(10):920-30.

Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann N, Gurwitz JH, Rochon PA.(2007): Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med. 146(11):775-86.

Gottdiener, W., & Haslam, N. (2002). Efficacy of individual psychotherapy for schizophrenia: A meta-analysis. Ethical Human Sciences and Services, 4, 660-687 dt. in Müller T & Matajek N (2007): Empirische Forschung in der Psychotherapie V&R Göttingen

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.

Harrison G, Hopper K, Craig T et al(2001): Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. Br J Psychiatry. 178:506-17.

Haddad PM, Anderson IM.(2002): Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs. 62:1649-1671.

Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE (2005) Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Am Heart J 150:1115-1121

Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al.(2002): Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. BMJ. 325:1070.

Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S.(2006) Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Am J Psychiatry. 163(2):185-94.

Hodges, B. (1995): Interactions with the pharmaceutical industry: experiences and attitudes of psychiatry residents, interns, and clerks. *Canadian Medical Association Journal*. 153: 553-559.

House of Commons Health Committee(2005): The influence of the pharmaceutical industry - Fourth Report of Session 2004-05
<http://www.lindalliance.org/pdfs/HofCHealthCommittee.pdf>

Hughenoltz GW, Heerdink ER, Stolker JJ, Meijer WE, Egberts AC, Nolen WA.(2006): Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia: comparison with officially recommended doses. *J Clin Psychiatry*. 67(6):897-903.

Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto JI, Campbell C.(2004): Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. (4):CD000524.

Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW.(2006) Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 63(10):1079-87.

Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S.(1996): Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilisers. *BMJ*. 312(7023):79-82.

Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. (2006): Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*. 188(2), S. 122-127.
<http://bjp.rcpsych.org/cgi/reprint/188/2/122>

Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA.(2001) Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: an analysis of the food and drug administration database. *Am J Psychiatry*. 158(9):1449-54.

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT.(2008): Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 5(2):e45.

Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Charles Schulz S.(2008) Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 34(1):60-71.

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

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O.(2003): Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 326(7400):1167-70.

Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W.(2003): New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 361(9369):1581-9.

Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TR, Murray RM, Kerwin R, Taylor D, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Dunn G.(2006): Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess.* 10(17): 1-165.

Matthews SM, Roper MT, Mosher LR, et al (1979). A nonneuroleptic treatment for schizophrenia: analysis of the twoyear postdischarge risk of relapse. *Schizophr Bull.* 5: 322–333.

McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA.(2005): Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.* 80(1):19-32.

Moncrieff J.(2008): Steht die Psychiatrie zum Verkauf an? *Sozialpsychiatrische Informationen* 2: 8-18

Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. (2007): Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration 1998-2005. *Arch Intern Med.* 167(16):1752-9.

Mosher LR, Vallone R, Menn A (1995):. The treatment of acute psychosis without neuroleptics: six week psychopathology outcome data from the Soteria project. *Int J Soc Psychiatry.* 41:157–173.

Mosher LR, Menn AZ.(1978): Community residential treatment for schizophrenia: two-year follow-up. *Hosp Community Psychiatry.* 29:715–723.

Newcomer JW.(2005): Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 19 Suppl 1:1-93.

Newcomer JW, Haupt DW.(2006): The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry.* 51(8):480-91.

Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB.(2007): Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry.* 64(2):242-9.
<http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/64/2/242>

Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W.(2006): Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD000088.

Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry.* 58:1161-1167.

Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry.* 180:515- 522.

Robinson DS (2006) Insulin Secretion and Psychotropic Drugs. *Primary Psychiatry.* 13(12):26-27

Rochon PA, Normand SL, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo M, Sykora K, Lipscombe L, Bell CM, Gurwitz JH.(2008): Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med.* 168(10):1090-6.

Rosenheck, R. A.(2005): The growth of psychopharmacology in the 1990s: Evidence-based practice or irrational exuberance. *International Journal of Law and Psychiatry* 28: 467–483

Rosenheck RA, Leslie DL, Busch S, Rofman ES, Sernyak M.(2008): Rethinking antipsychotic formulary policy. *Schizophr Bull.* 34(2):375-80.

Rosenheck, R. A., Perlick, D., Bingham, S., Liu-Mares, Collins, J., Warren, S., et al. for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. (2003). Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Journal of the American Medical Association*, 290, 2693–2702.

Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S.(2003) New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD004410.

Ryan MC, Collins P, Thakore JH.(2003): Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 160(2):284-9.

Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH.(2004): The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Life Sci.* 74(16):1999-2008.

Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen - Gutachten 2005 "Koordination und Qualität im Gesundheitswesen"
<http://www.svr-gesundheit.de/Informationen/PM30.Mai22005.pdf>

Saugstad LF, Odegård O.(1979): Mortality in psychiatric hospitals in Norway 1950-1974. *Acta Psychiatr Scand.* 59(4):431-47.

Saha S, Chant D, McGrath J (2007) A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 64:1123-1131

Scheen AJ, De Hert MA. (2007): Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab.* 33(3):169-75.

Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS.(2007): Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ.* 176(5):627-32.

Schneider LS, Dagerman KS, Insel P.(2005) Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA.* 294(15):1934-43.

Schönhöfer, P. (2006): „ Innovationsdefizite der Pharmaindustrie und die Folgen“, Vortrag auf dem IPPNW-Kongress „Medizin und Gewissen“, Nürnberg, 20.-22.10.2006

Schooler NR.(1994): Deficit symptoms in schizophrenia: negative symptoms versus neuroleptic-induced deficits. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 380:21-6.

- Sharfstein S. S.(2005): Big Pharma and American Psychiatry: The Good, the Bad and the Ugly, in: *Psychiatric News*, 19. August, p. 3
- Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH.(2007) Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med.* 24(5):481-5.
- Staller, J.A. (2007): "Psychopharmacologic treatment of aggressive preschoolers: a chart review." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 31(1):131-5.
- Steinert, T.(2008): Neuroleptika der 2. Generation nach CATIE – ein Glaubenskrieg? *Sozial-psychiatrische Informationen* 2: 21-24
- Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH. (2004): Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch. Intern. Med.* 164(12):1293-7.
- Studdert, D. M., Mello, M. M., & Brennan, T. A. (2004). Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry—self regulation in the shadow of federal prosecution. *New England Journal of Medicine* 351(18): 1891–1900.
- Thornley B, Adams CE, Awad G.(2000): Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.*(2):CD000284.
- Torrey EF (2002) The going rate on shrinks. *The American Prospect*, volume 13, issue 13, 2002. www.prospect.org.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R.(2008): Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 358(3):252-60
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA.(2005): Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med.* 353(22):2335-41.
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA.(2005): Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med.* 353(22):2335-41.
- Wazana, A. (2000): Physicians and the pharmaceutical industry: Is a gift ever just a gift? *Journal American Medical Association*, 283(3), 373–380.
- WHO (2008): Global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property. Resolution WHA 61.21. Element 1.3
- Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ.(2003): Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol.* 23(1):58-77.
- Zarate CA Jr, Patel J.(2001): Sudden cardiac death and antipsychotic drugs: do we know enough? *Arch Gen Psychiatry.* 58(12):1168-71.