

**Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Biologische Psychiatrie“ der
Bundesdirektorenkonferenz
zur Arbeit „Mortalität durch Neuroleptika“ von V. Aderhold**
(Soziale Psychiatrie 4/2007, S. 5-10)

Gerd Laux, Wasserburg

Wilfried Günther, Bamberg

Ulrich Frommberger, Offenburg

Michael Deuschle, Mannheim

Thomas Messer, Augsburg

Max Schmauß, Augsburg

Heinrich Schulze-Mönking, Telgte

Reinhard Steinberg, Klingenmünster

Karl-Ludwig Täschner, Stuttgart

Hans-Peter Volz, Werneck

Korrespondierender Autor: Prof. Dr.Dr.med. Wilfried Günther, Chefarzt der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Klinikum am Michelsberg, D-96049 Bamberg, Tel. 0951-503 21000, Fax 503-1009, e-mail wilfried.guenther@sozialstiftung-bamberg.de

Die o.g. Arbeit von Herrn Aderhold befasst sich mit einem sowohl klinisch als auch gesundheitsökonomisch außerordentlich wichtigen, zugleich methodologisch hochgradig komplexen Thema. Die Arbeit zeichnet sich jedoch durch einige Probleme aus. Bei durchaus berechtigter Kritik am gegenwärtigen Stand des Wissens finden sich im Artikel auch verallgemeinernde und ideologische Passagen. So sieht er viele Fragestellungen der Schizophrenieforschung als „reduktionistisch“ und als „Ergebnis der Einflussnahme des pharmaindustriellen Komplexes“ an. Eine „Verharmlosung des Nebenwirkungsspektrums der Atypika“ sei die Folge.

Aus unserer Sicht ist jedoch das Gegenteil der Fall: in der wissenschaftlichen psychiatrischen Literatur findet sich eine Vielzahl von Publikationen auch in sehr renommierten Zeitschriften zu Nebenwirkungsrisiken, die Herr Aderhold teilweise eingehend zitiert. Für keine Medikamentengruppe innerhalb der Medizin existieren so intensive Aufklärungsmaßnahmen und Drug-Surveillance/Meldesysteme (AMSP, AMÜP/AGATE) wie für Psychopharmaka, insbesondere Neuroleptika/Antipsychotika.

Im Folgenden kann und soll nur exemplarisch anhand wissenschaftlicher Literaturbelege auf einige Kernpunkte und –probleme eingegangen werden.

Ganz **allgemein** scheint uns folgendes wichtig:

Eine pauschale Betrachtungsweise wird der Thematik auf keinen Fall gerecht – weder **die** Schizophrenie noch **die** Neuroleptika oder **Atypika** sind homogene Entitäten. Bei ersterem handelt es sich um ein breites Spektrum psychotischer Störungen mit verlaufs- und prognoserelevanten diversen Subtypen; bei letzterem stellen weder „Neuroleptika“ noch „Atypika“ homogene Medikamentengruppe dar, sie differieren sowohl in ihrem Wirkansatz, ihrer Struktur und auch gerade im Nebenwirkungsspektrum erheblich.

Richtig ist, daß die bislang verfügbaren atypischen Antipsychotika die gesetzten Erwartungen nicht erfüllen konnten und hinsichtlich der Behandlungseffektstärken Vorteile gegenüber konventionellen Neuroleptika (nur) im Bereich von etwa 8 % liegen (Leucht et al. 2003). Dies bedeutet aber immerhin, dass für jeweils 12 behandelte Patienten einer von der höheren Behandlungseffektstärke der Atypika zusätzlich profitiert, was klinisch durchaus relevant ist – auch im Vergleich zu Behndlungsverbesserungen in der somatischen Medizin.

Es ist aus methodologischer Sicht jedoch problematisch, naturalistische Effectiveness-Studien wie CATIE mit den Ergebnissen kontrollierter Wirksamkeitsstudien zu vergleichen. Staatliche Zulassungsbehörden berücksichtigen deshalb nur randomisierte klinische Studien (Möller et al. 2007). Zu konstatierendes Fazit vieler Studien ist, daß insgesamt auch unter modernen Substanzen eine hohe Non-Compliance/Abbruchrate besteht.

Herr Aderhold sieht die erhöhte Mortalität der Schizophrenen kausal als Folge der Neuroleptikatherapie, insbesondere der neueren Antipsychotika. Die erhöhte Mortalität ist aber eine seit langem bekannte Tatsache.

Bereits in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1991 stellte Walz dazu 21 Untersuchungen zusammen. Es zeigte sich, daß die Mortalität schon in der Ära vor Einführung der Neuroleptika, d.h. den Jahren 1925 bis 1929 basierend auf knapp 3.700 schizophrenen Patienten gegenüber der Gesamtbevölkerung ca. fünffach erhöht war.

Skandinavische Studien aus den Jahren 1924 bis 1936 mit Fallzahlen über 30.000 zeigten ein drei- bis fünffach erhöhtes Suizidrisiko schizophrener Patienten.

Aus der Zeit nach 1957 jedoch beträgt das das berichtete gesamte Mortalitätsrisiko in insgesamt 12 Studien das 1,5- bis höchstens dreifache gegenüber der Gesamtbevölkerung.

Es zeigte sich somit eine **Verminderung der erhöhten Mortalität** der Schizophrenie gegenüber der Normalbevölkerung in der Zeit nach 1957 mit Einführung der Neuroleptikatherapie.

Eine neue Studie von Khan et al. (2007), basierend auf der FDA-Datenbank von 1982 bis 2002, kommt zu dem Ergebnis, daß die Mortalitätsrate für Placebobehandlung signifikant höher war als für typische oder atypische Antipsychotika-Behandlung.

Verschiedene Autoren gehen auf die Übersterblichkeit Schizophrener ein und konvergieren dahingehend, daß ungesunder Lebensstil, exzessives Rauchen, Alkohol- und Drogenabusus sowie fehlende medizinische Compliance als Hauptursachen anzusehen sind (Brown et al. 2000, Joukamaa et al. 2006, Osborn et al. 2007). Eine jüngste Übersichtsarbeit von Robinson (2008) konstatiert, daß cardio-vasculäre und metabolische Erkrankungen bei Schizophrenen zwei- bis dreimal häufiger sind als in der Durchschnittsbevölkerung und deshalb „natürliche Ursachen“ für die erhöhte Mortalität verantwortlich sein dürften.

Zu den einzelnen Risikofaktoren ist folgendes festzustellen: Die erhöhte Rate plötzlichen Herztodes ist für bestimmte Neuroleptika unbestritten, nämlich Thioridazin (QTc-Verlängerung u.a.), Phenothiazine und Thioxanthene (Reizleitungsstörungen) wie in den erwähnten Studien (u.a. Joukamaa et al. 2006). In letzterer Studie bezieht sich die Sterblichkeit der 17-Jahres-Katamnese übrigens auf die initiale Medikation. Es ist zu bezweifeln, ob die Polypharmazie über diesen Zeitraum praktiziert wurde (siehe hohe Non-Compliance). Die Übersterblichkeit an plötzlichem Herztod könnte somit nur für die genannten typischen konventionellen Neuroleptika konstatiert werden, wobei es offen bleibt, welche Stoffe die Patienten sonst noch in den darauffolgenden 17 Jahren eingenommen haben. Außerdem gibt es keine Untersuchungen darüber, ob in der Vor-Neuroleptikaära eine erhöhte Rate an plötzlichem Herztod bei Schizophrenen Kranken bestand.

Das Risiko schizophrener Patienten ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, steht seit Jahren im Zentrum der wissenschaftlichen Literatur. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Inzidenz des metabolischen Syndroms incl. des Diabetes mellitus (wohl bedingt durch die moderne Lebens- und Ernährungsweise) seit Jahren ansteigt. Der komplexe Sachverhalt kann sicherlich nicht vereinfachend monokausal alleine der antipsychotischen Medikation zugeschrieben werden. Diabetes ist bei Schizophrenen behandlungsunabhängig wohl infolge genetischer Faktoren und Elementen der Lebensführung erhöht. Korrelationen sind nicht mit Ursachen zu verwechseln. Auch ist die Einnahme anderer Medikamente bis hin zu Drogen zu berücksichtigen. Atypische Antipsychotika unterscheiden sich erheblich bezüglich metabolischer Nebenwirkungen: Olanzapin und Clozapin sind eindeutig mit

Gewichtszunahme, Dyslipidämie und Hyperglykämie assoziiert, zum Beispiel Aripiprazol, Ziprasidon und Amisulprid sind weitgehend stoffwechselneutral (Scheen u. De Hert 2007, Brown et al. 2000). Eine österreichische Dissertation fand jüngst keinen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens eines metabolischen Syndroms und der Einnahme von atypischen Neuroleptika bei stationären Patienten (Hübl 2008).

Herr Aderhold zitiert eine Reihe von Studien zur Belegung einer erhöhten Mortalität durch Suizid seit Einführung der Neuroleptika und bettet diese Argumentation gleichzeitig ein in die vielfältigen Faktoren der Suizidalität bis hin zu „gesamtgesellschaftlichen Prozessen“ . Die seit langem bekannte erhöhte Suizidalität bei Schizophrenie wesentlich auf die antipsychotische Medikation zurückzuführen wird dieser komplexen Erkrankung nicht gerecht. Im Übrigen führen Baldessarini et al. (2003) aus, daß die Suizidrate seit Einführung der neuroleptischen Therapie unverändert geblieben sei und sich nach Einführung der Atypika reduziert hätte. Klinisch ist dies ohnehin evident.

Prinzipiell zuzustimmen ist der Feststellung, daß Hochdosierungen und inadäquate Kombinationsbehandlungen zu vermeiden sind. Hinsichtlich letzterem ist allerdings festzustellen, daß bei unzureichender Evidenz dem klinisch tätigen Psychiater nicht selten keine Alternative zu einer rationalen Polypharmazie bleibt (Messer und Schmauß 2006). Hochdosierungen unter atypischen Antipsychotika sind nicht etabliert, können jedoch im Einzelfall helfen. Die Medikation möglichst niedrig zu dosieren, um die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu reduzieren, ist gängige klinische Praxis. Die Dosis variiert jedoch individuell erheblich in Abhängigkeit von der Symptomatik der Patienten. Die von Herrn Aderhold propagierte Niedrigdosierung von konventionellen, typischen Neuroleptika kann aber auch hinsichtlich Nebenwirkungen nicht überzeugen. Eine neuere Cochrane-Datenanalyse zeigte, daß auch unter niedrigdosiertem Haloperidol vergleichsweise mehr Nebenwirkungen (insbesondere EPMS) als unter Atypika auftreten (Rummel et al. 2007). Letzterer Punkt geht überraschenderweise in der Diskussion fast unter: Der Hauptvorteil neuerer atypischer Antipsychotika besteht in der weitgehenden Reduktion sozial diskriminierender, stigmatisierender extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen! Es überrascht somit nicht, daß in Patientenbefragungen fast unisono aufgrund der besseren subjektiven Lebensqualität atypische Antipsychotika präferiert werden (Naber et al. 2000).

Ein weiterer, genereller Faktor sollte berücksichtigt werden: eine psychische Erkrankung wie die Schizophrenie stellt einen erheblichen Stressor an sich dar. Die Neurobiologie psychischer

Erkrankungen erkennt zunehmend die komplexen Zusammenhänge von psychosozialen Stress, psychischer Erkrankung, biologischen Konsequenzen und Interaktionen des Metabolismus (z.B. Glucosemetabolismus) sowie der Neurotransmission (McEwen 2008). Eine Reduktion auf einen Faktor wie der Medikation wird der Komplexität menschlicher Verhaltensweisen und Biologie nicht gerecht.

Insgesamt ist somit festzuhalten, daß die Mortalität schizophrener Patienten u.a. infolge plötzlichem Herztod, metabolischem Syndrom, Diabetes und KHK erhöht ist. Dies monokausal auf die antipsychotische Medikation zurückzuführen ist eine Überinterpretation. Richtig ist vielmehr, daß schizophrene Patienten eine Risikopopulation darstellen (Morbus immanent, insbesondere Suizidrisiko; ungünstiges Gesundheitsverhalten, schlechtere allgemeinärztliche Betreuung). Bestimmte Antipsychotika wie Thioridazin und Olanzapin sind allerdings mit einem Risiko der genannten Störungen assoziiert. Konsequenz muß neben psychoedukativen Maßnahmen, Verbesserung der allgemeinmedizinischen Betreuung, Raucherentwöhnung vor allem eine differenzierte Pharmakotherapie sein. Eine pauschalierte globale Risikozuschreibung ist inadäquat.

Auch die meisten Autoren halten sich bezüglich einer Wertung des Zusammenhanges zwischen Antipsychotikagabe und Mortalität zurück und verweisen auf die noch ungeklärte Datenlage. Die wissenschaftliche Datenlage ist – wie so häufig - teilweise widersprüchlich, lückenhaft und voller methodischer Probleme. Aus dem Erkennen wichtiger Probleme und einem intensiven Literaturstudium sollte nicht ein komplexer Sachverhalt unzulässig vereinfacht werden bis hin zur Infragestellung des Einsatzes von Neuroleptika überhaupt. Die Folgen nicht ausreichend oder unbehandelter Psychosen sind vielfältig beschrieben. Für Patienten kann daraus eine erhebliche Gefährdung erwachsen.

Die Empfehlung einer maximalen Zurückhaltung bei der Anwendung von Neuroleptika ist unwissenschaftlich. Es mutet merkwürdig an, daß einerseits eine akribisch evidenz-basierte Datenanalyse erfolgt, andererseits ein psychosoziales Behandlungsmodell propagiert wird, für das keinerlei evidenz-basierte, evaluierte Datenlage existiert.

Literatur

- Baldessarini R et al. (2003) Reducing the risk for suicide in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry* 64:1122-1129
- Brown S et al. Causes of excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 212-217
- Enger C et al. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 19-27
- Hübl T Epidemiologie des metabolischen Syndroms bei stationär aufgenommenen und psychopharmakologisch behandelten Patienten. Dissertation Medizinische Universität Wien 2008
- Joukamaa M et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 122-127
- Khan A et al. Mortality risk in patients with schizophrenia participating in premarketing atypical antipsychotic clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1828-1833
- Leucht S et al. Relapse prevention in schizophrenia with new generation antipsychotics : a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1209-1222
- McEwen B (2008) Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol* 583:174-185
- Messer T, Schmauss M (Hrsg). Polypharmazie in der Behandlung psychischer Erkrankungen. Springer, Wien 2006
- Möller HJ Do effectiveness („real world“) studies on antipsychotics tell us the real truth? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: in press
- Naber D et al. Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten. Uni-med, Bremen 2000
- Osborn DPJ et al. 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* 2007; 64: 242-249
- Robinson DS Mortality risks and antipsychotics. *Primary Psychiatry* 2008; 15: 21-23
- Rummel C et al. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *The Cochrane Library*, 4, 2003
- Saha S, Chant D, McGrath J (2007) A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64:1123-1131
- Scheen AJ, de Hert MA Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diab Metab* 2007; 33: 169-175
- Suvisaari J et al. (2008) Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258:129-136
- Walz W Mortalität und Todesursachen bei psychiatrisch hospitalisierten schizophrenen Patienten. Inaugural-Diss Zürich 1991
- Waraich PS et al. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *The Cochrane Library*, 3, 2003