

Mortalität durch Neuroleptika

VON VOLKMAR ADERHOLD¹

Familien- bzw. Netzwerktherapie und partieller Psychotherapie aufgezeigt.

Die Auseinandersetzung geht nicht um ein Entweder-oder, sondern um die angemessene Anwendung von NL im Hinblick auf die je individuelle Situation in einem integrierten Behandlungskonzept unter Berücksichtigung der Risiken.

Mit der Vernachlässigung dieser Risiken sowie der Eindimensionalität des Krankheitsverständnisses und der Therapieausrichtung liegt bei uns vieles im Argen. *Nihil nocere* gilt als fundamentaler Grundsatz ärztlichen Handelns. Die klinische Praxis aber zeigt, dass bei der Anwendung von NL allzu oft aus Ohnmacht, Unbedachtheit, Unkenntnis, Desinformation, aus interessegeleiteter Fortbildung und fehlenden Alternativen dagegen verstoßen wird. Aderhold schlussfolgert, »dass in einer wissenschaftlich unabhängigen Psychiatrie ein solcher für viele Patienten fataler Skandal nicht passiert wäre«. Das geschieht in der Regel in »bester Absicht«. Die Geschichte der Psychiatrie ist voller Beispiele vormals als wirksam und wissenschaftlich angesehener Behandlungsverfahren wie Insulinkomatherapie und Lobotomie, die sich als nutzlos oder verhängnisvoll herausgestellt haben. Dies sollte uns zu denken geben, und wir sollten der einseitigen Information und den Heilsversprechen der Industrie, die die Wirkungen ihrer Präparate überhöht, die Risiken bagatellisiert und zum Teil vorsätzlich verschweigt, mit Skepsis begegnen.

Aderholds Beitrag verdient hohe Aufmerksamkeit. Seine Argumente sind nachvollziehbar und stützen sich auf seriöse Literatur. Sie werden vermutlich Kontroversen auslösen, da sie dominierende Auffassungen und übliche Praxis in der Psychiatrie infrage stellen. Auch wenn die »Wahrheit« viele Aspekte hat, so handelt es sich hierbei um einen besonders wichtigen, jedoch aus den geschilderten Gründen vernachlässigten, oft ausgeblendeten Teil der »Wahrheit«, der dringend stärker ins (fach-) öffentliche Bewusstsein gerückt werden muss. Natürlich spiegelt dieser Beitrag, wie jede andere Abhandlung auch, nur den »gegenwärtigen Stand des Irrtums« unseres Wissens und Verständnisses der psychiatrischen Komplexität sowie der möglichen Wege, mit dieser umzugehen« (Ciampi), wider. Jedoch schmälert diese Einschränkung, die für alle Wissenschaft gilt, in keiner Weise seine positive Bewertung. ■

Dr. med. Dieter Lehmkühl ist Psychiater und Psychotherapeut und leitete bis 2006 den Sozialpsychiatrischen Dienst in Berlin-Reinickendorf.

Die wissenschaftliche Psychiatrie hat in der Schizophrenieforschung der letzten fünfzehn Jahre ihre Ressourcen im Wesentlichen für Genetik, Bildgebung und Atypika eingesetzt. Die therapeutischen Innovationsbemühungen der letzten Jahre betrafen vor allem die Neuroleptika: Förderung der »Compliance« (z.B. durch Psychoedukation) und möglichst frühe Einnahme nach Ausbruch einer Psychose als Verkürzung der »DUP«² bzw. bereits vor der akuten Psychose als »Früherkennung«. Diese reduktionistischen Fragestellungen sind wesentlich auch Ergebnis der Einflussnahme des pharmaindustriellen Komplexes. Ausdruck der Pharmaabhängigkeit ist die Verharmlosung des Nebenwirkungsspektrums der Atypika und die völlig unwissenschaftliche Fehlattribuierung der Atypika als quasi heilsam und dem Insulin des Diabetikers analog. Diese Verharmlosung hat auch die fatale Off-Label-Anwendung der Atypika für nichtpsychotische Störungen – am schlimmsten bei Kindern – vorbereitet. Alle diese wissenschaftlichen und therapeutischen Bemühungen haben – obwohl große Geldsummen eingesetzt wurden (konservative Schätzung 150 Mrd. Euro) – zu enttäuschenden Ergebnissen geführt und keine wirkliche Verbesserung der Behandlung und des Verlaufs psychotischer Störungen bewirkt.

Keine besseren Behandlungseffekte durch Atypika

Mit großen Verheißungen und Erwartungen sind die Atypika in die Psychiatrie und den Markt der Psychopharmaka eingeführt worden.

Spätestens mit einer groß angelegten Studie – der so genannten CATIE-Studie (Lieberman et al. 2005a) – ist deutlich geworden, dass atypische Neuroleptika in der alltäglichen klinischen Anwendung keine besseren Behandlungseffekte als die klassischen typischen Neuroleptika erzielen und sich auch nur marginal besser, jedoch nicht nachhaltig (weniger als ein Jahr) auf kognitive Störungen auswirken (Keefe et al. 2006, 2007). Auch die Einnahmehereitschaft der Patienten ist diesen Substanzen gegenüber nicht oder nur geringfügig besser. Insgesamt liegen in der CATIE-Studie die Abbruchquoten über 18 Monate bei 75 Prozent, einzelne Atypika schneiden sogar noch schlechter ab als das Typikum Perphenazin/Decentan®. Die Mehrkos-

ten für das amerikanische Gesundheitssystem für Atypika betragen pro Jahr 10 Mrd. US-Dollar.

Bis heute jedoch hat eine weitgehend auf Neuroleptika fokussierte Schizophreniebehandlung nicht nachweisen können, dass sie den Verlauf der Störung im Vergleich zur vor-neuroleptischen Ära verbessert hätte (Hegarty et al. 1994). Eine aktuelle Studie ermittelt für 6 von 7 ausgewählten Bundesstaaten der USA für die Jahre 1997–2000 eine um 25–32 Jahre verkürzte Lebenserwartung von psychisch kranken Menschen, die durch das öffentliche Gesundheitswesen erfasst wurden. Nur Virginia bildete mit »lediglich« 14–16 Jahren eine Ausnahme (Colton et al. 2006).

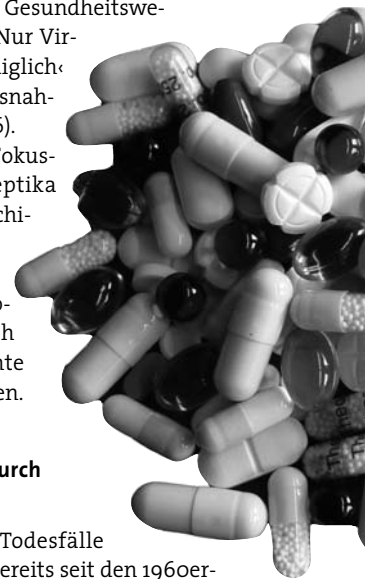
Die weitgehende Fokussierung auf Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Menschen wird besonders problematisch, weil sowohl Typika als auch Atypika eine erhöhte Mortalität verursachen.

Erhöhte Mortalität durch Neuroleptika

Obwohl plötzliche Todesfälle durch Neuroleptika bereits seit den 1960er-Jahren bekannt sind, wurden erst in den letzten Jahren mehrere systematische epidemiologische und kontrollierte Verlaufsstudien in hochrangigen Journals publiziert.

Eine prospektive finnische Studie (Joukamaa et al. 2006) selektierte 99 schizophrene Patienten älter als 30 Jahre im Rahmen einer nationalen Gesundheitsstudie und beobachtete sie über 17 Jahre (nur Anwendung von Typika). 39 starben in diesem Zeitraum. Nach Korrektur von kardiovaskulären Erkrankungen, Body-Mass-Index (BMI), Blutdruck, Cholesterin, HDL, Bewegung, Rauchen, Alkohol, unnatürlichem Tod und komorbiden somatischen Erkrankungen blieb eine um das 2,25-Fache (95% CI³ 1,46–4,30) erhöhte Gesamtmortalität, die sich mit der Anzahl der gleichzeitig eingesetzten Neuroleptika steigerte.

Die Mortalität war ohne neuroleptische Behandlung kaum erhöht. Alle Patienten waren jedoch über 30 Jahre alt (Ausschluss der Periode hohen Suizidrisikos nach der



Erstbehandlung), und es ist anzunehmen, dass die schizophrenen Patienten ohne Neuroleptika leichter gestört waren und umgekehrt die Patienten mit mehreren Neuroleptika schwerer. Die zusätzliche Todesrate ohne Neuroleptika ist daher eventuell zu niedrig. Der Anstieg der Mortalität um das relative Risiko⁴ von 2,5 mit jedem Neuroleptikum blieb auch nach Abgleich möglicher anderer Einflussfaktoren wie Risikoverhalten und kardiovaskulären Risikofaktoren hochsignifikant, auch wenn die Kombinationstherapie nur zeitweise erfolgte.

Frühere Studien haben diese Gesamtproblematik bereits belegt: Waddington et al. (1998): eine Verlaufsstudie an 88 Patienten über 10 Jahre mit steigender Mortalität bei zunehmender Anzahl der Neuroleptika, die jedoch nicht auf einen schweren Störungsgrad rückführbar waren; Bralet et al. (2000): eine 8-jährige Verlaufsstudie an 150 Patienten mit der Dosishöhe der Neuroleptika als bestem Prädiktor für Mortalität; Ray et al. (2001): eine retrospektive pharmakoepidemiologische Auswertung von 481744 Medicaid-Patienten vor Einführung der Atypika mit Korrelation zwischen neuroleptischer Dosishöhe und plötzlichem Herztod ($OR^5 = 2,39$); Montout et al. (2002): erste Verlaufsstudie mit Atypika über nur 4 Jahre, die bei Atypika eine Zunahme (OR von 2,06) für »andere Todesursachen« zeigt; Straus et al. (2004): Anstieg plötzlicher Herztode um mehr als das 3-Fache ($OR = 3,4$) bei neuroleptisch durch Allgemeinärzte behandelten Patienten, bei denen ohne Psychosen in gleicher Höhe, bei Patienten unter 64 Jahren sogar eine $OR = 5,5$.

Ursachen der erhöhten Mortalität

1. Wahrscheinlich sind unter anderem plötzliche Rhythmusstörungen, so genannten Torsades de Pointes (TdP), infolge Verlängerung der QT-Zeit⁶ (oberer Normwert 440 ms, TdP-Risiko ab 500 ms) für die erhöhte Mortalität verantwortlich (Witchel et al. 2003). Diese QT-Zeit verlängert sich
 - mit der Höhe der neuroleptischen Dosis (Bralet et al. 2000; Ray et al. 2001), aber auch schon mortalitätsfördernd bei niedrigen Dosierungen (Straus et al. 2004; Ray et al. 2001);
 - durch Kombinationsbehandlungen: Antidepressiva (trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, SSRI⁷, Venlafaxin, Lithium und weitere internistische Medikation (z.B.

Anzahl Neuroleptika	Relatives Mortalitätsrisiko nach Abgleich konfundierender Faktoren im Vergleich mit Allgemeinbevölkerung	Konfidenzintervall
0	1,29	(95% CI 0,53 – 3,11)
1	2,95	(95% CI 1,64 – 5,38)
2	3,21	(95% CI 1,93 – 5,95)
3	6,83	(95% CI 3,40 – 13,71)

Antibiotika, Antiarrhythmika, Antihistaminika, Vasodilatoren);
 – durch erniedrigtes Kalium, Magnesium, Kalzium;
 – durch kardiale Vorerkrankungen;
 – durch Bradykardie;
 – durch höheres Risiko bei Frauen;
 – durch höheres Alter;
 – durch Basis-QT-Zeit über 460 ms.
 Risikofaktoren sind
 – Synkopen in der Vorgeschichte,
 – Familienmitglieder mit langem QT-Intervall,
 – Angehörige mit plötzlichem Herztod.
 Es gibt auch plötzliche Todesfälle ohne verlängerte QT-Zeit. Sie ist kein sicherer Prädiktor.

Komedikation mit Anticholinergika scheint das Mortalitätsrisiko eher wieder zu senken (Waddington 1998).

Alle Typika (am stärksten Thioridazin/Melleril[®]) und Atypika können die QT-Zeit verlängern, am geringsten vermutlich Olanzapin und Quetiapin, die wiederum höhere metabolische Risiken haben.

Ist die erhöhte Mortalitätsrate zumeist auf den plötzlichen Herztod zurückzuführen?

Hierzu folgende Berechnung:

- Plötzliche Todesfälle in Normalbevölkerung: 0,7/1000 Individuen/Jahr (Glassman et al. 2001).
- Steigerungen durch 2er-Kombinationstherapien auf relatives Risiko von 5 (Joukamaa 2006).
- Risiko plötzlicher Todesfälle unter Kombinationstherapie mit 2 Neuroleptika: $0,7 \times 5 = 3,5/1000 = \text{ca. } 0,35/100/\text{Jahr} = 10/100$ in 30 Jahren.
- Abzüglich 2/100/30 J plötzliche Tode in Normalbevölkerung ergibt 8 Tote durch plötzlichen Herztod infolge auch nur zeitweiser Kombinationsbehandlung bei 100 Patienten (8%) in einem Zeitraum von 30 Jahren.

Weitere Todesursachen sind dabei nicht berücksichtigt. Es wird deutlich, dass plötzlicher Herztod nicht ausreicht, um die zusätzliche Mortalitätsrate zu erklären.

2. Weil die durch Neuroleptika bedingte

Mortalität nicht allein auf TdP zurückzuführen ist, greifen Studien, die allein Todesfälle durch plötzlichen Herztod erheben, zu kurz. Die finnische Studie ermittelte zum Beispiel bereits unter Typika eine mit der Anzahl der Neuroleptika korrelierende Abnahme des HDL. Aber auch Tode durch venöse Thrombosen mit pulmonalen Embolien⁸ (Thomassen et al. 2001) und Asthma (Joseph et al. 1996) sind auch neuroleptikainduziert. Clozapin hat ein zusätzliches Mortalitätsrisiko (Henderson et al. 2005) durch Verursachung von Kardiomyopathien und Myokarditis und metabolischen Störungen einschließlich Diabetes (Walker et al. 1997; Henderson et al. 2005).

3. In einer Untersuchung von 689 Patienten der CATIE-Studie wird bei 43% der Fälle (bei 54% der Frauen und 37% der Männer) ein metabolisches Syndrom (MS) unter Atypika diagnostiziert (McEvoy et al. 2005). Andere kleinere Untersuchungen bestätigen fast identische Raten, auch in der Altersgruppe unter 45 Jahren (Cohn et al. 2004). Im Vergleich mit der Normalbevölkerung ist damit die Prävalenz des MS etwa doppelt so hoch. Ebenfalls ist damit die Häufigkeit des MS in naturalistischen Studien deutlich höher als in den industrieabhängigen (McEvoy et al. 2005). Das Risiko für ein MS unter Atypika steigt bei Männern um mehr als das 2-Fache (OR 2,29) und bei Frauen um mehr als das 3-Fache (OR 3,18) (McEvoy et al. 2005). Bereits 1979 wurde eine norwegische Studie mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität seit Einführung der Neuroleptika (Typika) publiziert (Saugstad/Odegård 1979). Auch unter Typika haben Frauen ein signifikant erhöhtes Risiko für Übergewicht.

Symptome des metabolischen Syndroms sind abdominelle Gewichtszunahme (Kernmerkmal), Triglyceriderhöhung, HDL-Erniedrigung, Erhöhung des Nüchternblutzuckers, Diabetes, Hypertonus (Newcomer 2005). In ca. 25% tritt Diabetes durch Atypika auch ohne vorherige Gewichtszunahme durch direkte Wirkung auf den Insulinstoffwechsel auf. Die Prävalenz von Diabetes unter Atypika liegt bei 14%, 4-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Wesentliche *Ursachen des MS* sind Neuroleptika, aber auch falsche Ernährung und Bewegungsmangel. Vor Beginn einer Schizophrenie haben männliche Betroffene einen geringeren Body-Mass-Index als nicht Erkrankende (Weiser et al. 2004).

Folgen des metabolischen Syndroms:

Eine skandinavische Studie ermittelt bei Vorliegen eines MS in der Allgemeinbevölkerung ein 3-fach erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen und Schlaganfälle und eine mehr als 5-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität innerhalb von (im Mittel) 6,9 Jahren (Isomaa et al. 2001). Unter Atypika beginnt das MS zusätzlich in sehr viel früherem Alter.

In einer Verlaufsstudie über 13 Jahre (1981–1994) sind vaskuläre Erkrankungen mit 47% bereits die häufigste Todesursache unter Typika (Brown et al. 2000) und bereits zwischen 1976 und 1995 in Stockholm bei Männern mit Schizophreniediagnose um das 4,7-Fache und bei Frauen um das 2,7-Fache angestiegen (Ösby et al. 2000). Die metabolischen Veränderungen durch Atypika *verdoppeln nach heutiger Erkenntnis das 10-Jahres-Risiko für koronare Herzerkrankungen: Angina pectoris, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod* (Correll et al. 2006). Weitere Gefäßerkrankungen und Diabetes mit seinen noch häufigeren kardiovaskulären u.a. Komplikationen und vermehrte Altersdemenzen kommen natürlich hinzu. Die zu erwartende Einnahmedauer der Neuroleptika ist in den meisten Behandlungen sehr viel länger.

Triglyceriderhöhung und abdominelles Übergewicht sind die wesentlichen *Prädiktoren*.

Darüber hinaus gibt es eine weitere das Mortalitätsrisiko erhöhende *Interaktion* zwischen kardialen Erkrankungen und TdP durch Neuroleptika.

4. Mortalität durch Suizid: Die Gesamtmortalität durch Suizid liegt bei Menschen mit Schizophrenie-Diagnose zwischen 4% und 13%. Im Mittel geht man von 10% aus (Inskip et al. 1998; Meltzer 1998). Nach der ersten psychotischen Episode ist der Suizid die Haupttodesursache *und im ersten Jahr besonders häufig* (Mortensen et al. 1993). Die Dunkelziffer vor allem in Kliniken ist hoch (Finzen 1988). Eine nationale finnische Erhebung ermittelt eine 37-fach erhöhte – jedoch insgesamt mit 1,2% niedrige – Suizidrate bei schizophren diagnostizierten Patienten in den ersten 3,5 Jahren nach der ersten Episode, die Neuroleptika eigenmächtig abgesetzt haben (26 vs. 1 Suizid bei einer Gesamtkohorte von 2230 Ersterkrankten). 38% der Patienten setzten bereits innerhalb des ersten Monats nach der Entlassung die Neuroleptika ab (Tiihonen et al. 2006). Historisch ist die Suizidrate seit Einführung der Neuroleptika

bei einem Vergleich mit der kustodialen vor-neuroleptischen Psychiatrie in Wales (1875–1924) um das 20-Fache (Healy et al. 2006), in den USA seit 1950 um das 8-Fache gestiegen (Farberow et al. 1978). Auch eine norwegische Erhebung bestätigt einen Anstieg der Mortalität durch Suizid und Unfälle seit Einführung der Neuroleptika (Saugstad/Odegård 1979).

Ausgrenzung, Vereinsamung und Stigmatisierung begründet.

(4) Auch frühe Erkenntnis einer psychiatrischen Diagnose 6 Monate nach der ersten psychotischen Episode bedingt erhöhte Depressivität und zumindest signifikant mehr Suizidversuche (Crumlish et al. 2005).

(5) Selbstverständlich sind auch intrapsychische, biografische, sozialkontextuelle und



Die erhöhte Suizidrate seit Anwendung der Neuroleptika liegt wahrscheinlich

(1) in den veränderten Versorgungsstrukturen mit therapeutischer Diskontinuität und unangemessenen, nicht bedürfnisgerechten Therapieprozessen (Finzen 1988),

(2) in pharmakogenen Effekten durch und nach Neuroleptika, z.B. neuroleptikainduzierte Depressivität, Dysphorie und Akathisie (Lehmann 1996, 2002), »neuroleptisches Diskontinuitätssyndrom« mit Reboundeffekten (Gilbert et al. 1995; Tranter et al. 1998), Intensivierung von Psychosen nach Neuroleptikabehandlung (upregulation), sowie

(3) gesamtgesellschaftlichen Prozessen mit zum Beispiel beruflicher und sozialer

Krankheitsverarbeitungsaspekte von wesentlicher Bedeutung.

Vor allem ist aber davon auszugehen, dass das heute allgemein vorherrschende Behandlungsmodell mit Standardneuroleptisierung ohne wesentliche Mitentscheidung des Patienten in Verbindung mit struktureller und personeller Diskontinuität unverändert hohe Non-Compliance-Raten aufrechterhält. Den Patienten bleibt wenig Spielraum zu Behandlungsversuchen ohne Neuroleptika oder begleiteten Absetzversuchen, sodass Behandlungsabbrüche mit Anstieg der Suizide die Folge sind. Patienten Medikamente aufzuzwingen, die sie außerhalb der Kontrolle mit hoher Wahrscheinlichkeit wie-

der absetzen, birgt offensichtlich lebensgefährdende Risiken.

In finnischen Modellregionen mit selektiver Neuroleptikatherapie traten keine Suizide in der Gruppe der neuroleptikafrei behandelten Patienten auf.

»Compliance« bzw. Behandlungsabbruch ist kein »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) (Seikkula et al. 2006).

Auf diesem Hintergrund ist ebenfalls keinem Patienten anzuraten, eine einmal begonnene Neuroleptikamedikation ohne enge therapeutische Begleitung und abrupt abzusetzen. Zugleich sind Strukturen erforderlich, die die Kontinuität der Behandlung sichern und Freiheitsgrade zu selektiver Neuroleptikatherapie eröffnen.

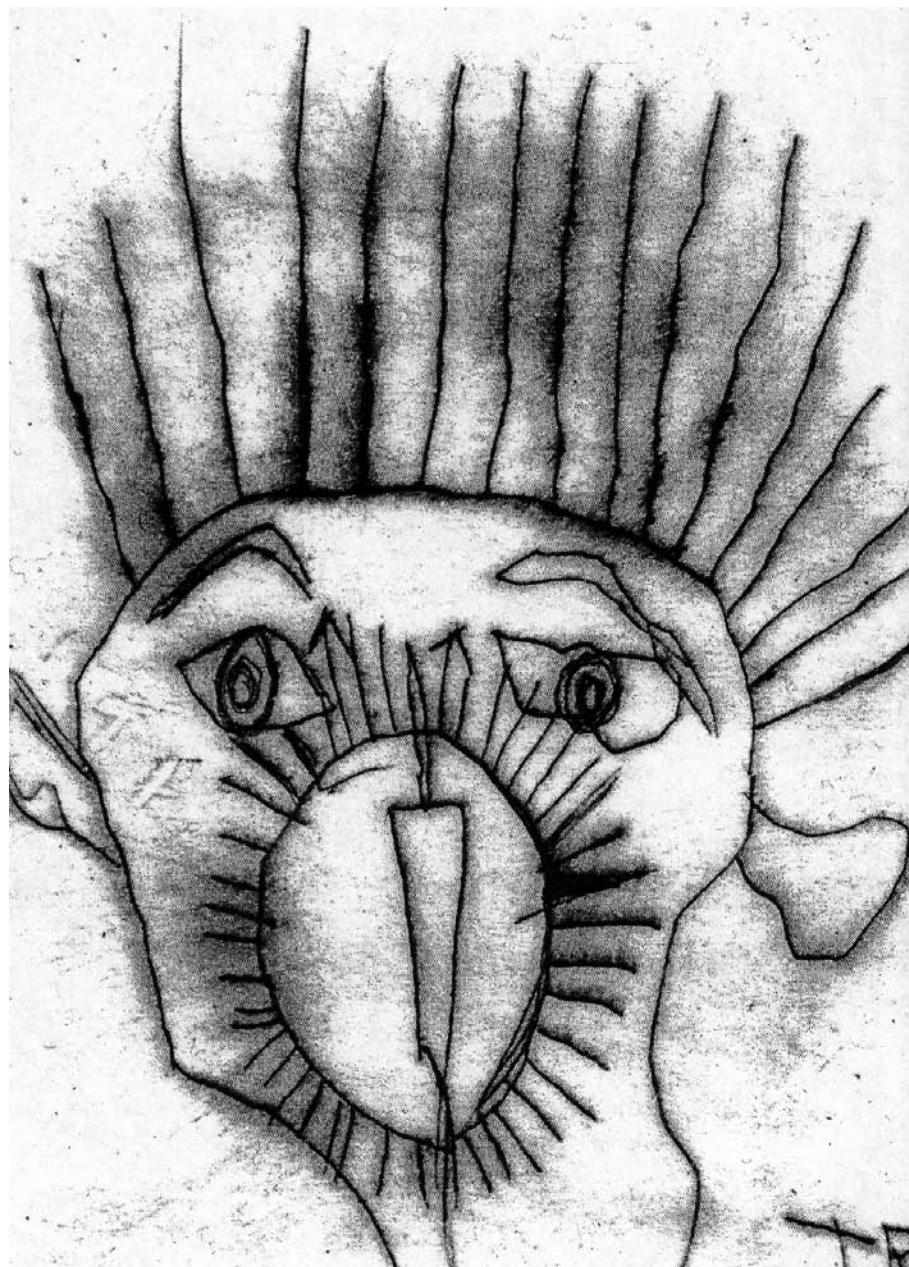
Clozapin hat statistisch einen deutlich suizidmindernden Effekt (substanbedingt und/oder aufgrund der höheren Frequenz therapeutischer Kontakte infolge der Kontrollauflagen), der jedoch langfristig durch die erhöhte Mortalität infolge induzierter somatischer Erkrankungen wieder kompensiert wird (Henderson et al. 2005).

Aktuelle Gefahren und Risiken

Eine Erhebung in britischen Krankenhäusern (Harrington 2002) ermittelte bei 20% der Patienten überhöhte Dosierungen meist ohne erkennbare Indikation, Aufklärung des Patienten oder EKG. 36% der Patienten erhielten Kombinationen von Neuroleptika, ohne in einer Medikamentenumstellung zu sein.

Die Unterschiede zwischen einzelnen Versorgungsinstitutionen waren groß; zwischen 0 und 50% der jeweiligen Patienten wurden mit Hochdosierungen und/oder Kombinationstherapien behandelt.

Die Überbewertung der Pharmakotherapie, neurobiologisch falsche Konstrukte, unzureichende therapeutische Angebote und therapeutische Hilflosigkeit führen tendenziell zu einem Anstieg der Neuroleptikadosierungen und vermehrten neuroleptischen Kombinationstherapien. Unter Zeit- und Kostendruck und bei verzögertem Ansprechen auf Monotherapie werden in der Versorgungspraxis Kombinationstherapien angewendet, die durch keine methodisch akzeptable Studie abgesichert sind und vermutlich auch in Deutschland von ähnlichem Ausmaß wie in Großbritannien sind. Klinisches



Thomas Riesner, 2002

Kriterium sind oft kurzfristige marginale Effekte ohne Reflexion des langfristigen Schadenspotenzials.

Ich sehe darin eine Analogie zur ebenfalls vollständig irrationalen und iatrogen schädigenden Hochdosistherapie ab Ende der 70er-Jahre des letzten Jahrhunderts, die erst mit der Einführung der Atypika ihr Ende fand. Die selbstkorrektiven Potenziale der Psychiatrie sind offensichtlich sehr gering. Solche Irrationalismen halten sich in der Psychiatrie lange und hartnäckig, auch wenn bekannt ist, dass Patienten dadurch geschädigt werden. Von Spätdyskinesien war zum Beispiel lange bekannt, dass sie auch dosisabhängig entstehen.

Es liegt keine Studie vor, die die Überlegenheit von Hochdosistherapien nachweist. Zu Kombinationstherapien existiert nur eine randomisierte Studie zu Clozapin und Sulpirid an 14 Patienten über 10 Wochen mit signifikanter, aber mäßiger Besserung (Shiloh et al. 1997). Allein in einer Kombinationstherapie mit Clozapin bei Behandlungsresistenz

scheint unter Risikoabwägung ein gewisses Rational zu liegen.

Konsequenzen

Angesichts der durch Atypika nur verlagerten Nebenwirkungen, des nicht nachgewiesenen besseren Krankheitsverlaufs durch Neuroleptika und einer durch sie deutlich erhöhten Mortalität kann nur eine *maximale Zurückhaltung bei der Anwendung von Neuroleptika* die Antwort sein. Die Mortalitätsproblematik wird innerhalb der Psychiatrie zu wenig diskutiert und nicht mit konkreten Maßnahmen beantwortet.

1. Bewusstsein und Behutsamkeit

Mit der Vergabe von Medikamenten und langfristig schwerwiegenden Nebenwirkungen werden also Entscheidungen von potenziell großer Tragweite getroffen. Daher ist es zunächst notwendig, ein Wissen und Bewusstsein dieser Toxizität zu schaffen. Fatal wirkt diesbezüglich die propagandaartige

Verharmlosung und Fehlattribuierung der Atypika mit Verbesserungen der Integration und Plastizität neuronaler Netzwerke. Ein Nachweis dieser Fehlinformation würde hier zu weit gehen. Neuroleptika sind vor allem D2-Rezeptoren blockierende Substanzen, die nicht kurativ, sondern suppressiv wirken. Und diese Dauersuppression hat grundsätzlich auch neuronal schädigende Effekte, wie z.B. eine Reduktion der grauen Substanz, vor allem frontal (Cahn et al. 2002; Dazzan et al. 2005; Gur et al. 1998; Lieberman et al. 2005; Madsen et al. 1998, 1999), mit negativen Auswirkungen auf die neuropsychologischen Leistungen (Lieberman et al. 2005). Deshalb müssen sie – wenn überhaupt – behutsam und *individuell mit möglichst niedriger Dosierung* eingesetzt werden. Nicht schnelle Wirkeffekte, die oft auch durch anderweitige Behandlungsformen (z.T. in Verbindung mit minimaler Dosierung) erreicht werden können, dürfen die Behandlungsstrategie bestimmen, sondern die langfristige und subjektiv hilfreiche Wirkung ist zentrales Kriterium. Es gibt keine neuroleptische »Kur«.

2. Minimierung von Kombinationsbehandlungen und Hochdosierungen

Hochdosierung oder Kombinationstherapie scheint ganz in das Belieben des Verordners gestellt zu sein, auch wenn er im Klagefalle vermutlich der Beweislastumkehr, d.h. dem Nachweis, dass er seinem Patienten nicht geschadet hat, unterliegt.

Grundsätzlich sind die vom Hersteller und in der Roten Liste® angegebenen Dosierungen Richtwerte, die der Hersteller empfiehlt. Der Arzt darf im Rahmen der Therapiefreiheit davon abweichen, muss aber die Patienten über die Abweichung, also die überhöhte Dosierung, aufklären. Im Schadensfalle haftet der Arzt und nicht der Hersteller. Der Arzt muss belegen, dass die Abweichung therapeutisch gerechtfertigt und vertretbar war (Beweislastumkehr).

Zu den in Mode kommenden Kombinationstherapien gibt es so gut wie keine – erst recht keine langfristigen – wissenschaftlichen Studien. Werden sie trotzdem angewendet, so bewegt sich der verordnende Arzt ebenfalls in einer erheblichen Grauzone, die bei Schädigungen und erfolgreicher Klage zur Haftung des Arztes führen dürfte.

Was lässt sich gegen diese »Polypharmakologie« tun?

Ist eine Erfassung, z.B. mithilfe eines Fragebogens⁹, sinnvoll? Sie hätte vor allem einen mahnenden Charakter. Würde auch der Name des verordnenden Arztes erfasst, wäre der Druck nachhaltiger und es würden damit auch mögliche juristische Konsequenzen angedeutet.

Die Leitlinien des britischen *National In-*

stitute for Clinical Excellence (NICE) (2002) sehen vor, dass keine Kombinationsbehandlung von typischen und atypischen Medikamenten erfolgt, bis auf kurze Phasen bei Medikamentenumstellungen. Als Ausnahme könne eine Kombinationstherapie bei Non-Response nach ausreichender Monotherapie mit Clozapin und fortbestehender Ineffizienz der Medikation als Hinzunahme eines weiteren Neuroleptikums in Erwägung gezogen werden (Royal College of Psychiatrists 2006).

3. Minimale Neuroleptikadosierungen

Eine weitere Form der Schadensminderung ist die weitgehende Minimierung von neuroleptischer Medikation. Es kann von einer durchschnittlichen Akutbehandlungsdosis von 4 ± 2 mg Haloperidol (-äquivalenten) pro Tag ausgegangen werden (McEvoy 1991). Die individuelle Dosis kann um den Faktor 30 variieren (zwischen ca. 20 und 0,6 mg Haloperidol/Tag). Bei erstmals mit Neuroleptika behandelten Patienten liegen die durchschnittlichen Schwellendosen von Haloperi-

men ist dabei sinnvoll, z.T. auch statt Neuroleptika (Carpenter 1999).

Neuroleptikatherapie ist abhängig vom Kontext. Heutige Akutstationen mit 20 und mehr Betten, eingeschränktem Personal, räumlicher Enge und geschlossener Tür können ein pathogenes Milieu darstellen, in dem behutsame Niedrigdosierung und Monotherapie verunmöglicht wird.

Die Verkürzung der Liegezeiten erhöht darüber hinaus den Druck, weil der Anteil der akut Erkrankten zunimmt und die Möglichkeit der Vertrauensbildung zu den Therapeuten abnimmt. Wenn eine Organisation der Behandlung – wie die übliche psychiatrische Akutstation – aber häufig zu einer Medikation mit erhöhtem Mortalitätsrisiko führt, muss sie dringend verändert werden – alles andere ist ein medizinischer Skandal.

4. Vermeidung neuroleptischer Behandlung, wenn möglich

Spezielle Behandlungsformen wie Soteria und »bedürfnisangepasste Behandlung« (in Skandinavien) und ein Zeitraum von 3 bis 6

" Seien Sie doch froh, dass es bei diesen ganzen Nebenwirkungen..."



... nicht auch noch eine Hauptwirkung hat!"

dol mit $2,0 \pm 1$ mg pro Tag nochmals um fast die Hälfte niedriger (Kapur 1996).

Durchschnittswerte bedeuten in biologischen Zusammenhängen ja immer, dass die einzelnen Individuen um diesen Wert streuen. Per definitionem benötigen je nach Kurvenverlauf ca. ein Drittel der Individuen dann deutlich weniger als der Durchschnitt. Es sollte also von 1 mg Haldoläquivalent langsam auftitriert werden, wobei eine Wirksamkeit von zum Teil mehr als 4 Wochen (Emsley et al. 2006) zu berücksichtigen ist, um einen Teil der Patienten nicht überzudosieren. Vorübergehende Gabe von Diazepa-

Wochen ohne Neuroleptikagabe zu Beginn der Behandlung sind dafür erforderlich. So können 40–65% der schizophren diagnostizierten Patienten ohne Neuroleptika und mit besserem Ergebnis behandelt werden. Für Patienten, bei denen es so zu einem verzögerten Einsatz von Neuroleptika kommt, hat dies nachgewiesenermaßen keinen negativen Effekt auf den weiteren Verlauf. Umgekehrt hat der möglichst frühe Einsatz guter psychosozialer Behandlung einen deutlich positiven Effekt, der auch stabil bleibt, wenn die Behandlung ausreichend lange (bis zu 5 Jahre) durchgeführt wird (Alanen 2001; Leh-

tinen et al. 2000; Seikkula et al. 2006; Aderhold et al. 2003; Bola/Mosher 2003; Bola 2006).

Es gibt unter diesen Bedingungen 4 Gruppen von akut schizophren diagnostizierten Patienten:

- Patienten, die keine Neuroleptika benötigen (40 bis z.T. 65%);
- Patienten, die insgesamt von Neuroleptika profitieren (30–40%);
- Patienten, die Neuroleptika nur kurzfristig benötigen (< 10%);
- Patienten, die nicht auf Neuroleptika ansprechen (15–20%). Bei ihnen müssen diese wieder abgesetzt werden.

5. Therapeutisch begleitete Absetzversuche

Seit der Einführung der Neuroleptika wurde keine systematische Forschung zu Formen und Möglichkeiten des Absetzens von Neuroleptika durchgeführt. Einzelne explorative Studien deuten auf deutlich größere Spielräume hin. Für Betroffene ist ein therapeutisch kompetent begleiteter und auf Gelingen angelegter Absetzversuch oft von essenzieller Bedeutung.

Insbesondere die kompensatorische Funktion anderer Therapiemethoden (bedürfnisangepasste Behandlung im Lebensraum des Patienten [s.o.], integrierte Behandlungs- und Rehabilitationsprogramme zur Ermöglichung einer weitgehend normalisierten, an die Zielsetzungen des Patienten angepassten Lebensführung und spezielle Behandlungsformen wie TCM, Homöopathie, Familientherapie, behavioral-kognitive Therapie, psychodynamische Therapie, Entspannungsverfahren, Tai-Chi etc.) ist hierbei wesentlich und bedarf der Beforschung. Daher sind Strukturen und Forschungsprojekte zu fordern, die diese Möglichkeiten erschließen.

6. Niedrigschwellige Kontroll- und Beschwerdestellen zur Überwachung und Optimierung der pharmakologischen Behandlung

7. Kontinuierliche Kontrolle somatischer Nebenwirkungen

Eine Konsensuskonferenz (Marder et al. 2004) hat den Stand der Literatur auf folgende Nebenwirkungen hin untersucht:

- Gewichtszunahme und Übergewicht
- Diabetes
- Hyperlipidämie
- QT-Intervall-Verlängerung im EKG

– Prolaktinerhöhung und sexuelle Nebenwirkungen

– extrapyramidale Störungen, Akathisie, tardive Dyskinesie

– Katarakt

– Myokarditis

Zur Verminderung langfristiger Schädigungen von Patienten hat sich Konsens über folgende regelmäßigen Untersuchungen erzielt:

- Body-Mass-Index (Hüftumfang)
- Plasmaglucoosespiegel
- Lipidprofil
- Prolaktinerhöhung und sexuelle Dysfunktion
- QTc-Bestimmung
- Zeichen von Myokarditis bei Clozapin
- Anzeichen von Spätdyskinesien
- Augenuntersuchung

So wird Psychiatrie nicht nur zur »Clinical Neuroscience«, sondern auch zur »Internal Medicine«. Behandlung besteht zunehmend aus Kontrolle und Begrenzung medikamentöser Schädigungen.

Meine Behauptung ist, dass *der gegenwärtige Stand der Neuroleptikabehandlung ein für viele Patienten fataler Skandal ist und dass in einer ökonomisch und damit auch wissenschaftlich unabhängigen Psychiatrie ein solcher Skandal nicht passiert wäre*. Hierzu etwas direkter Fuller-Torrey (2002), ein durchaus biologischer Psychiater mit einer schizophren erkrankten Schwester: »Psychiatry has already been sold. The buyer was Big Pharma.«

Gibt es irgendwo eine Grenze, eine Möglichkeit zur grundlegenden *Kurskorrektur*?

Bereits jetzt sind 50% der Forschungskosten öffentlich finanziert. Eine 100% öffentliche Finanzierung ließe nach Untersuchungen des renommierten Londoner Center for Economic and Policy Research nicht nur eine bedarfsgerechtere Forschung zu, sondern würde auch die Entwicklungskosten senken und damit Medikamente insgesamt billiger machen. Es gäbe kaum einen anderen politischen Eingriff, der von vergleichbarem gesellschaftlichem Nutzen wäre, so das Fazit der Studie.

Der US-Ökonom Dean Baker (2004) hat errechnet, dass allein in den USA durch die hohen Preise patentierter Medikamente Mehrkosten von jährlich 25 Mrd. Dollar entstehen. Diese Kosten wären vermeidbar durch andere Forschungssysteme, die nicht auf Patentschutz beruhen. Baker rechnete in einem Szenario aus, dass, wenn Arzneimittelforschung ab sofort öffentlich finanziert und die neuen Medikamente patentfrei unter Wettbewerbsbedingungen verkauft würden, die USA bis zum Jahre 2014 unter dem Strich 110 Mrd. Dollar einsparen würden.

Ersatzweise gibt es diverse Vorschläge,

Forschung, Zulassung, Marketing und Überwachung nach der Zulassung besser zu regulieren und zu kontrollieren (z.B. Report House of Commons – Influence Pharmaceutical Industry 2004).

Wer ist in Deutschland in der Verantwortung, etwas zu ändern?

- die Psychiatrie als Wissenschaft
- die Psychiatrie als Gruppe der praktisch Handelnden
- die DGSP
- die verfasste Ärzteschaft – Ärztevertretung
- die Pharmaindustrie
- die Betroffenen – Angehörigen
- die Öffentlichkeit – Medien
- die Politik: neue Enquete? ■

Dr. Volkmar Aderhold ist Facharzt für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychotherapeutische Medizin und arbeitet am Institut für Sozialpsychiatrie der Universität Greifswald.

Diskussionsbeiträge und kritische Stellungnahmen erwünscht!

E-Mail: v.aderhold@gmx.de oder volkmar.aderhold@uni-greifswald.de

Literatur kann online angefordert werden unter der DGSP-E-Mail-Adresse dgsp@netcologne.de oder über <http://psychrights.org/index.htm> unter: »Scientific Research by Topic«, Artikel von Ray, Joukamaa, Montout, Henderson, Morgan, Straus.

Anmerkungen:

- 1 Besonderen Dank an Peter Kruckenberg, Asmus Finzen, Martin Driessen, Bruno Müller-Oerlinghausen, Johan Cullberg und Yrjö Alanen für Überarbeitungen, Korrekturen und Ergänzungen.
- 2 DUP = Duration of Untreated Psychosis = Dauer der unbehandelten Psychose.
- 3 CI = Konfidenzintervall. Beschreibt den Bereich, in dem die einzelnen gemessenen Daten um den berechneten Wert der Messgröße streuen. Ein 95%-Konfidenzintervall bedeutet, dass nur bei 5 von 100 gleich großen Zufallsstichproben der Erwartungswert nicht in diesem Konfidenzintervall liegt.
- 4 Relatives Risiko (RR) drückt aus, um welchen Faktor sich ein Risiko (z.B. für eine Erkrankung) in zwei Gruppen unterscheidet. RR von 2,5 heißt, dass das Risiko für ein Ereignis (hier Tod) in dieser Gruppe 2,5-mal so hoch ist wie in der Vergleichsgruppe.
- 5 OR = Odd Ratio. Eine Verhältniszahl, die eine Aussage macht über die Stärke von Zusammenhängen. OR = 2,5 beschreibt eine 2,5-mal so hohe Chance für ein Ereignis.
- 6 Verlängerung der vulnerablen zweiten Phase des Aktionspotenzials im Herzen, dadurch werden irreguläre neue Herzaktionen möglich.
- 7 Selektive serotonerge Wiederaufnahmehemmer.
- 8 Durch sog. Sludge-Phänomen infolge von Leukozytenaggregationen.
- 9 Ein diesbezüglich entwickelter Fragebogen liegt vor und kann zusammen mit der Literaturliste unter der angegebenen E-Mail-Adresse (siehe oben) abgerufen werden.