

# **Stellenwert der Neuroleptika in der Behandlung der Schizophrenie**

**Prof. Jürgen Gallinat**

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charite, Campus Mitte

&

Psychiatrische Universitätsklinik der Charite im  
St. Hedwig Krankenhaus (PUK Charite im SHK)

# Allgemeine Behandlungsprinzipien

- Akute Phase (Wochen bis Monate):
  - Aufbau einer therapeutischen Beziehung (Patient, Familie, Umfeld)
  - Formulierung von Kurz- und Langzeittherapieplänen
  - Vermeidung von Schaden (Selbst- und Fremdgefährdung)
  - Symptombehandlung
  - Auslösende Faktoren identifizieren
- Stabilisationsphase (3-6 Monate):
  - Stressreduktion, soziale Reintegration
  - Konsolidierung der Remission
  - Minimierung von UAW (zur Besserung der Therapietreue)
- Stabile Phase (Monate bis Jahre):
  - Psychotherapie
  - Pharmakologische Erhaltungstherapie und Rückfallprophylaxe (Ermittlung der minimal effizienten Dosis)

# Sind Neuroleptika antipsychotisch wirksam?

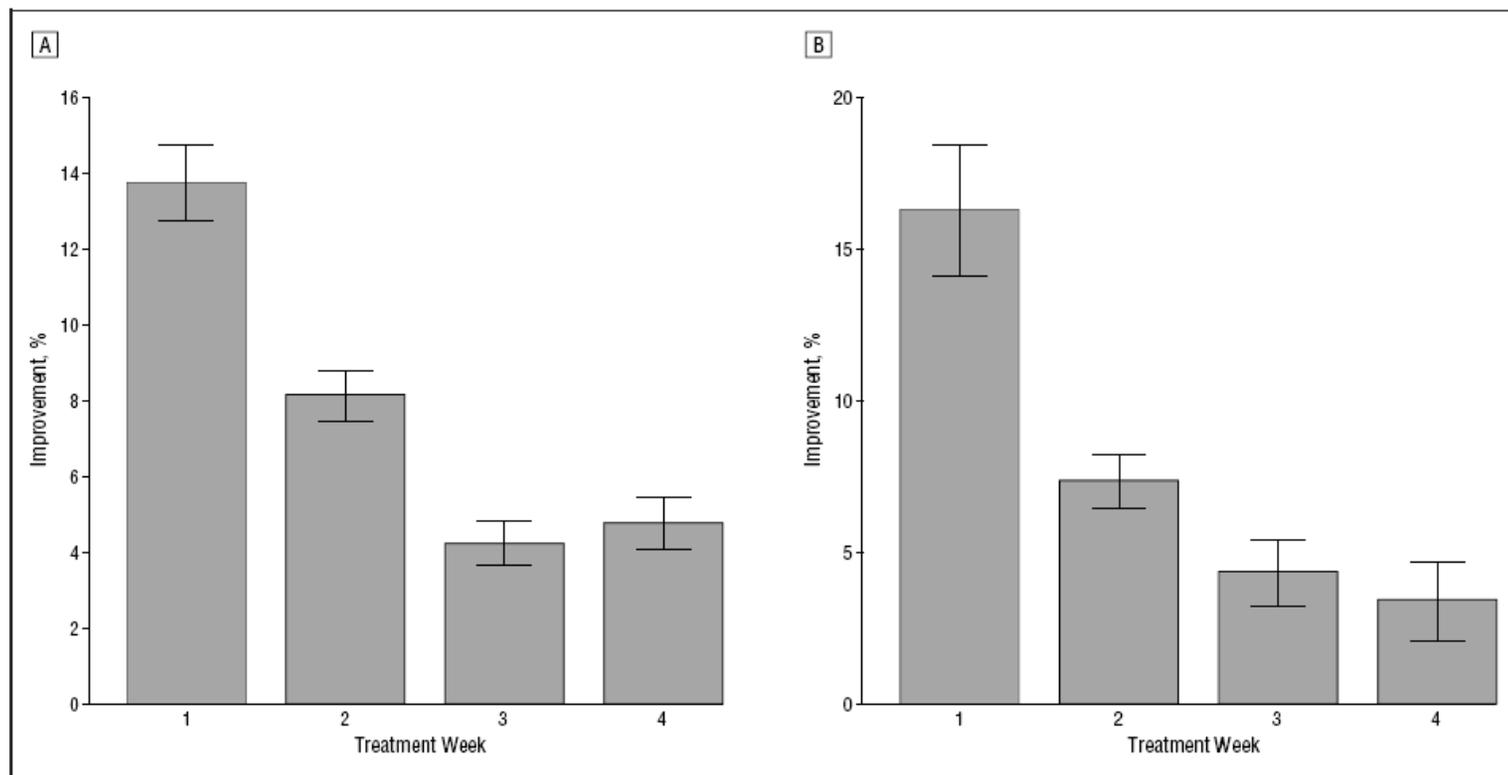
- Nur sedierend?
- Nur dämpfend?
- Nur distanzierend?
- Wirkbeginn mit langer Verzögerung?

## Die „delayed onset“ Hypothese:

- Wirkbeginn nach 2-3 Wochen; „Lehrbuchwissen“ (z.B. Kaplan & Sadock 2000)
- Erklärung durch Depolarisierungs-Block (Sistieren neuronaler Entladungen) dopaminergener Neuronen (z.B. Grace 1992; J Neural Transm)
- Früher eintretende Effekte werden als unspezifisch interpretiert (Agitation, Erregung, etc.)

# Beginn der antipsychotischen Wirkung

Metaanalyse von 119 Studien (>7000 Patienten)



**Figure 3.** Response to antipsychotic treatment over time. A, Mean overall clinical improvement (total score) ( $P < .001$ ). B, Mean change in core psychotic symptoms ( $P < .01$ ).  $P$  values represent the main effect of time. Error bars represent SE.

- **Signifikanter Therapieeffekt in der 1. Woche**
- **größter Therapieeffekt in der 1. Woche**

# Bedeutung der Benzodiazepine

# Benzodiazepine

Cochrane Analyse, 31 kontrollierte Studien, >2000 Patienten

- **Benzodiazepine vs Placebo** (8 Studien):
  - mehr klinisch signifikante Besserungen unter Benzodiazepinen
- **Benzodiazepine vs Antipsychotika** (2 Studien):
  - 1-Jahres-Rückfallprävention unter Benzodiazepinen schlechter
- **Benzodiazepine vs Antipsychotika** (1 Studie):
  - Mehr erwünschte Sedierung unter Benzodiazepinen nach 20 und 40 Min (nicht später)
- **Antipsychotika vs. Antipsychotika+Benzodiazepine** (16 Studien):
  - Kombination günstiger bezüglich allgem. Besserung (Stunde 1, nicht später)
  - mehr beabsichtigte Sedierung (nach 30 und 60 Minuten)
  - mehr unbeabsichtigte Somnolenz
  - weniger Bedarf an Antiparkinson-Medikation

 **deutlichster Effekt bei der kurzzeitigen Sedierung**

# Verstärken Neuroleptika Negativsymptomatik?

# Negativsymptomatik

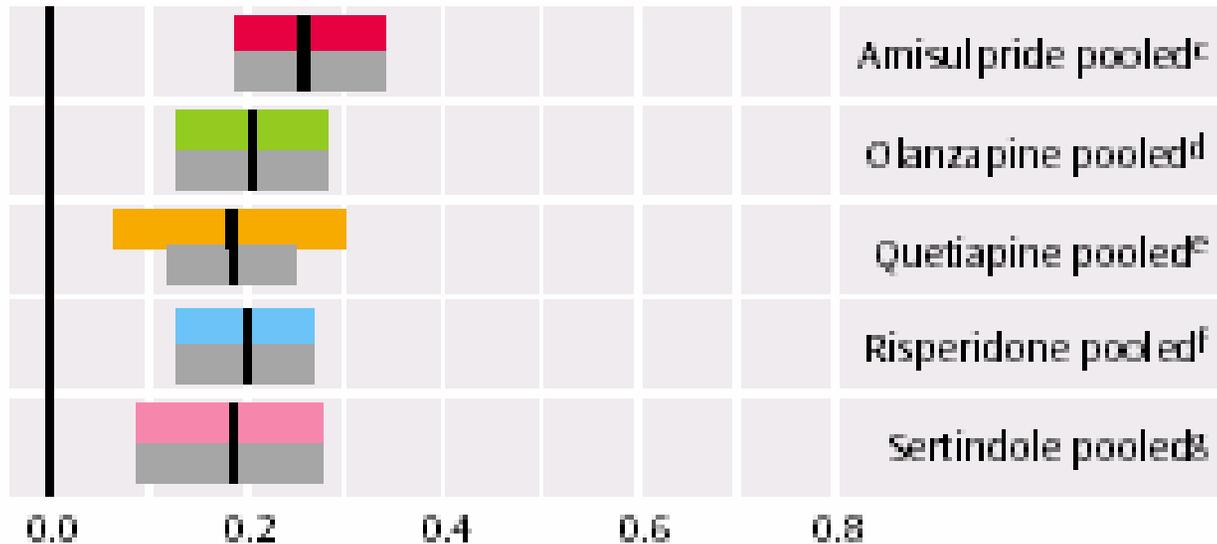
## Primäre Negativsymptomatik:

- „krankheitseigen“
- Nicht durch Positivsymptome, Depressivität oder Antipsychotika bedingt

## Sekundäre Negativsymptomatik:

- Durch alle anderen Faktoren bedingt
- Schwer von primärer Negativsymptomatik unterscheidbar! (Carpenter et al. 1988; Kirkpatrick et al. 1989)

# Negativsymptomatik: Atypika vs. Placebo



Effect Size (r) and 95% CI for  
Change in Score on Scale for the  
Assessment of Negative Symptoms

<sup>a</sup> All of the comparisons of amisulpride with placebo involved patients suffering predominantly from negative symptoms, whereas to our knowledge, all other new antipsychotics were studied only in acutely ill patients. The thin red lines represent individual studies of amisulpride. The thick colored lines represent pooled studies when effect sizes were combined according to a random-effects model. The thick gray bars are the mean effect sizes and their confidence intervals when a fixed-effects model was used.

<sup>b</sup> This study was not included in the mean effect size for the pooled data because the data were not normally distributed.

<sup>c</sup>  $r=0.26$ , 95% CI=0.19 to 0.34,  $z=6.59$ ,  $p<0.0001$ ,  $N=624$ .

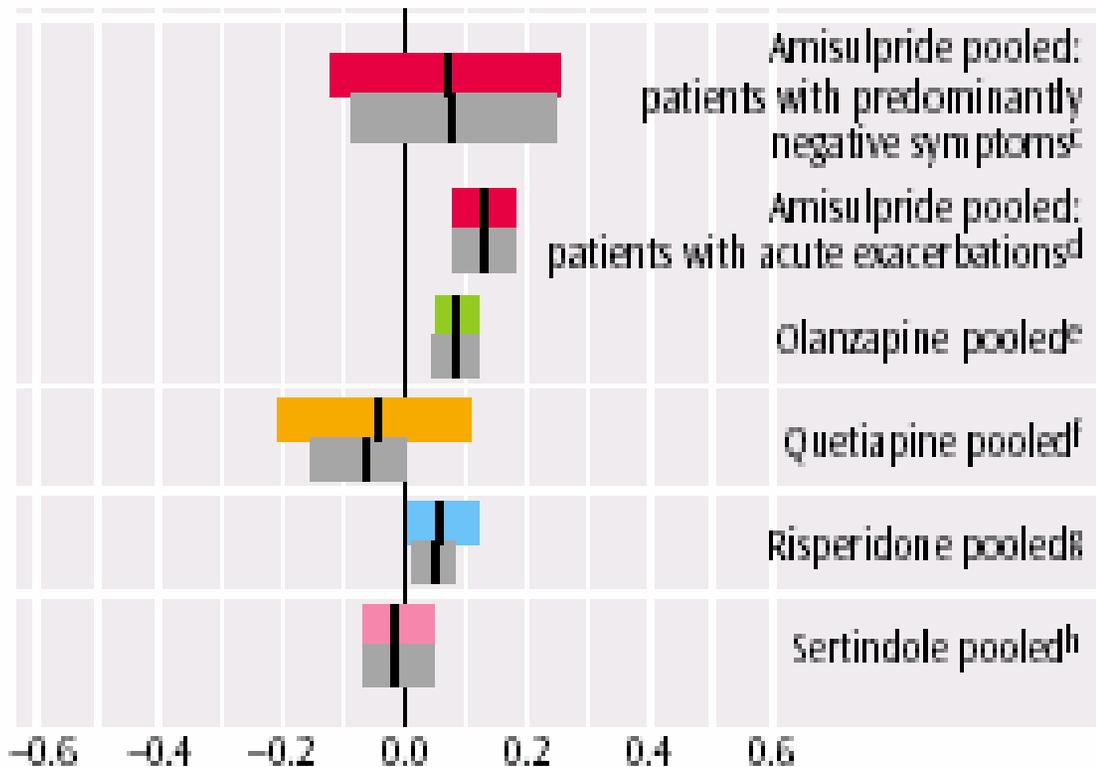
<sup>d</sup>  $r=0.21$ , 95% CI=0.13 to 0.28,  $z=5.02$ ,  $p<0.0001$ ,  $N=582$ .

<sup>e</sup>  $r=0.19$ , 95% CI=0.07 to 0.30,  $z=3.09$ ,  $p=0.002$ ,  $N=823$ .

<sup>f</sup>  $r=0.20$ , 95% CI=0.13 to 0.27,  $z=5.31$ ,  $p<0.0001$ ,  $N=686$ .

<sup>g</sup>  $r=0.19$ , 95% CI=0.09 to 0.28,  $z=3.69$ ,  $p=0.0002$ ,  $N=392$ .

# Negativsymptomatik: Atypika vs. Typika



Effect Size (r) and 95% CI for  
Change in Score on Scale for the  
Assessment of Negative Symptoms

Leucht et al. 2002; Ia

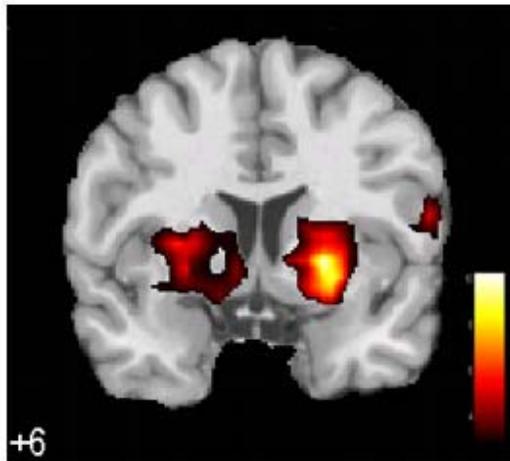
# Neuroleptika bei Gesunden

Gabe von 5mg Haloperidol vs 2,5mg Risperidon vs Placebo mit Messung nach 3-4h (Fremdrating) und nach 24h (Selbstrating)

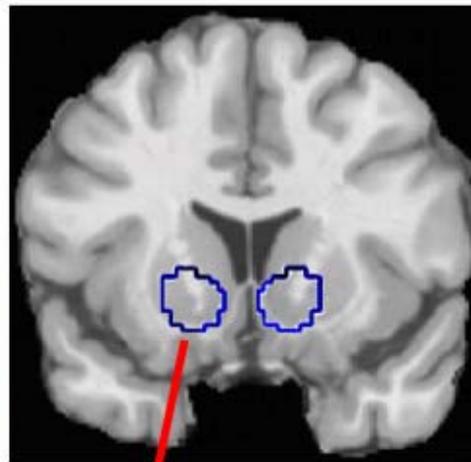
- Keine EPMS
- Signifikanter Anstieg der Scores (Hal=Ris):
  - SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms)
  - BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)
  - Selbstrating (Subjective Deficit Syndrome Scale)
  - Schläfrigkeit
- Wenn für **Schläfrigkeit kontrolliert** Score-Anstieg nur unter Risperidon
  - SANS
  - BPRS

# Verarbeitung belohnungs-anzeigender Reize

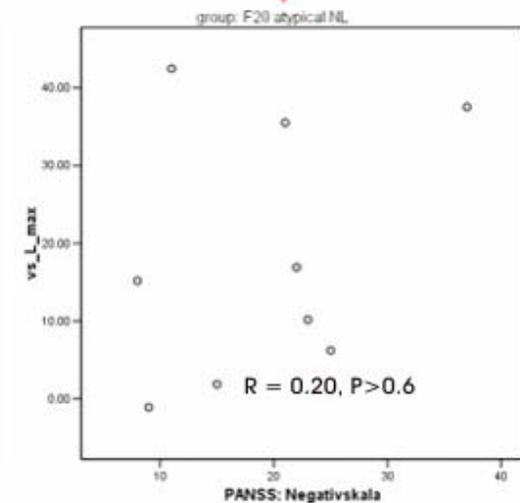
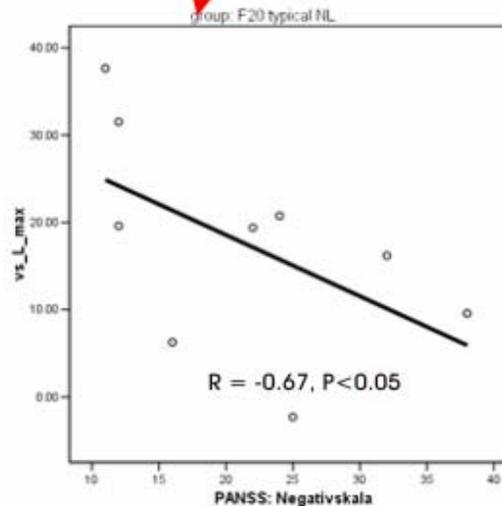
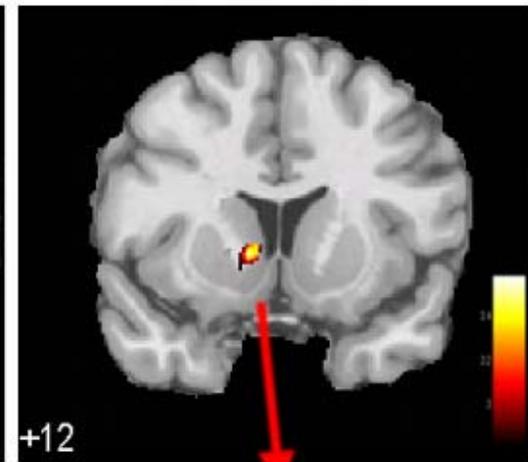
healthy controls



typical medicated  
schizophrenic patients



atypical medicated  
schizophrenic patients



Juckel et al. 2005

Sind alle neuen Neuroleptika den typischen Neuroleptika überlegen?

# Methodik

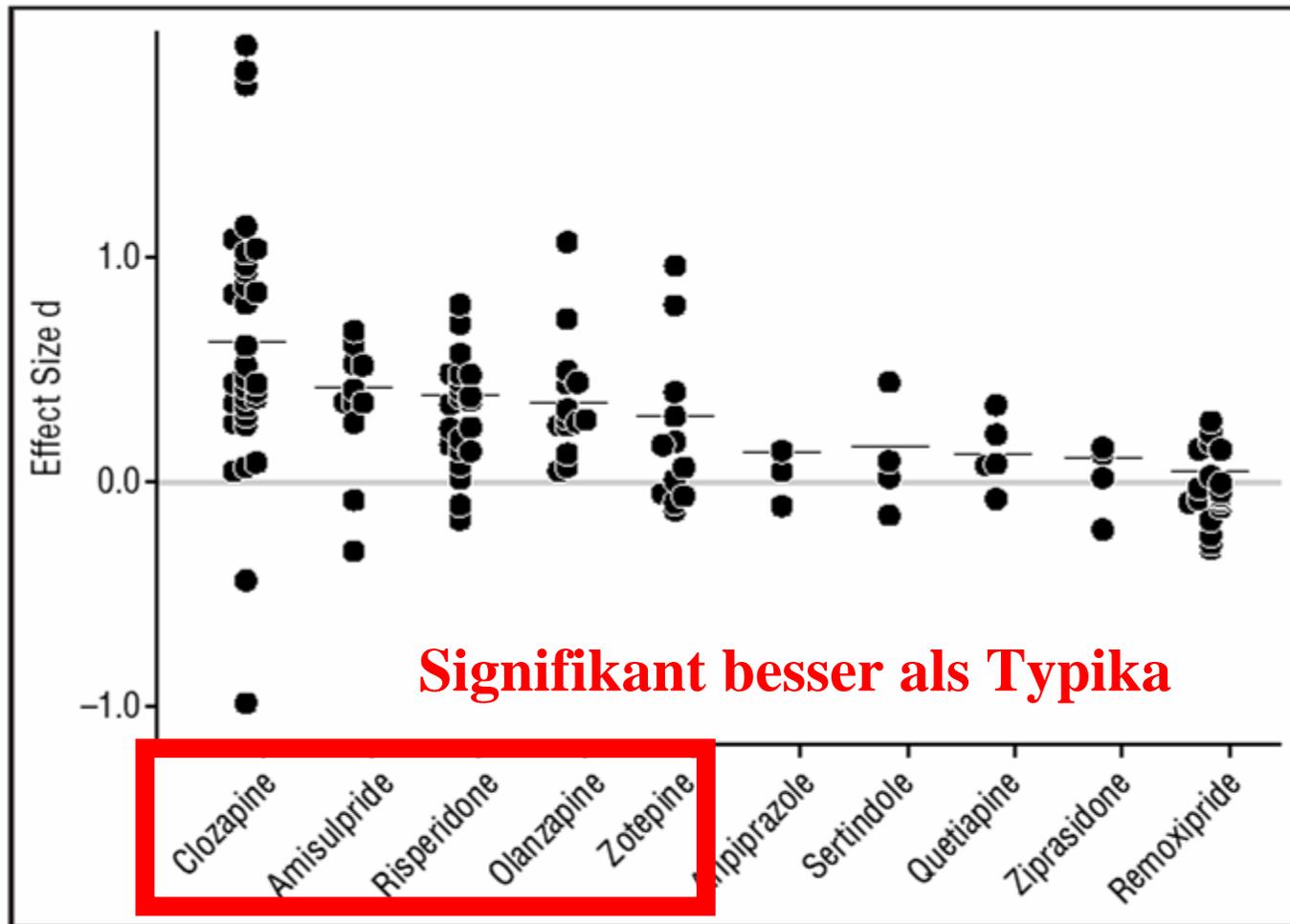
## **Studienabstracts: die „gesponsorte“ Substanz schneidet in 90% besser ab als die Vergleichssubstanz; Gründe hierfür:**

- Beispiel: Risperidon als gesponsorte Substanz
  - Dosis 2-6mg => optimales Nutzen-Nebenwirkungs Verhältnis
- Beispiel: Risperidon als Vergleichssubstanz:
  - Risperidon max. Dosis bis 12 mg durch flexible Dosis-Schemata => keine Steigerung der Wirksamkeit aber mehr UAW
  - Risperidon Minimaldosis 4mg => UAW-bedingte Dosisreduktion nicht möglich
- Beispiel: Clozapin bei TRS: Mittlere Dosen <400mg sind suboptimal gegenüber effizienteren 600mg
- Beispiel: Olanzapin: Maximaldosis 15mg schließt die effektivste Dosis von 20 mg aus

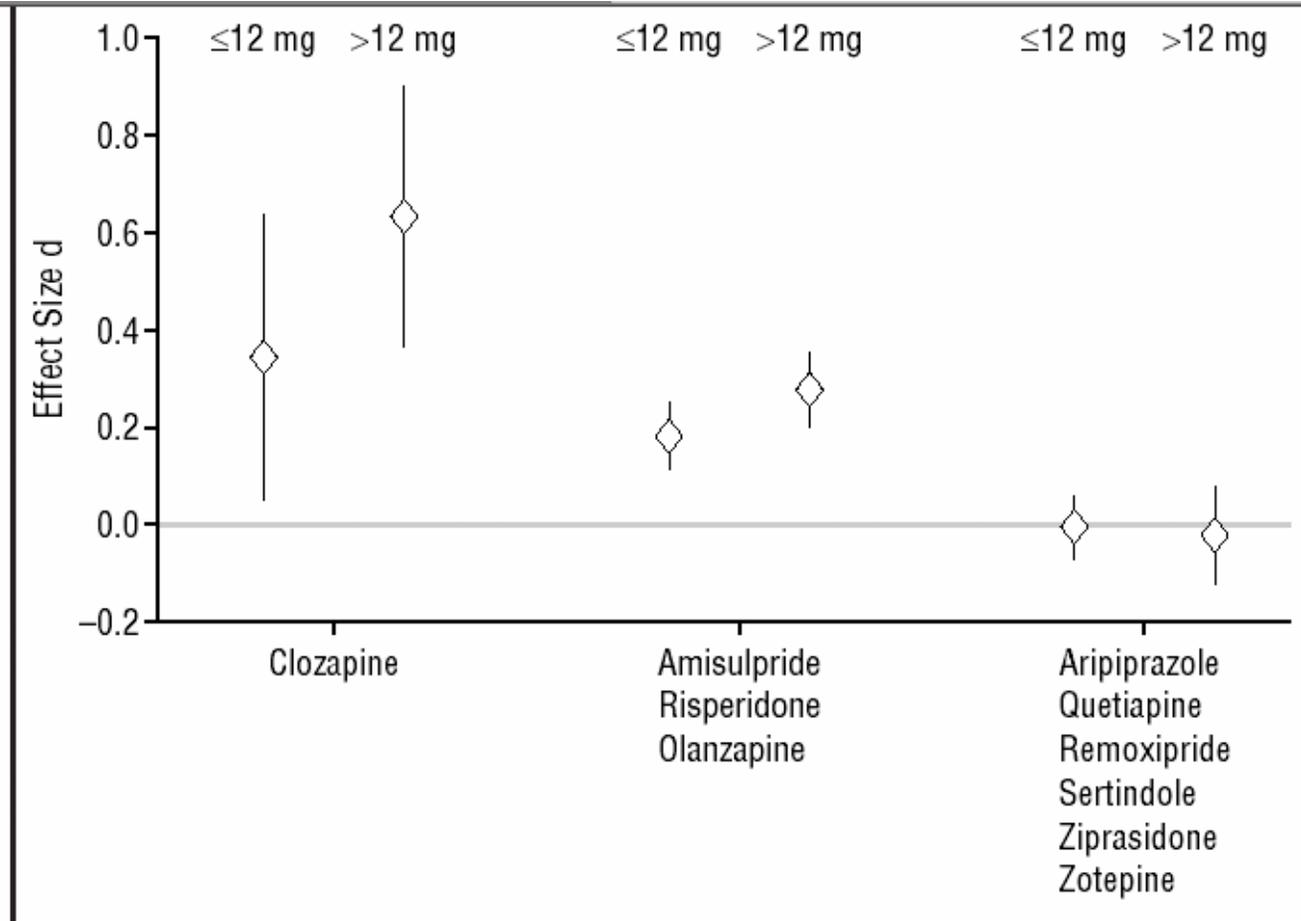
# Methodik

## Aber:

- Industrie-gesponsorte Studien haben einen hohen methodischen Standard, häufig höher als der von akademischen Studien
  - Valide Randomisierung
  - Häufiges Monitoring
  - Gutes Fehlermanagement
  - Professionelle Auswertung
- Akademische Studien sind nicht automatisch neutral
- Akademische Studien haben häufig eine zu geringe statistische Power
- Für neue Antipsychotika besseres Wissen zu Dosierung, Umstellung, Negativsymptomatik etc.

Wirksamkeit der Atypika vs. Typika: **Metaanalyse** von 124 Studien

**Figure 2.** Effect size in each study (solid circles) for 10 drugs, with better second-generation antipsychotic efficacy indicated by positive effect sizes. The mean effect size of each drug is indicated by a short horizontal bar.



**Figure 4.** The efficacy of the 3 drug groups were not differentially affected by high- or low-haloperidol–equivalent dose (interaction effect  $Q_2=3.9$ ;  $P=.14$ ). The effect sizes of the 3 groups of second-generation antipsychotics were significantly different ( $Q_2=58.1$ ;  $P<10^{-12}$ ), whereas effect of high or low dose was not significantly different ( $Q_1=3.4$ ;  $P=.07$ ). Vertical bars represent

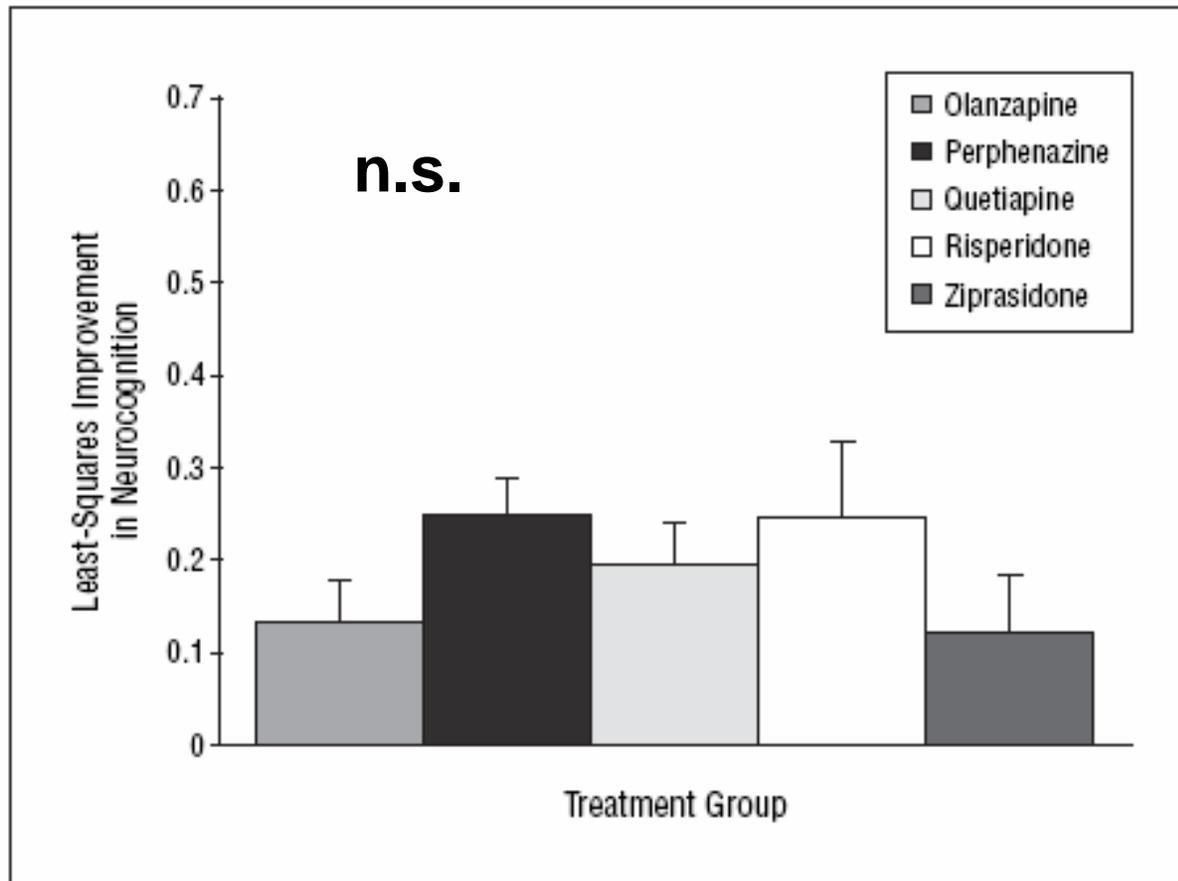
- Positivsymptome
- Negativsymptome
- Kognitive Störungen

# CATIE Studie

- Randomisierte, doppelblinde Studie mit Olaz, Quet, Ris, Zip und Perphenazin (8-32mg equivalent zu 2,5-10mg Haloperidol) (Keefe et al. 2006; Arch Gen Psych)
- N=817 schizophrene Patienten (doppelt so viele wie die größte bisherige Studie zur Kognition)
- Zielgröße: „Composite score“ aus 11 kognitiven Tests
- Ergebnis: **nach 2 Monaten** eine **kleine** aber signifikante Verbesserung

# Verbesserung nach 2 Monaten

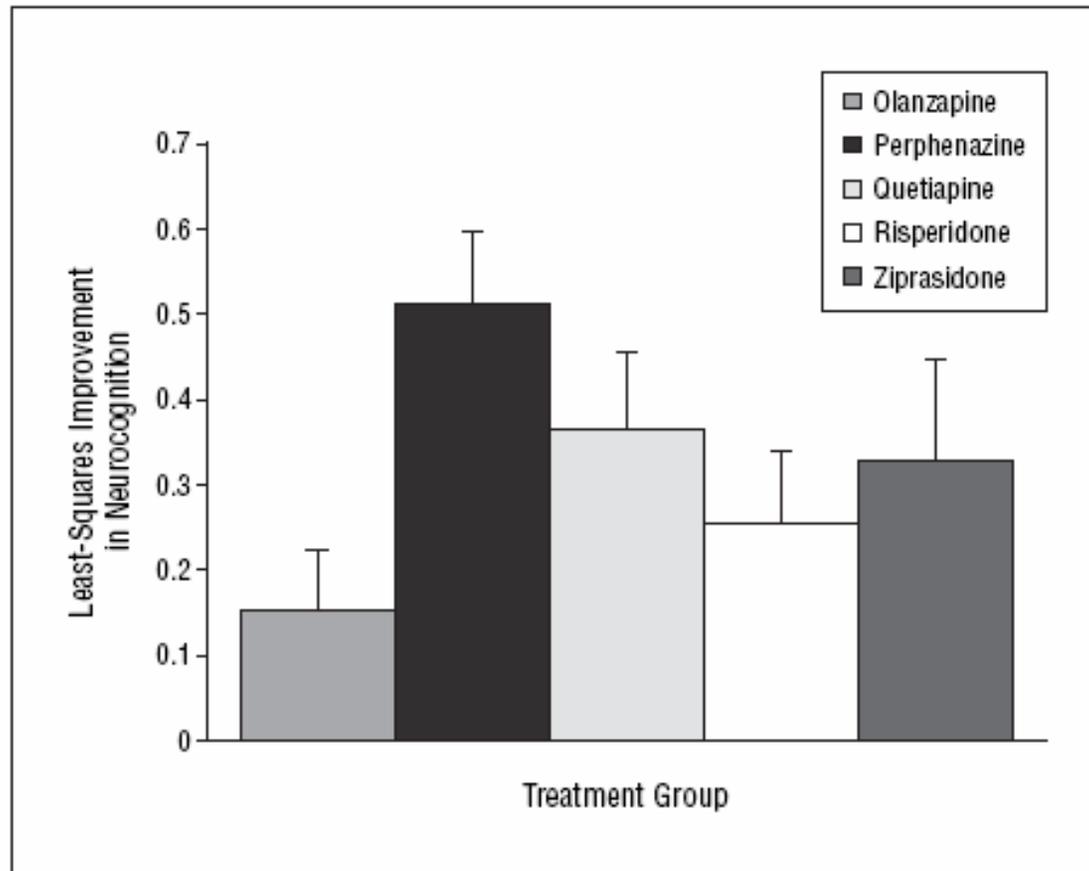
## Kein Unterschied zwischen den Substanzen



**Figure 2.** Least-squares mean improvement in neurocognitive composite score after 2 months of antipsychotic treatment, adjusted for baseline score and whether the patient required crisis stabilization in the 3 months prior to study entry. Patients with tardive dyskinesia were not included in the data

# Verbesserung nach 18 Monaten

## Perphenazin besser als Olanzapin und Risperidon



**Figure 4.** Least-squares mean improvement in neurocognitive composite score after 18 months of antipsychotic treatment, adjusted for baseline score and whether the patient required crisis stabilization in the 3 months prior to study entry. Patients with tardive dyskinesia were not included in the data

Table 3. Neurocognitive Raw Scores for 817 Patients With Both a Baseline and a Month 2 Composite Score

Variable	Baseline		Month 2	
	No.	Mean (SD)	No.	Mean (SD)
COWAT <sup>73</sup> score				
F words	816	9.7 (4.1)	817	9.9 (4.0)
A words	816	7.8 (3.6)	817	7.9 (3.7)
S words	816	9.9 (4.3)	816	10.0 (4.3)
Sum	816	27.5 (10.6)	817	27.8 (10.8)
Category Instances <sup>73</sup> score				
Animals	817	14.0 (5.0)	817	14.1 (4.8)
Fruits	817	10.2 (3.4)	816	10.2 (3.6)
Vegetables	817	8.7 (3.4)	816	8.8 (3.5)
Sum	817	32.8 (10.0)	817	33.0 (10.3)
WISC-III Mazes <sup>74</sup> score	808	17.6 (5.8)	810	18.2 (5.7)
Letter-Number Sequencing <sup>75</sup> score	812	10.2 (4.4)	814	10.9 (4.4)
Hopkins Verbal Learning Test <sup>76</sup> score				
Trial 1	816	4.8 (1.8)	816	4.9 (1.8)
Trial 2	816	6.5 (2.1)	815	6.7 (2.2)
Trial 3	817	7.6 (2.4)	815	7.7 (2.4)
WAIS-R <sup>77</sup> digit symbol score	817	37.2 (13.0)	816	38.8 (13.9)
Grooved Pegboard <sup>78</sup> score				
Trial 1	813	11.7 (3.9)	811	12.5 (4.0)
Trial 2	813	13.2 (4.0)	809	13.7 (4.1)
CPT d' <sup>79</sup> score				
2 Digit	672	2.339 (1.032)	720	2.602 (0.998)
3 Digit	674	1.781 (0.915)	709	1.984 (0.947)
4 Digit	659	1.010 (0.744)	679	1.136 (0.805)
Visuospatial Working Memory <sup>80</sup> test score				
No delay condition	745	2.4 (3.1)	762	2.5 (3.1)
5-s Condition	745	27.8 (18.6)	762	26.7 (16.5)
15-s Condition	745	30.3 (18.9)	762	29.5 (18.1)
Mean of 5- and 15-s condition minus no delay	745	26.7 (17.4)	762	25.6 (15.8)
Wisconsin Card Sorting Test-64 <sup>81</sup> score				
Preservative errors	781	13.5 (10.1)	785	12.0 (9.3)
Categories completed	780	2.1 (1.6)	785	2.3 (1.7)
Categories completed + additional cards in final category	780	2.34 (1.71)	785	2.46 (1.77)

Ausmaß der Verbesserung nach 2 Monaten:

- Wiedergabe von 12 zu merkenden Wörtern um 1/10 Wort gebessert
- Verbal Fluidität: um 1/3 Wörter gebessert
- Wisconsin Card Sorting Test (64 Karten): 1,5 weniger perseverative Fehler

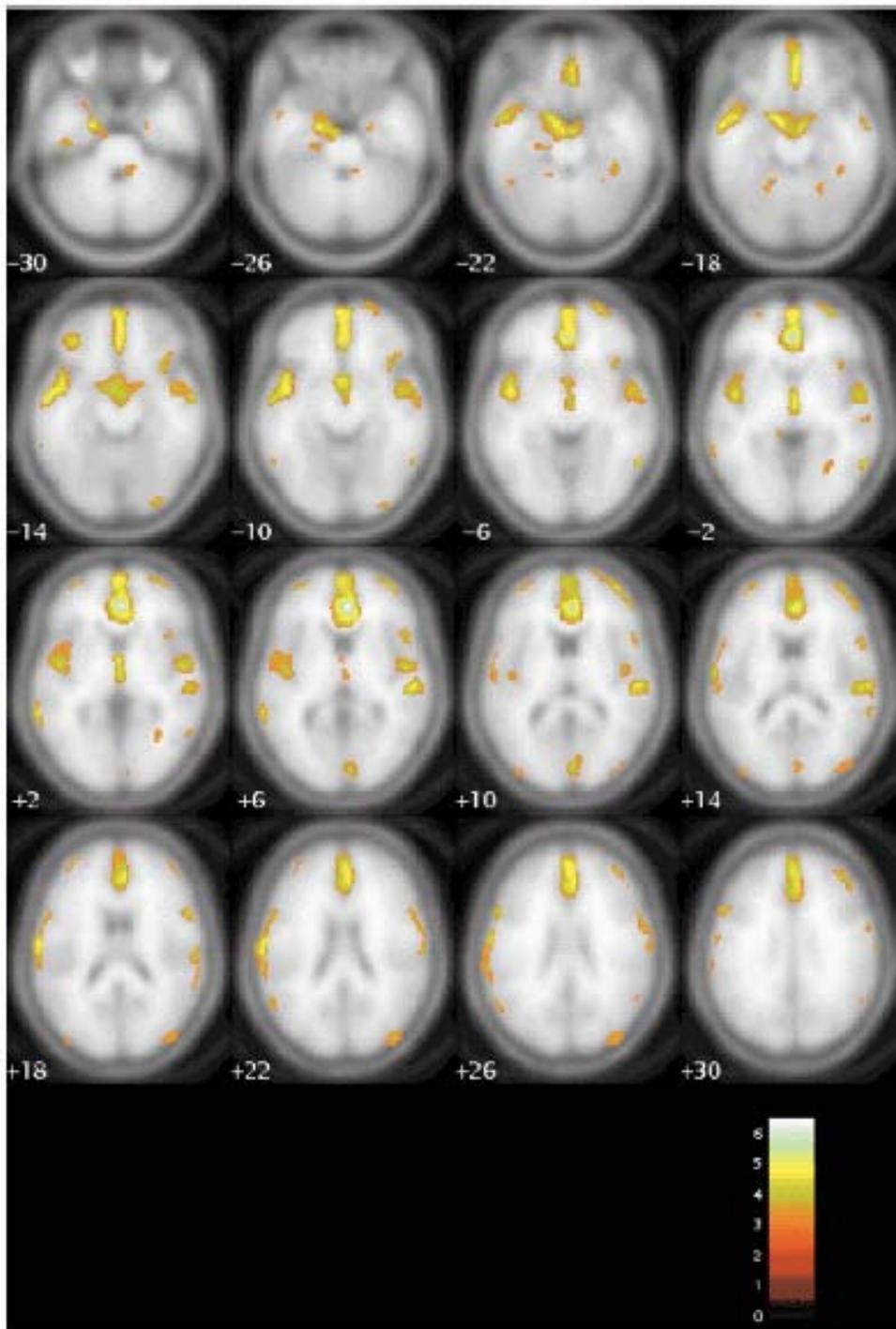
# Mögliche Kritik an CATIE

- Keine Ersterkrankten Patienten
- Die Einschlusskriterien erlaubten eine hohe Komorbiditäten, Begleitmedikation und aktuellen Substanzmißbrauch
- Relativ stabile Patienten (Umstellung könnte Exazerbation provoziert haben)
- Ein Metabolit von Perphenazin hat atypische Qualitäten (N-Dealkylperphenazin relativ hohe Affinität zu 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren)

**Wichtige Frage: wie entwickeln sich kognitive Störungen ohne Neuroleptika oder ohne andere Therapie?**

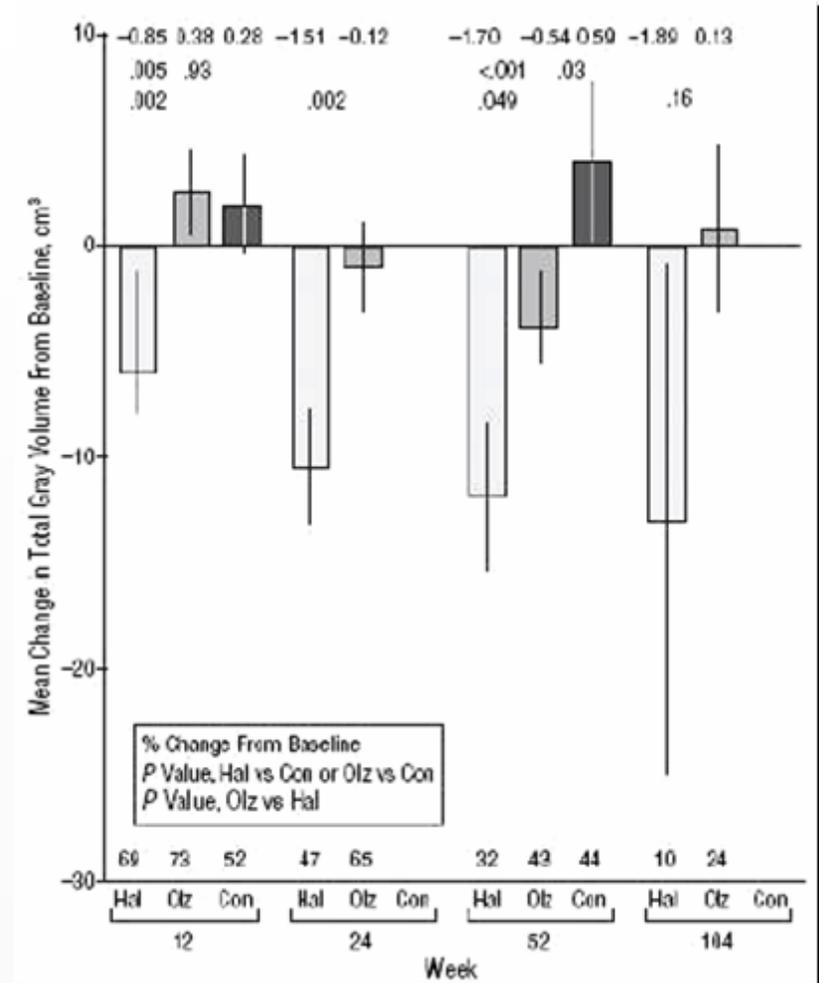
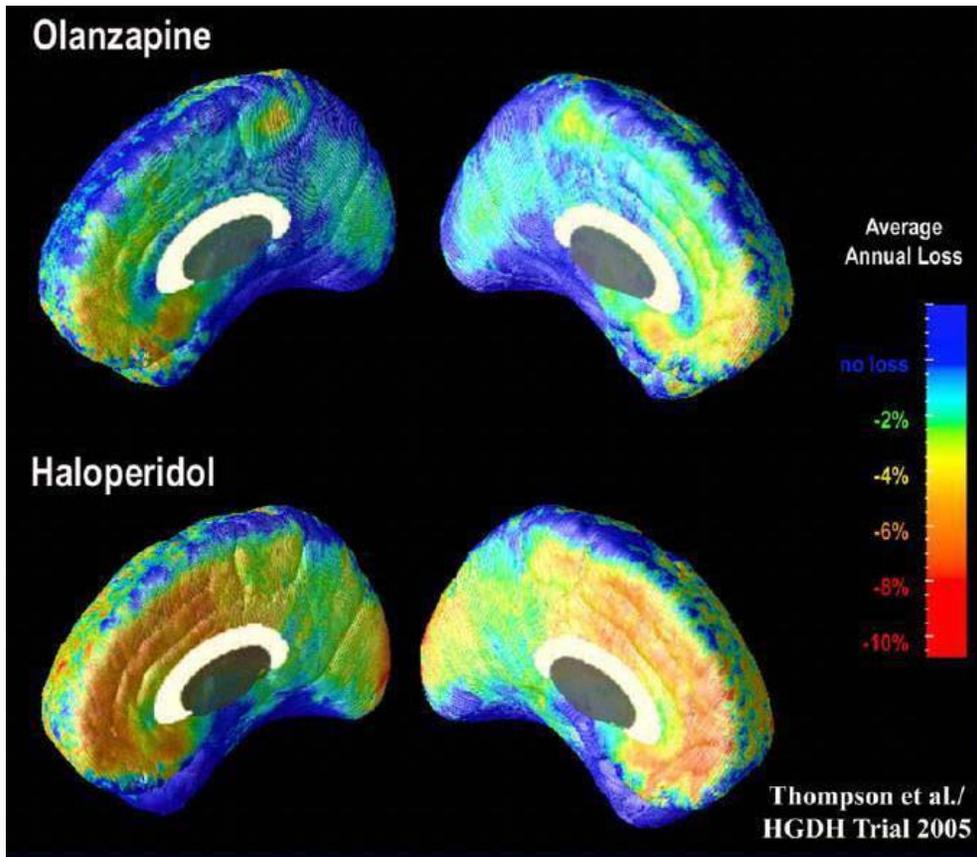
**Alte Verlaufsbeschreibungen zeigen ein ungünstiges Bild**

# Zerebrale Volumenveränderungen durch Neuroleptika?



**Verminderung der grauen  
Substanz bei ersterkrankten  
schizophrenen Patienten  
gegenüber Gesunden**

# Volumenreduktion grauer Substanz über 2 Jahre: Ausdruck der Erkrankung und Modulation durch Neuroleptika

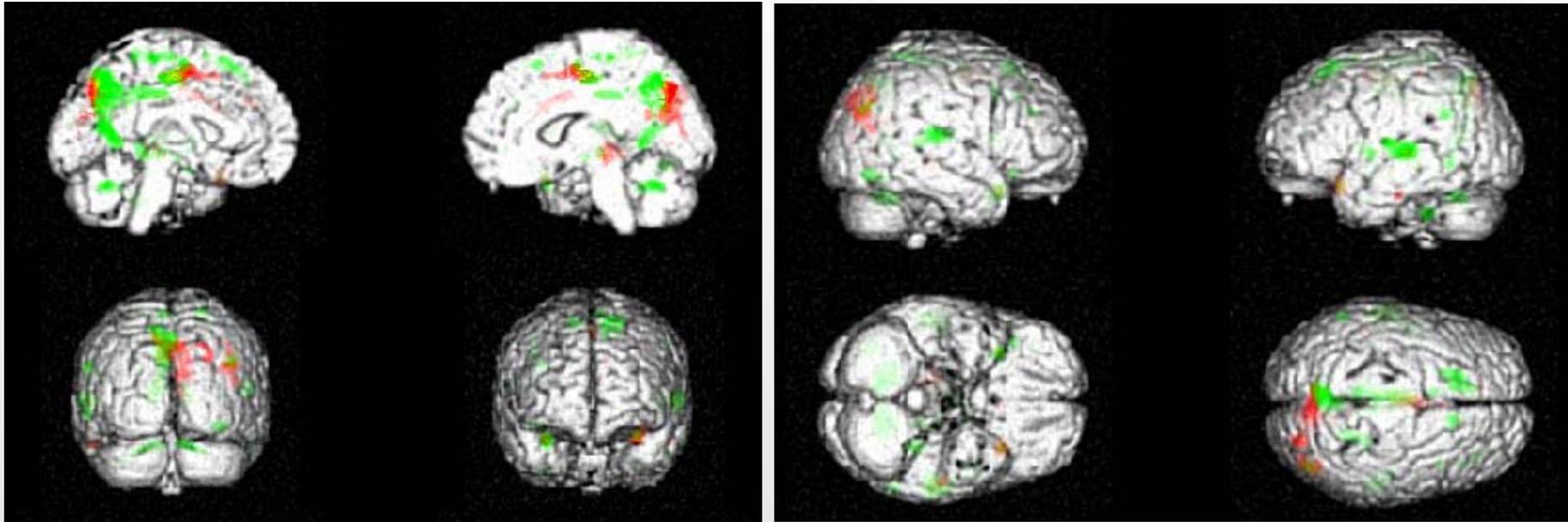


Volumenverlust grauer Substanz bei Ersterkrankten:

- 1,9% (Haloperidol) vs.
- 0,5% (Olanzapin)

# Bedeutung des Rauchens für die Volumetrie

## Raucher (n=22) vs. Nichtraucher (n=23)



Hirnregionen mit vermindertem **Volumen** oder Dichte der grauen Substanz  
 $p < 0.05$ ; FDR-korrigiert

Einfüsse durch Hydratation, Alkoholkonsum, hormonelle Veränderungen...

**Sind 1. Episoden anders zu  
behandeln als spätere Episoden?**

# Erste vs. spätere Episoden

Patienten mit **erster Episode** (n=121) haben gegenüber Patienten mit multiplen Episoden (n=279) bei stat. Aufnahme:

- Mehr Positivsymptome (PANSS)
- Weniger Negativsymptome (PANSS)
- Ähnliche Erkrankungsschwere (PANSS total)
- Bessere Response auf die stat. Behandlung (positive & negative Symptome)

# Erste vs. spätere Episoden

2-Jahres Studie zur Rückfallprophylaxe bei 363 schizophrenen Patienten mit 1) neuroleptischer Erhaltungstherapie, 2) Prodromintervention oder 3) Krisenintervention; Ergebnis:

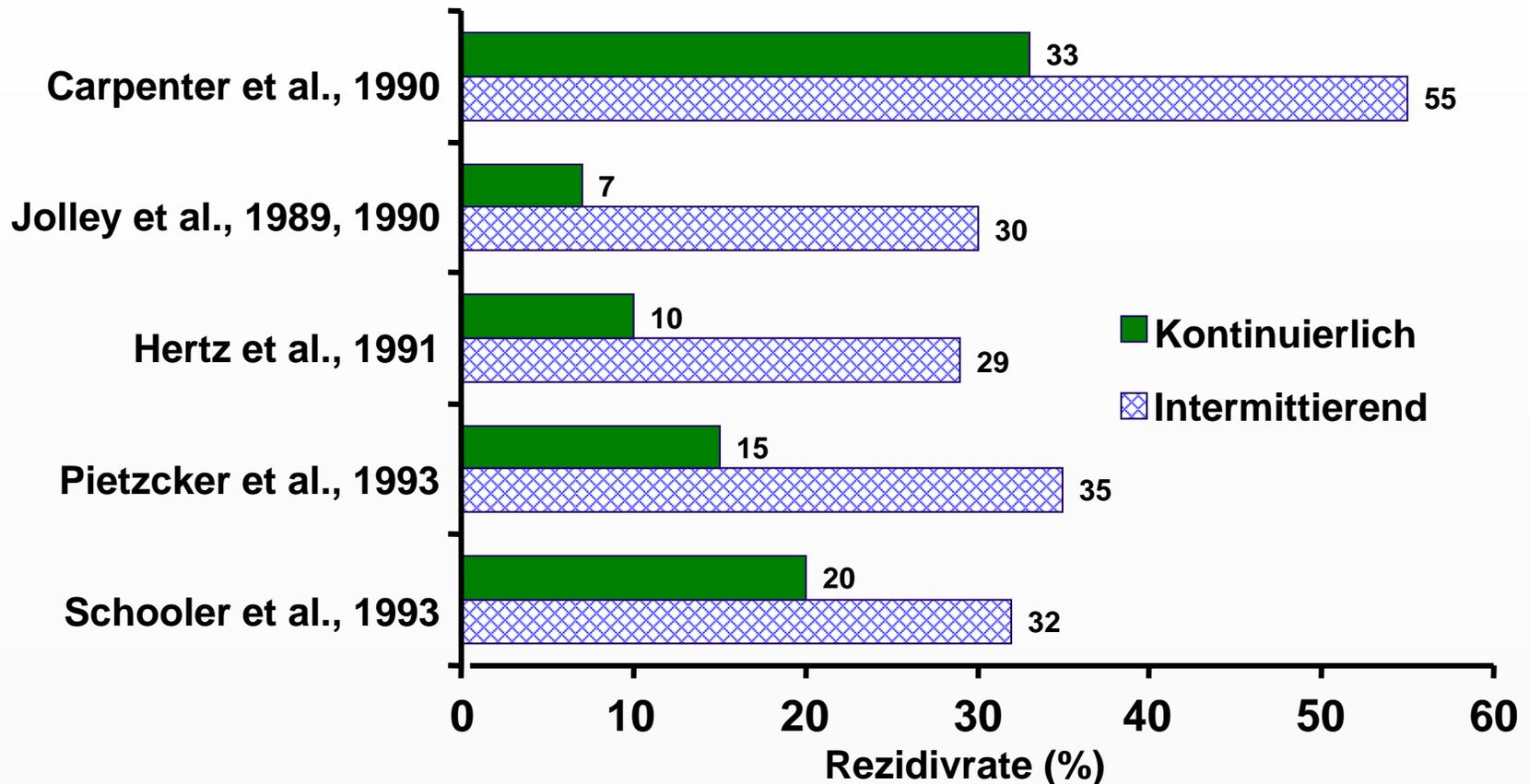
- Chronische Patienten:
  - **Erhaltungstherapie besser** als beide intermittierenden Strategien
- Ersterkrankte:
  - Wirksamkeit Erhaltungstherapie=**Prodromintervention**
  - Compliance besser bei Prodromintervention
  - Geringere kumulative NL-Dosis bei intermittierenden Strategien

Ist die intermittierende Behandlung günstiger bei chronischen Patienten mit eher kritischer Einstellung zur Langzeitmedikation?

- Prospektive 2-Jahres Studie, intermittierende Therapie (n=122) vs. kontinuierliche Therapie (n=164)
- Drop out Rate: intermittierende Beh. **62.5%** und kontinuierliche Beh. **53.7%**
- Schlussfolgerung: die intermittierende Therapie erfordert eine eher höhere Therapietreue

# Kontinuierliche Therapie vs. intermittierende Therapie

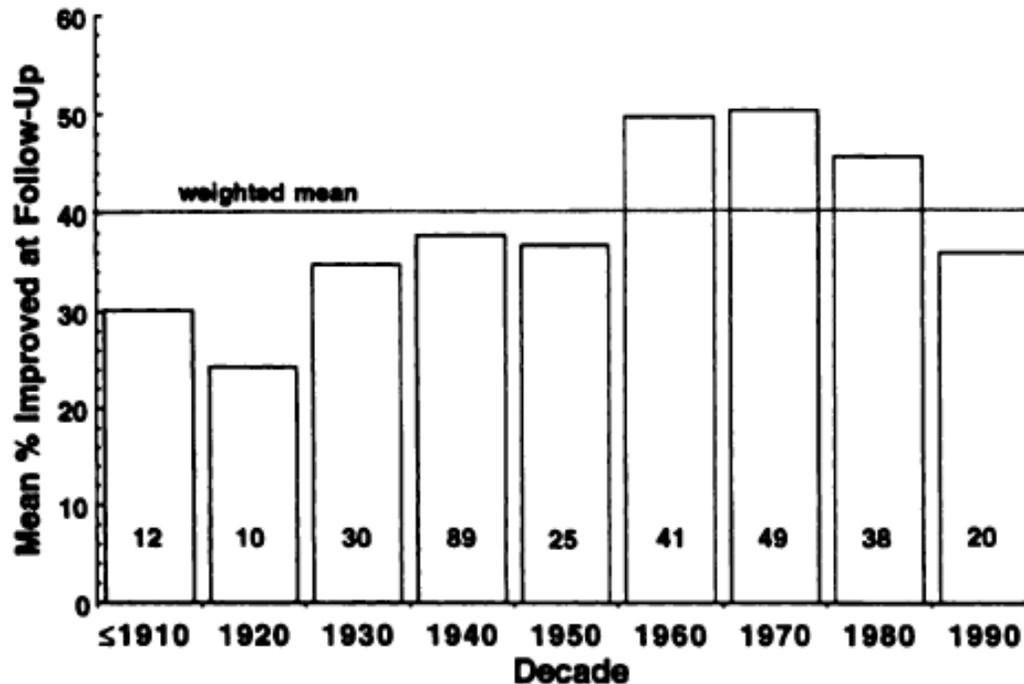
## Nach 1 Jahr



# 100 Jahre Therapie

- Metaanalyse von 320 Studien (n=51.800) seit **1895-1992**
- Symptombesserung über alle Studien: 40,2% (über 5,6 J.)
  - Bei breiten Diagnosekriterien: 46,5%
  - Bei engen Diagnosekriterien: 27,3%

**FIGURE 1. Mean Percentages of Schizophrenic Patient Cohorts Considered Improved in Follow-Ups of  $\leq 10$  Years, by Decades of Studies Reviewed<sup>a</sup>**



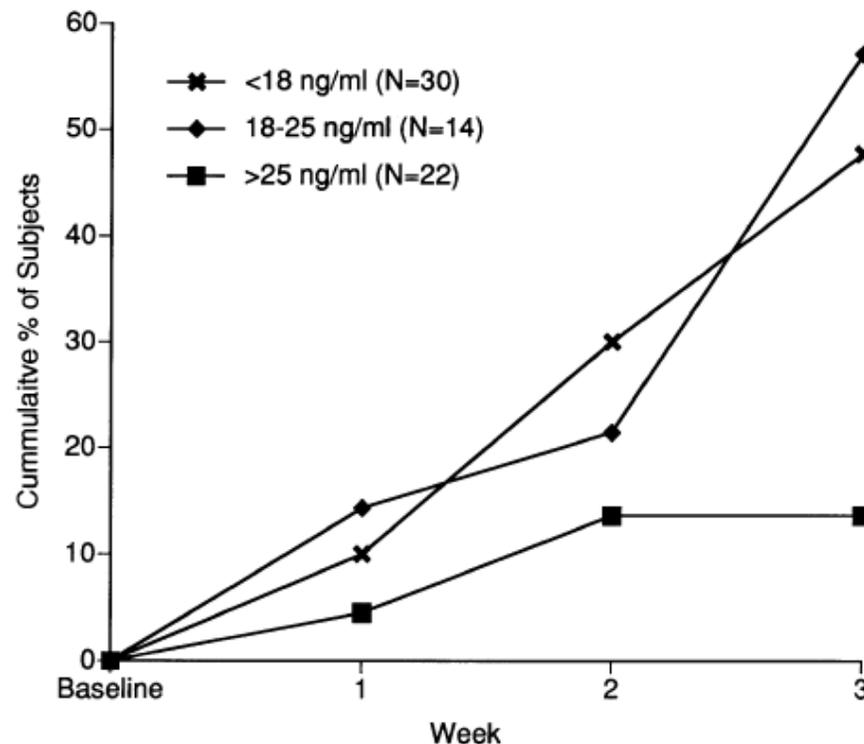
<sup>a</sup>Horizontal line indicates weighted overall mean for the century (40.1%; N=314 cohorts). Numbers inside bars indicate number of cohorts for each decade. Decades are defined by the midpoint of the decade (e.g., the 1950 decade is 1946–1955). The year of a study was defined as the mean of the first and last years of follow-up ( $\leq 1910$  includes all studies from 1895 through 1915). There was significant variation in outcome by decade ( $F=5.9$ ,  $df=8$ , 305,  $p<0.0001$ ).

# Behandlung mit niedrigen Dosen

# Behandlung mit niedrigen Dosen

- 66 akut exazerbierte Patienten mit Schizophrenie
- Randomisierung in 3 Arme mit fixen Haloperidol-Plasmaspiegeln:
  - <18ng/ml
  - 18-25ng/ml
  - >25ng/ml

FIGURE 1. Time to Achieve 30% Improvement in Score on the Full-Scale BPRS for 66 Schizophrenic Patients Over 3 Weeks, by Mean Haloperidol Plasma Level<sup>a</sup>



<sup>a</sup> $\chi^2=6.4$ ,  $df=2$ ,  $p=0.04$ .

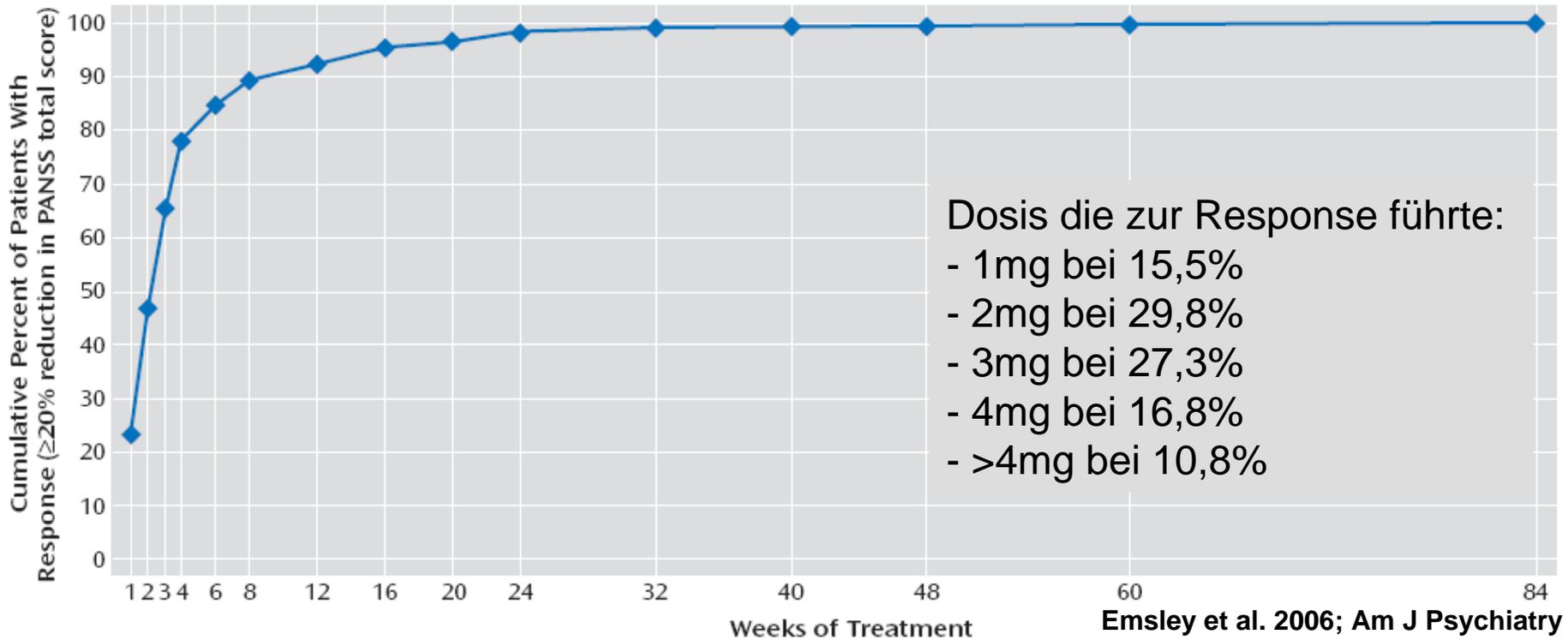
# Niedrige Dosen Typika

- >500-600mg (=10-12mg Haloperid.)  
Chlorpromazin-Äquivalente **ohne** zusätzliche  
Wirkung (Baldessarini et al. 46)
- >375 CPZ (=7mg Haloperidol) **nicht** wirksamer  
(Bollini et al. 47)

# Verlauf der antipsychotischen Wirkung

- Multicenterstudie, 522 Patienten (erste Episode!) unter Haloperidol oder Risperidon -

FIGURE 1. Time Until  $\geq 20\%$  Reduction in Total Score on the Positive and Negative Syndrome Scale After Initiation of Treatment With Risperidone or Haloperidol Among 522 Patients With First-Episode Schizophrenia



## Ungünstige Prädiktoren:

- frühere NL-Exposition;
- längere Episodendauer (nur für naive berechnet)

Ohne Einfluß: Alter, Geschlecht, Studienmedikation

Nonresponder in Woche eins respondieren zu 40% in Woche 4 (aber: Correll et al. 2003)

Emsley et al. 2006; Am J Psychiatry

# Neuroleptika + Psychotherapie

# Psycho- und Soziotherapie

## 18-Monats **Rezidivrate** (n=82 Pat. randomisiert):

- Neuroleptika + 2-wöchentliche supportive Therapie **34%** (39% rehospitalisiert)
- Neuroleptika + Psychoedukation + Überwachung & Intervention bei Prodromalsymptomen + wöch. Gruppentherapie + Angehörigengruppen **17%** (22% rehospitalisiert)

# Das Finnische Modell

- Multizentrische 2-Jahres outcome Studie bei 1. Episode (n=106) funktioneller Psychosen;
- Anwendung des „need-specific Finnish model“ (teamwork, familienzentriert, basale psychotherapeutische Maßnahmen)
- Outcome-Kriterien (Jahr 2, bei 78,5% erhebbar):
  - Zeit im Krankenhaus
  - Auftreten psychotischer Symptome
  - Arbeit
  - GAS score, Grip on Life Skala

**Experimentalgruppe**

- 3 Studienzentren
- minimal neuroleptisches Regime
- mehr Erfahrung mit dem finnischen Modell
- Drop out Rate von n=104 auf n=84; z.B. 5 Pat. wegen Zwangsbeh. in eine andere Einrichtung

**57%** der Patienten erhielten Neuroleptika

**Kontrollgruppe**

- 3 andere Zentren
- üblicher Einsatz von Neuroleptika
- Drop out Rate von n= 58 auf n=51

**94%** der Patienten erhielten Neuroleptika

**Table VIII.** Two-year outcome by site; proportions by percentage.

<i>Outcome measure</i>	<i>Experiment</i>	<i>Control</i>	<i>Total</i>	<i>P</i>
→ Less than 2 weeks in hospital during 2 years	50.8	25.6	41.5	0.011
No psychotic symptoms during last year	58.2	41.0	51.9	0.088
Employed	32.8	30.8	32.1	0.826
→ GAS score 7 or more	49.2	25.0	40.2	0.019
Retained grip on life	65.7	55.3	61.9	0.291

# Das Finnische Modell

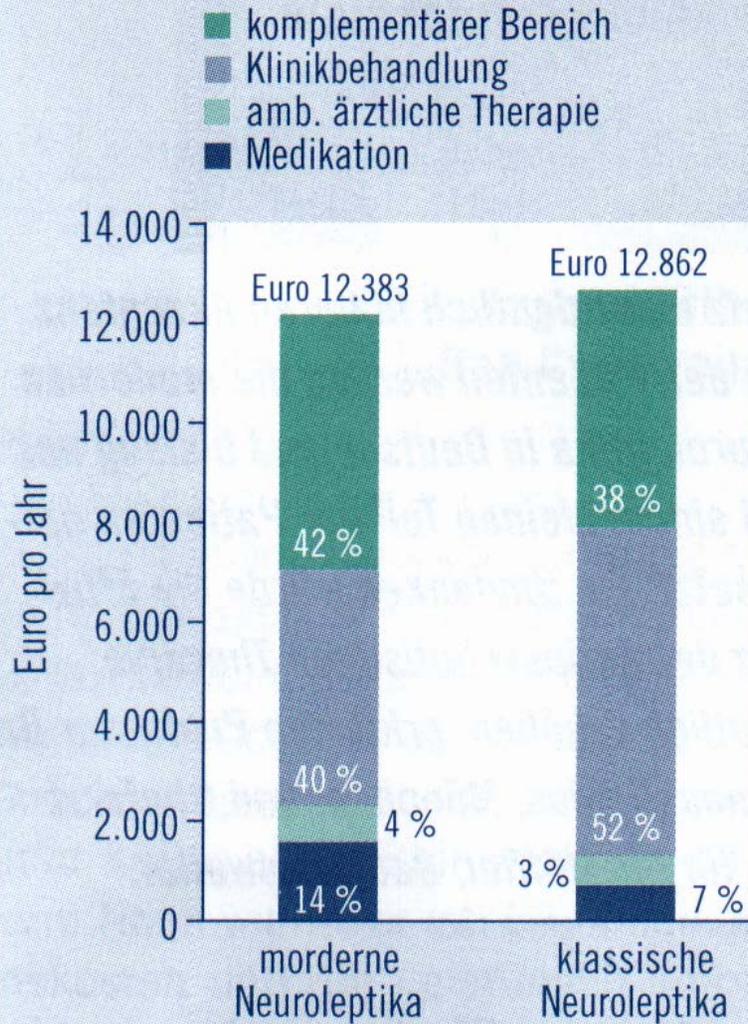
## - Kritik -

- Nur 1. Episode
- funktionelle Psychosen: 295 (Schizophrenie [45%]), 297 (wahnhafte Störung), 298 (kurze reaktive Psychosen)
- Keine alternativen Therapieeinrichtungen
- Outcome-Kriterien durch die Therapeuten geratet
- Mehr Familientherapie und mehr andere Psychotherapien in der Experimentalgruppe

# Probleme im Alltag

- Nicht alle Patienten wollen Psychotherapie
- Familien nicht vorhanden oder nicht bereit zur Kooperation
- Drogenkonsum

# Kosten

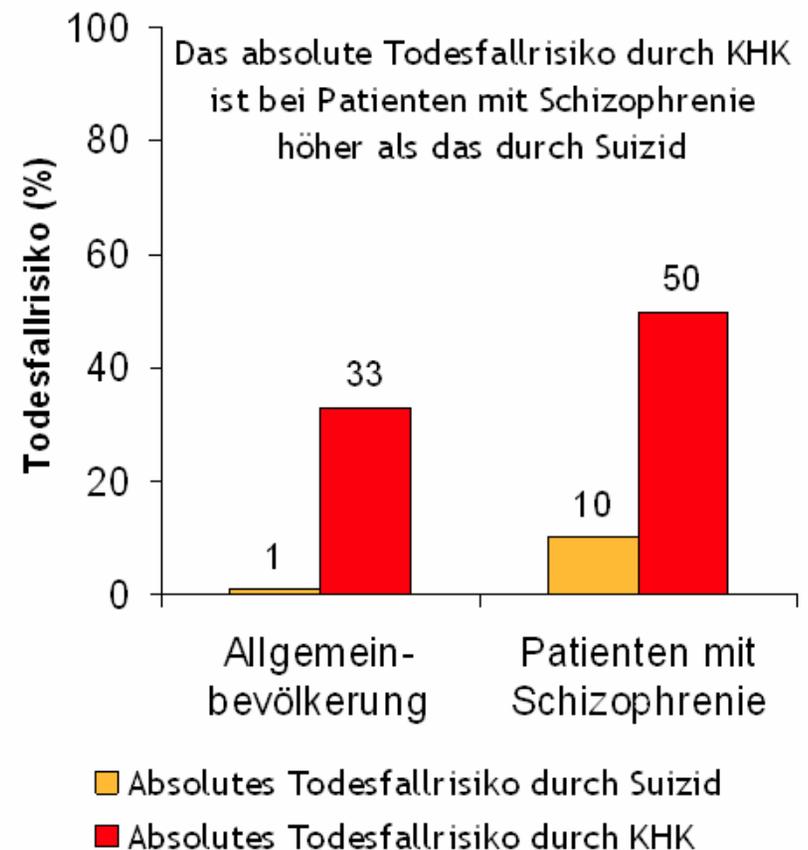
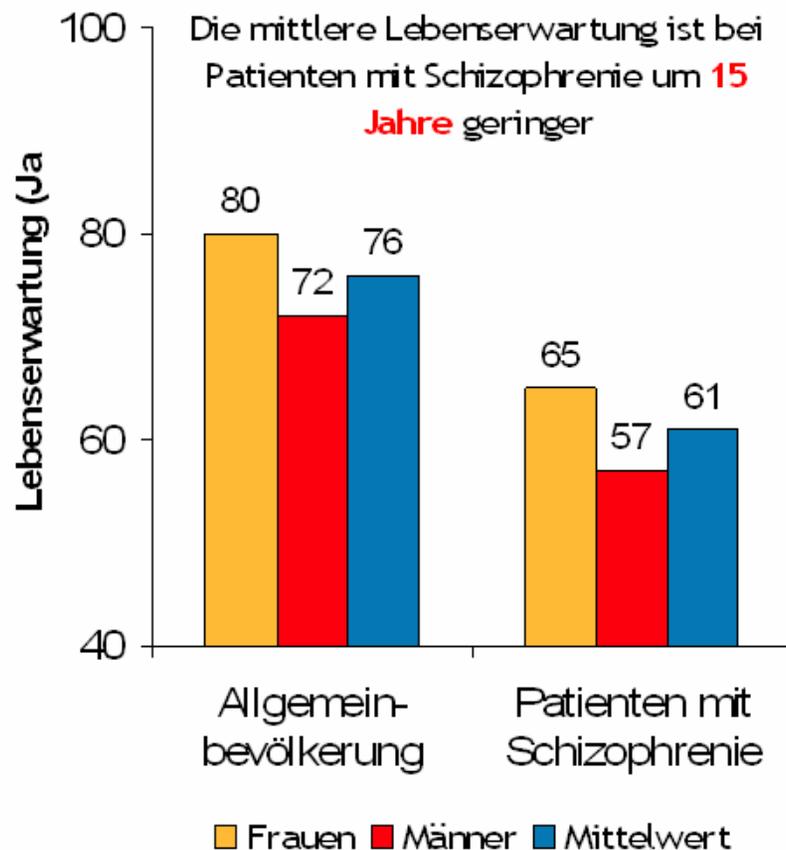


**Abb. 2: Kostenverteilung der Behandlung mit modernen und klassischen Neuroleptika pro Patient und Jahr (Höfler DGPPN 2003)**

# Schizophrenie- Mortalität und Komorbidität

- Etwa doppelt so hohe Mortalität wie Allgemeinbevölkerung
- Lebenserwartung im Schnitt 15 Jahre geringer
  - Suizid
  - Unfälle
  - kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen
  - Metabolische Störungen (z.B. Diabetes mellitus)
  - Suchterkrankungen (Tabak, Alkohol, Cannabis, Kokain, etc.)
    - Stationäre Patienten: 50 – 80 %
    - Ambulante Patienten: 20 – 40 %

# Lebenserwartung von Patienten mit Schizophrenie



## Diabetes mellitus Typ 2:

- bei Schizophrenie, depressiven und bipolaren Erkrankungen 2-4 mal häufiger
- häufiger bei Schizophrenie unabhängig von der Medikation (Bushe & Holt 2004; Ryan et al. 2003)
- häufiger bei Atypika vs. Typika (Haddad 2004)

# Erhöhte Mortalität unter Neuroleptika?

**Longitudinale (17 J.) Studie zur Mortalität bei 99 schizophrenen Patienten (n=39, zwei Suizide)** (Joukamaa et al. 2006, Br J Psychiatry)

**Von 99 Patienten hatten bei Studienbeginn (1978-1980):**

- 20 keine NL
- 31 ein NL
- 34 zwei NL
- 14 drei oder mehr NL

**Art der Neuroleptika:**

- Thioridazin (34%)
- Perphenazin (20%)
- Chlorpromazin (19%)
- Levomepromazin (14%)
- Chlorprothixen (13%)
- Haloperidol (12%)

## **Todesfälle im Verlauf von 17 Jahren unter:**

- keinem NL: 5 (20%)**
- einem NL: 11 (35%)**
- zwei NL: 15 (44%)**
- drei oder mehr NL: 8 (57%)**

## Probleme:

- NL nur bei Studienbeginn dokumentiert (1978-1980), Unklarheit über die folgenden 17 Jahre
- Schwere der Schizophrenie nicht erhoben (schwerer Kranke könnten per se erhöhte Mortalität haben)
- Statistische Trennung von kovariierenden Variablen problematisch (Schwere der Erkrankung und Anzahl der NL; andere Risikofaktoren)

# Erhöhte Mortalität unter Neuroleptika?

**Retrospektive Kohortenstudie bei 481.000 Patienten (Tennessee Medicaid; teils neuroleptisch behandelt) mit 1487 „sudden cardiac death“**

- Anstieg des Risikos mit dem Alter und erhöht bei Männern gegenüber Frauen
- mittlere NL Dosen: rate ratio 2,39
- niedrige NL Dosen: rate ratio 1,30
- frühere NL Verschreibung: rate ratio 1,20

Höhere Raten bei kardialen Vorerkrankungen

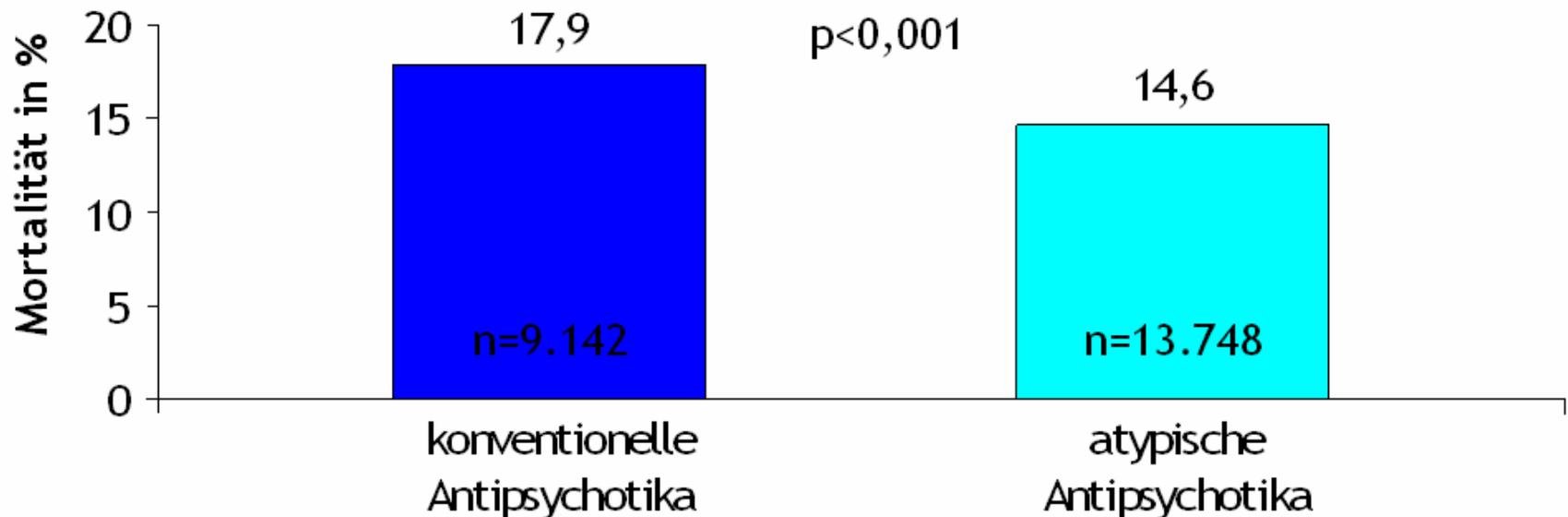
**Problem: Rauchen nicht erhoben!**

# Erhöhte Mortalität unter Neuroleptika?

- Untersuchung der Todesursache bei 67.072 Personen (10-54 J.; 85.399 Personenjahre) die **aktuell oder früher Clozapin** einnahmen (national registry of clozapine recipients to the National Death Index u.a.; Berechnung der Sterberaten kontrolliert für Alter, Geschlecht und Ethnizität 1991-1993)
- 396 Todesfälle; Mortalität unter Clozapin
  - Niedriger für Suizide RR(rate ratio )=0,17; 95% CI=0,10-0.30
  - Höher für untypische Todesursachen (Lungenembolie RR=5,2 und Atemwegserkrankungen RR=2,9)
  - Insgesamt erniedrigte Mortalität (6-fach)
- Mögliche Ursachen: geringerer Nikotin- und Alkoholmißbrauch unter Clozapin (Green et al. 2003)

# Mortalität unter antipsychotischer Therapie bei älteren Patienten mit Schizophrenie

- Patienten: N =22.890 Patienten, 65 Jahre oder älter
- Design: retrospektive Kohortenstudie, Therapie mit konventionellen oder atypischen Antipsychotika
- Studienziel: Vergleich der Mortalität



# Forschungsperspektiven

- Erhebung: wieviele Patienten haben Kombinationstherapien?
- Weitere Studien zur Niedrigdosisbehandlung
- Ambulante Studien zur Langzeitbehandlung
- Berliner Soteria Konzept
- Forschung am Konzept der offenen Station (Campus Mitte und St. Hedwig Krankenhaus)

# Zusammenfassung

- differenzierte und nicht pauschalisierte Betrachtung von Neuroleptika
  - Typika/Atypika
  - Nutzen/Risiken
  - psychotherapeutische Settings
- Zunahme von Studien mit öffentlichen Geldgebern
- Es finden sich Evidenzen für
  - Wirksame Niedrigdosisbehandlung
  - den Benefit von Sozio- und Psychotherapie
  - Die Notwendigkeit unterschiedlicher Therapiekonzepte für Ersterkrankungen und chronische Psychosen