

# Memorandum der DGSP zur Anwendung von Antipsychotika

## 1 Einleitung

Seit über 50 Jahren werden zur Behandlung der Schizophrenie und anderer psychischer Erkrankungen Antipsychotika (Neuroleptika) eingesetzt. Sie sind jedoch keineswegs ideale Medikamente, wie sie etwa für die Therapie wichtiger internistischer Erkrankungen heute zur Verfügung stehen.

Neue Forschungsergebnisse legen nahe, dass das Nutzen-/Risikoprofil von Antipsychotika ungünstiger ist als bisher angenommen wurde, so dass ihre gegenwärtige Anwendungspraxis hinterfragt werden muss. Der Umgang mit Antipsychotika in der psychiatrischen Therapie stellt quasi eine Gratwanderung zwischen Teil-Wirksamkeit und Patientenschädigung dar. Daher sollten dringend Alternativen erforscht werden und zur Anwendung kommen. Ein internationaler wissenschaftlicher Diskurs ist dazu in Gang gekommen.

Ein Expertenhearing der DGSP im März 2009 war ein erster Schritt zur Konsensfindung für einen angemessenen Umgang mit Antipsychotika. Mit dem vorliegenden Memorandum will die DGSP den begonnenen Prozess weiterführen, da die Fachöffentlichkeit bisher noch unzureichend auf die vielfältigen Signale aus internationalen Studien reagiert hat. Das gewachsene Selbstverständnis und die Kompetenz von Patienten und Angehörigen verpflichten zudem, diese in die Diskussion einzubeziehen. Gleichzeitig will die DGSP Wege erschließen, um Alternativen zu einem einseitig auf Psychopharmaka reduzierten Umgang mit Psychosen sichtbar zu machen. Antipsychotika werden weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung von Menschen mit psychotischen Störungen behalten. Es geht hier um die Neubewertung ihrer Wirkungen und Risiken sowie um ihren Stellenwert in einem mehrdimensionalen Behandlungssetting.

Das Memorandum konzentriert sich auf die pharmakotherapeutischen Fragestellungen. Weitere problematische Aspekte der gegenwärtigen psychiatrischen Versorgung wie Ökonomisierung, Qualitätseinbußen, Fehlallokation finanzieller Ressourcen u.a. werden nur am Rande angesprochen, sind jedoch für die Kontextbedingungen der Anwendung von Antipsychotika und Alternativen von erheblicher Bedeutung. Deshalb werden am Ende dieses Textes aus unserer Sicht notwendige Änderungen dieser Rahmenbedingungen für die Therapie aufgeführt, ohne sie jedoch näher zu begründen.

## 2 Problematische Entwicklungen gegenwärtiger Psychiatrie

### 2.1. Biologischer Reduktionismus in der Psychiatrie

Die zurückliegenden Jahrzehnte in Wissenschaft und Praxis der Psychiatrie sind gekennzeichnet von der Dominanz eines weitgehend biologisch fundierten Krankheits- und Behandlungsparadigmas. Begünstigt wurde dies durch neue Erkenntnisse im Bereich der Neurobiologie und die damit verbundenen

Hoffnungen auf eine Aufklärung der biologischen Ursachen psychischer Erkrankungen.

Der einseitigen Interpretation neurobiologischer Forschungsergebnisse und Rückführung psychischer Erkrankungen auf rein biologische Mechanismen und der daraus abgeleiteten Dominanz biologischer Therapieverfahren liegt ein verkürztes Verständnis psychischer Erkrankungen zu Grunde. Dies entspricht nicht dem Stand aktueller neurobiologischer Forschung. Komplexe neurobiologische Modelle zeigen heute gerade die Interdependenzen zwischen biologischen Systemen, sozialer und ökologischer Umwelt und der Subjektivität psychischen Erlebens, und wie sich emotionale und soziale Erfahrungen im Gehirn auch strukturell niederschlagen. Insofern unterstützen gerade neuere neurobiologische Studien, aber auch vielfältige psychologische, sozialwissenschaftliche und anthropologische Forschungsergebnisse, Behandlungsansätze auf der Basis psychosozialer Interaktionen. Auch die Erkenntnis, dass genetische Dispositionen meist erst durch komplexe Gen-Umwelt-Interaktionen zu behandlungsbedürftigen psychischen Störungen führen, widerspricht einem einfachen genetischen Determinismus in der Genese psychischer Störungen.

Viele Hoffnungen einer derartig verkürzten psychiatrischen Wissenschaft haben sich bisher jedoch nicht erfüllt. Dennoch bestimmen Konzepte, welche die Komplexität neurobiologischer Vorgänge in ihrer Interaktion mit der Umwelt nicht adäquat abbilden, nach wie vor die Behandlungspraxis und haben zu einer Verengung psychiatrischen Handelns auf Pharmakotherapie und auf an Medikamentencompliance orientierter Psychoedukation geführt.

## **2.2 Die Ausweitung der Anwendung von Antipsychotika**

Die Verschreibung von Psychopharmaka hat in den letzten Jahren stark zugenommen, weil neue Substanzen als wesentlich nebenwirkungsärmer betrachtet und vermarktet werden und der Anwendungsbereich verschiedener Psychopharmaka stark ausgeweitet wurde. In den Jahren 1999-2001 wurden beispielsweise 6% der Bevölkerung in Süddeutschland zeitweise mit Antipsychotika behandelt.<sup>i</sup> Die praktizierte Anwendung von atypischen Neuroleptika bei affektiven Störungen stellt eine solche Indikationsausweitung dar, ist jedoch weitgehend nicht Evidenz basiert.<sup>ii</sup>

Ein besonderes Problem stellt die zunehmende „Off label“-Verschreibung dar, d.h. die Anwendung dieser Pharmaka bei Störungsbildern oder Altersgruppen, für die sie nicht zugelassen sind. Hierdurch kann es gerade bei älteren und jungen Patienten mit besonderer körperlicher Sensibilität zu teilweise schwerwiegenden Schädigungen kommen.<sup>iii</sup>

## **2.3 Der Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf psychiatrische Forschung und Praxis**

Diese kritisierten Entwicklungen stehen in wechselseitigem Zusammenhang mit dem zunehmenden Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf Forschung, ärztliche Fortbildung und Verschreibungsverhalten. Auch die zum Teil massiven Interessenskonflikte führender Vertreter des Fachgebietes gefährden die Unabhängigkeit der Psychiatrie als Wissenschaft und Praxis und die Integrität des ärztlichen Berufsstandes, da eine unabhängige Bewertung von Medikamenten kaum mehr möglich ist.<sup>iv</sup> Die angesehene Organisation Transparency International spricht angesichts dieser Interessensverflechtungen von einer

„strukturellen (d.h. im System angelegten) Korruption“ im Gesundheitswesen.<sup>v</sup> Die Interessenskonflikte akademischer Forschungsinstitutionen und führender Meinungsbildner gerade in der Psychiatrie werden in den angelsächsischen Ländern als gravierendes Problem in der (Fach-)Öffentlichkeit breit diskutiert. Viele renommierte Universitäten in den USA haben inzwischen begonnen, konstruktive Lösungen zu entwickeln, um den Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf die Medizin zu begrenzen. Diese Diskussion hat bei uns erst begonnen, z.B. mit der Gründung der Initiative MEZIS („Mein Essen zahl ich selbst.“).

Die pharmazeutische Industrie finanziert und kontrolliert inzwischen über 80 % der klinischen Studien. Die Literatur über einseitige Interpretation, selektives Publizieren, Unterdrückung negativer Studienergebnissen, Manipulation von Studiendesigns und –ergebnissen ist inzwischen unübersehbar, so dass viele Ärzte angesichts dieser Ergebnisse nicht mehr wissen, worauf sie sich verlassen können und renommierte Wissenschaftler keinen Hehl aus ihrer grundlegenden Skepsis in die Vertrauenswürdigkeit vieler von der Industrie gesponserten Studien machen.<sup>vi</sup> Beispiele für diese Entwicklungen finden sich im Anhang dieses Memorandums, wo auch auf die Ergebnisse einiger wichtiger Studien Bezug genommen wird, soweit sie für den Sachverhalt relevant sind.

#### **2.4 Anwendung von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen und bei Menschen mit geistiger Behinderung**

Die Verordnung von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen steigt in Deutschland und in anderen westlichen Ländern kontinuierlich an.<sup>vii</sup> Laut AOK stieg vor allem die Verordnung von Risperidon von 2001 bis 2006 für 10-15 Jährige um das 36-fache und für 15-20 Jährige um das 2,7-fache an. Der Verbrauch von Typika blieb in dem Zeitraum unverändert.<sup>viii</sup>

Auch die Anwendung von Antipsychotika zur Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten bei Menschen mit geistiger Behinderung oder mit Autismus muss aufgrund neuerer Studien aufgrund fehlender Wirksamkeit oder erheblicher Nebenwirkungen äußerst kritisch bewertet werden.<sup>ix</sup>

#### **2.5 Antipsychotika in der Geriatrie**

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

Das Mortalitäts- und Schlaganfallsrisiko sowie das Risiko von Herzversagen sind bei älteren Patienten im Zusammenhang mit der Einnahme konventioneller und atypischer Antipsychotika z. T. deutlich erhöht. Die Ursachen dafür sind nicht eindeutig. Da auch die Anwendung von älteren typischen Antipsychotika mit erhöhter Sterblichkeit verbunden ist, besteht zunehmend Konsens, dass Antipsychotika insgesamt bei dieser Patientengruppe sehr zurückhaltend eingesetzt werden sollen.<sup>x</sup>

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

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

### **3. Zur Anwendung von Antipsychotika bei der Behandlung von Menschen mit Psychosen**

Bei schweren psychischen Erkrankungen, insbesondere Psychosen, werden komplexe beziehungsorientierte Behandlungsformen unterbewertet oder gar nicht angeboten und in der Psychosenbehandlung seit über 10 Jahren die sog. atypischen Antipsychotika als der zentrale Behandlungsfortschritt dargestellt. Dies steht im deutlichen Gegensatz zur Behandlung leichter psychischer Störungen, bei denen es spezielle Indikationen für Psychotherapien gibt, die auch vielfältig zur Anwendung kommen. Verantwortlich für diese generelle Fokussierung auf die medikamentöse Behandlung ist die Überbewertung des Nutzens sowie die Unterbewertung der Risiken von Antipsychotika und die unzureichende Implementierung psychotherapeutischer und alternativer Behandlungsmöglichkeiten.

#### ***Überbewertung des Nutzens***

Der Verlauf behandelter schizophrener Patienten hat sich – wie Langzeitstudien zeigen - vor und nach Einführung der Antipsychotika nicht grundsätzlich verändert. Die Anteile mit „gutem“, „mäßigen“, „schlechten“ Behandlungsergebnis haben sich nur geringfügig verschoben, trotz besserer Behandlungsbedingungen insgesamt. Behandlungserfolge hat es mit psychosozialen Interventionen auch schon vor der Einführung der Antipsychotika gegeben.<sup>xii</sup> Auch die Behauptung, Antipsychotika hätten die Enthospitalisierung erst ermöglicht, ist unzutreffend.

Weitere wichtige Studienergebnisse hierzu finden sich auch im Anhang.

#### ***Unterbewertung des Risikos***

Meist irreversible Spätdyskinesien, anteilig dosisabhängig und vor allem unter typischen Antipsychotika sind seit vielen Jahrzehnten bekannt. Erst in den letzten Jahren wurde die Zunahme von Übergewicht, Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und Kardiotoxizität unter Antipsychotika und insbesondere Atypika wissenschaftlich erforscht.<sup>xiii</sup>

Verschwiegene und wenig erforschte Nebenwirkungen von Antipsychotika führen zu einer Gefährdung und Schädigung von Patienten, die dem Nutzen dieser Medikamente entgegensteht. Die Zunahme von Übergewicht, metabolischem Syndrom und Diabetes vor allem durch sog. atypische Antipsychotika erhöhen die somatische Morbidität und damit vermutlich auch die langfristige Mortalität dieser Patienten. Das Risiko eines plötzlichen Herztodes ist für typische und atypische Antipsychotika im Durchschnitt gleich, für einzelne Substanzen jedoch unterschiedlich.<sup>xiv</sup>

Zu weiteren wichtigen Nebenwirkungsaspekten wie Neurodegeneration und Folgen der Dopaminrezeptorblockade siehe den Anhang.

### ***Prävention und Grenzen der Frühintervention mit Antipsychotika***

Die prinzipiell sinnvolle Früherkennung von psychotischen Störungen im sog. Prodromalstadium bringt gegenwärtig die Gefahr mit sich, zu einer nicht begründeten Indikationsausweitung für Antipsychotika zu führen. Konversionsraten von Hochrisiko-Prodromalstadien zu manifesten Psychosen von durchschnittlich 40-50% innerhalb von 2 Jahren rechtfertigen keine generelle antipsychotische Medikation, denn es kommt so notwendigerweise zu schädigenden Fehlbehandlungen.<sup>xv</sup> Hinzu kommen vielfältige ethische Probleme einer bedrohlichen, jedoch oftmals ungerechtfertigten Befürchtung, an einer Schizophrenie zu erkranken. Zudem sind Psychosen nach präventiver Anwendung und Absetzen von Antipsychotika völlig unerforscht. Gute psychosoziale Behandlungsmodelle sind hier von entscheidender Bedeutung. Es ist mehr als erstaunlich, dass es bisher kaum Früherkennungsprojekte gibt, die die erwiesenen therapeutischen Möglichkeiten und Wirkungen von Familientherapie auf die Rückfallrate auch für die Prävention der ersten Episode nutzbar machen. Dies verwundert umso mehr, befinden sich doch die meisten Klienten in der Spätadoleszenz und in Individuations- und Ablösungsprozessen aus ihren Familien.

Frühinterventionsmodelle mit dem zentralen Fokus auf medikamentöser Behandlung nach Beginn von psychotischen Störungen erbrachten bisher nur inkonsistente und geringe, nicht anhaltende Behandlungseffekte.<sup>xvi</sup> Nicht die frühe pharmakologische Intervention, sondern vor allem die psychotherapeutische und psychosoziale Behandlungsqualität scheint von entscheidender Bedeutung für die therapeutischen Möglichkeiten der Frühintervention zu sein.<sup>xvii</sup>

## **4. Zu weiteren Aspekten der Behandlung und Versorgung von Kranken mit schweren psychischen Störungen in der Bundesrepublik**

Menschen mit schizophrenen Störungen sterben weiterhin 20-25 Jahre früher als die Durchschnittsbevölkerung, wobei die Ursachen noch nicht vollständig geklärt sind.<sup>xviii</sup> Neben ungesünderem Lebensstil und höheren Suizidraten gibt es deutliche Hinweise, dass antipsychotische Behandlung (abhängig von der Substanz, Dosis und Polypharmazie) einen Anteil an der höheren Frühsterblichkeit von Menschen mit Psychosen hat.<sup>xix</sup>

Trotz vergleichbar guter Behandlungsbedingungen und deutlich höherer medikamentöser Behandlungsprävalenz bleibt die Schizophrenie in den Industrieländern bezüglich Häufigkeit und Verlauf im Vergleich zu vielen Entwicklungsländern eine Hochrisikoerkrankung.<sup>xx</sup> Dies muss auch bezüglich unserer Behandlungspraxis zu denken geben (vgl. hier zu auch den Anhang).

## **5. „Gegenbewegungen“: Implementierung primär psychotherapeutischer Methoden in der Schizophreniebehandlung**

In anderen europäischen Ländern schlagen sich die neueren Erkenntnisse aus Neurobiologie (s. Abschnitt 2.1) und der Evaluation psychotherapeutischer Interventionen in einer stärkeren Gewichtung der Psychotherapie in der Psychiatrie nieder, in Finnland in dem Recht auf Psychotherapie, auch und gerade für psychotische Patienten, in Großbritannien in den z. T. wegweisenden Behandlungsleitlinien für Schizophrenie des britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE), die z.B. kognitive Verhaltenstherapie und familientherapeutische Interventionen für jeden Patienten obligat vorsehen und weitgehend von der nur auf die Sicherung der Einnahme von Psychopharmaka ausgerichteten „Adherence-Therapy“ (Compliance) und von der Psychoedukation ohne Einbeziehung der Familie oder kognitiv-verhaltenstherapeutische Elemente abraten.

In Deutschland hingegen finden diese Erkenntnisse bislang noch kaum Widerhall in der Praxis. Psychotherapeutische Behandlungsformen, die seit vielen Jahren auch durch systematische Literaturlauswertungen (Metaanalysen) als wirksam anerkannt sind (z.B. Familientherapie, kognitive Verhaltenstherapie), werden nicht implementiert, da keine Anreize bestehen, sie anzuwenden und viele Ressourcen in der Psychiatrie durch die Behandlung leichter psychischer Störungen gebunden sind.

## **6. Notwendige Konsequenzen für die Behandlung psychotisch erkrankter Menschen**

### **– 10 Forderungen der DGSP –**

Die Psychiatrie muss sich als Wissenschaft und Praxis aus ihrer verkürzt biologischen Orientierung befreien und als interdisziplinäre Humanwissenschaft begreifen, in der biologische, psychische und soziale Erklärungsansätze und ihre Forschungsmethoden gleichwertig integriert werden. In diesem Sinn ist eine richtig verstandene und nicht einseitig verkürzte biologische Psychiatrie kein Gegensatz, sondern eine wichtige Brücke zu den verschiedenen Disziplinen, die der Psychiatrie zu Grunde liegen.

Das Fundament einer guten Psychosenbehandlung ist ein komplexes psychosoziales Behandlungsmodell. Antipsychotika sollten in einem solchen Behandlungsansatz selektiv und in der Regel in niedrigen Dosierungen gegeben werden. Sie können die psychosoziale Behandlung ergänzen.

Veränderungen in den folgenden 10 Bereichen erscheinen notwendig:

### **6.1. Psychotherapie und psychosoziale Hilfen im Rahmen der Gemeindepsychiatrie**

Entsprechend den oben angeführten Argumenten sind Hilfen für psychisch erkrankte bzw. behinderte Menschen nur durch regionale gemeindepsychiatrische Hilfesysteme (Gemeindepsychiatrische Verbände)

adäquat möglich. Ambulante, teilstationäre und stationäre Formen der Akutbehandlung, Rehabilitation und Teilhabe müssen als integrierte Systeme in der Lage sein, auf die unterschiedlichen Bedürfnisse und Erfordernisse personenbezogen reagieren können. Dies bedeutet im Einzelnen:

- Die Akutbehandlung psychischer Erkrankungen muss möglichst im Lebensfeld der betroffenen Menschen – d.h. in der Regel zu Hause – stattfinden. Unter Einbezug der Familien sowie des sozialen Kontextes muss der Schwerpunkt einer Behandlung auf psychotherapeutische und psychosoziale Intervention und Begleitung gelegt werden. Dies gilt analog auch für die Langzeitbehandlung, sowie für die Rehabilitation und Teilhabe. Dabei ist eine langfristige tragfähige Beziehungskontinuität so weit wie möglich und sinnvoll sicherzustellen.
- Gemeindepsychiatrische Hilfen sind multidisziplinär zu erbringen. Erforderlich sind nicht nur medizinische Kompetenzen sondern auch Psychotherapie, Soziotherapie, Krankenpflege, Ergotherapie, Kunsttherapie, Musiktherapie, Bewegungstherapie sowie nicht zuletzt Kompetenzen der Sozialarbeit – um nur die wichtigsten zu nennen. Für alle Berufsgruppen ist eine psychotherapeutische bzw. gemeindepsychiatrische Basiskompetenz eine unerlässliche Voraussetzung, um in diesem Feld innerhalb von Verbundsystemen arbeiten zu können.
- Wichtig ist, Psychiatrie-Erfahrene sowie auch Angehörige als „Experten“ in die Hilfen aktiv mit einzubeziehen. Deshalb sollten „Psychoseminare“ und bezahlte Mitarbeit von Experten aus Erfahrung sowie unterschiedliche Formen der Selbsthilfe Teil der Hilfesysteme sein.
- Insbesondere für schwer akut aber auch chronisch erkrankte Menschen sind die Möglichkeiten und Zugänge zu ambulanten, interdisziplinären psychotherapeutischen und gemeindepsychiatrischen Behandlungsmöglichkeiten zu erschließen und zu erweitern.
- Von besonderer Bedeutung ist die Sicherstellung einer frühest möglichen Integration in Ausbildung und Beruf oder sinnvollen Beschäftigung durch professionelle Unterstützung gemäß dem „supported employment“ und der „supported education“.
- Stationäre Milieus für die Akutbehandlung müssen für akut psychotische Menschen angemessen reizgeschützt, traumasensibel und psychosebegleitend sein.
- Es müssen öffentliche Mittel für innovative psychosoziale Projekte unter Beteiligung von Betroffenen und Angehörigen bereitgestellt werden, um Alternativen zur einseitig psychopharmakologischen Behandlung – wie z.B. Soteria-Einrichtungen, bedürfnisangepasste Behandlung und ambulante gemeindepsychiatrische Behandlungsteams – für Patienten zugänglich zu machen.

## 6.2 Pharmakotherapie: Indikationsstellung

- Umfassende Behandlungsaufklärung
- Selektiver und behutsamer Einsatz von Antipsychotika in geeigneten therapeutischen Settings/Kontexten<sup>xxi</sup>  
Hierzu liegen insbesondere experimentelle Studien für die psychosebegleitende Soteria-Behandlung und das finnische bedürfnisangepasste Behandlungsmodell vor.<sup>xxii</sup> In solchen Modellen können über 40 % der Menschen mit erster Episode einer Schizophrenie auch langfristig mit gleich guten oder besseren Ergebnissen ohne Antipsychotika behandelt werden. Weitere ca. 20% benötigen nur

vorübergehend/intervallweise Antipsychotika und für weitere sind häufig sehr viel niedrigere Dosierungen als üblich ausreichend. Andere psychotische Störungen lassen sich noch häufiger auch ohne Antipsychotika behandeln.

- Möglichst niedrige Akutbehandlungsdosis mit Dosisobergrenzen wie z.B. 6 mg<sup>xxiii</sup> bzw. 7,5 Haloperidoläquivalente<sup>xxiv</sup> pro Tag. Additive Effekte bei Polypharmazie sind zu berücksichtigen. Bei Ersterkrankten niedrigere Dosis, z.B. 0.5-2 mg Haloperidoläquivalente pro Tag.<sup>xxv</sup> Ausnahmen sind z.B.: CYP 450 Schnellmetabolisierer; vorbehandelte Patienten mit überhöhter Vormedikation, die nur langsam herunterdosiert werden können.
- Patienten sind nach genauer Aufklärung über alle relevanten Nebenwirkungen so weit wie möglich an diesen Entscheidungen zu beteiligen.
- Langsame Aufdosierung über Wochen, um eine minimale Dosis zu finden. Eine vorübergehende Gabe von Benzodiazepinen ist häufig sinnvoll und unschädlicher als eine Höherdosierung von Antipsychotika.
- Hochdosierungen nur mit strengster und begründeter Indikation<sup>xxvi</sup>
- Angebot langsamer Reduktions- und gegebenenfalls Absetzversuche im Rahmen therapeutischer und psychotherapeutischer Behandlung. Bei Patienten mit seltenen Episoden (seltener als alle zwei Jahre) kann Behandlung ohne Antipsychotika bezüglich des Langzeitverlaufs positiv sein. Psychotische Episoden nach vollständiger Remission können oft auch erfolgreich mit niedrigen Dosierungen oder mittels kurzfristiger Gabe von Benzodiazepinen behandelt werden.<sup>xxvii</sup>
- Vermeidung von Polypharmazie/Kombinationsbehandlungen so weit wie möglich. Wenn diese sinnvoll erscheint, sollte eine antipsychotische Polypharmazie wegen des deutlich erhöhten Mortalitätsrisikos nur unter strenger Kontrolle der kardialen und metabolischen Nebenwirkungen erfolgen.
- Nutzung von Behandlungsvereinbarungen

### 6.3 Pharmakotherapie: Monitoring

- Regelmäßige Kontrolluntersuchungen entsprechend den S3-Leitlinien der DGPPN und den jüngst veröffentlichten Leitlinien zum Monitoring der Psychopharmakabehandlung bei Patienten mit bipolaren Störungen<sup>xxviii</sup>, auch bei Medikamentenumstellungen. Kontrolle von Gewichtszunahme und Übergewicht, Screening auf Diabetes, Hyperlipidämie, QT-Intervall-Verlängerung im EKG, Prolaktinerhöhung und sexuelle Nebenwirkungen, extrapyramidale Störungen, Akathisie, Spätdyskinesien, Katarakt, Myokarditis.<sup>xxix</sup>
- Non-Responder: Patienten, die nachweislich Non-Responder sind, muss spätestens nach einem Behandlungsversuch mit Clozapin und evtl. mit einem zweiten Antipsychotikum die Möglichkeit gegeben werden, unter guter psychosozialer Begleitung die Medikation zu reduzieren und eventuell vollständig abzusetzen.

## **6.4 Anforderungen an die Kompetenz von Therapeuten und Krankenhäuser**

- Mehr psychiatrische und pharmakologische Kompetenz bei der Behandlung von multimorbiden insbesondere älteren Patienten mit psychischen Störungen
- Auch nicht-ärztliche Professionelle (insbesondere auch gesetzliche Betreuer) benötigen eine psychopharmakologische Basiskompetenz.
- Nutzung von intelligenten Softwaresystemen (CPOE) zur frühzeitigen Erkennung von Medikamenteninteraktionen und anderen Risiken bei der Verordnung von Antipsychotika bei multimorbiden Patienten
- Die Qualität der pharmakologischen Behandlung und ihres kontinuierlichen Monitorings sollte ein Kriterium für den Qualitätsstandard eines Krankenhauses sein.
- Einbeziehung der Krankenhausapotheker zur Therapieoptimierung
- Entlassungsbriefe müssen Begründungen für Medikamentenwechsel und Vorschläge für spätere ambulante Veränderungen und Umstellungen enthalten.

## **6.5 verbesserte Rahmenbedingungen**

- Den Möglichkeiten psychotherapeutischer Behandlung, Niedrig-Dosis-Behandlung und Behandlung ohne Antipsychotika entsprechend der aktuellen Leitlinie von NICE muss adäquater Raum eingeräumt werden.
- Recht auf einen medikamentenfreien Behandlungsversuch auch im Krankenhaus. Dies erfordert eine Änderung der Richtlinien des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen, damit die Notwendigkeit der Krankenhausbehandlung nicht alleine durch die Medikamentengabe oder komplexe medikamentöse Behandlungsregimes begründet ist.
- Überarbeitung der S3 Leitlinien Schizophrenie der DGPPN in Kooperation mit anderen Organisationen und Berücksichtigung alternativer Behandlungsstrategien
- Thematisierung des Aspektes „Größere Sicherheit neuroleptischer Behandlung“ innerhalb des von der Bundesregierung verabschiedeten Aktionsplanes zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland.
- Umfassende Transparenzregeln bei der Offenlegung von Interessenskonflikten zwischen Medizin und Pharmaindustrie

## **6.6 Fortbildung – Qualifizierung - Information**

- Verpflichtende von der Pharmaindustrie unabhängige ärztliche Fort- und Weiterbildung für Therapeutinnen und Therapeuten in der Anwendung von Antipsychotika und Psychopharmaka als fester Bestandteil des Curriculums

- Kein kommerzielles Sponsoring für wissenschaftliche Fortbildungen in psychiatrischen Institutionen. Bereitstellung einer ausreichenden industrieunabhängigen Finanzierung von Fortbildungen
- Psychotherapeutisch/sozialpsychiatrisch ausgerichtete Qualifizierungsmaßnahmen für alle Berufsgruppen der Psychiatrie
- Unabhängige Informationssysteme über Psychopharmaka für Ärzte, Patienten und Bürger
- Regeln im Umgang mit Pharmareferenten im Krankenhaus analog den Regeln der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Mainz<sup>xxx</sup>

### **6.7 Einbeziehung von Patienten und Angehörigen**

- Verpflichtende Mitwirkung und Kontrolle durch Betroffene und Angehörige bei der Gestaltung der Versorgung. Sie ist auf allen relevanten Ebenen der psychiatrischen Versorgung erforderlich und möglich (Beiräte, Beschwerdestelle, Gemeindepsychiatrischer Verbund, Psychosoziale Arbeitsgemeinschaften, Anerkennung von nutzergeleiteten Einrichtungen, Einstellung von Psychiatrie-Betroffenen as Angestellte etc.).
- Es gibt inzwischen Qualifizierungsprogramme von und für Betroffene, um Experten aus eigener Erfahrung (peer experts) auch in der Behandlung anderer zu werden. Das mit EU-Mitteln geförderte Projekt Ex-In schafft seit 2005 auch in Deutschland die strukturellen Voraussetzungen für den Einsatz von Psychiatrie-Erfahrenen in verschiedenen sozialpsychiatrischen Berufsfeldern.

### **6.8 Beachtung der UN-Konvention über die Rechte von Menschen mit Behinderungen**

- Die UN-Konvention über die Rechte von Menschen mit Behinderungen ist zu beachten. Die Schaffung von therapeutischen Wahlmöglichkeiten für Betroffene, insbesondere zum Zwecke der Minimierung psychopharmakologischer Behandlung, ist auch vor dem Hintergrund der von der Bundesregierung kürzlich ratifizierten UN-Konvention geboten. Die häufige klinische Praxis, Menschen mit schwerwiegenden oder chronisch rezidivierenden psychischen Erkrankungen keinerlei Mitspracherecht bei der Therapie einzuräumen - mit dem Argument, dass es den Patienten krankheitsbedingt an Einsichtsfähigkeit mangle - ist nicht mehr hinnehmbar.

### **6.9 Versorgungsstrukturen und ihre Finanzierung**

- Regionale Gemeindepsychiatrische Verbände aller relevanten Leistungsträger und Leistungserbringer in verantwortlicher Koordination durch die Kommune, ein regionales gemeindepsychiatrisches Qualitätsmanagement unter Einbeziehung von Betroffenen und Angehörigen sind auf- bzw. auszubauen.

- Regionale Steuerung des Ressourceneinsatzes auf dieser Grundlage.
- Neue Entgeltsysteme, die eine Akutbehandlung am Lebensort unter Einbeziehung der sozialen Bedürfnisse der Patienten ermöglichen und qualifizierte Langzeitbehandlung, Reintegration und Recovery gewährleisten. Regionale Budgets, bessere integrierte Versorgung, Aufhebung der großen Finanzierungsunterschiede zwischen intensiver ambulanter (Home Treatment) und stationärer Vergütung sowie weniger Anreize zur „Chronifizierung“ von Patienten sind von zentraler Bedeutung.
- Mit dem persönlichen Budget ist eine gesetzliche Grundlage zu mehr Teilhabe von Menschen mit Behinderungen geschaffen worden. Evaluationsprojekte können aufzeigen, wie weit Mitentscheidung der Patienten über die Verwendung der für sie zu Verfügung stehenden Gelder mittlerweile umgesetzt ist.

## 6.10 Forschung

- Eine unabhängige Psychopharmaka-Forschung, auch unter Beteiligung von Betroffenen und Angehörigen, muss ermöglicht werden. Eine relativ unabhängige 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 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. Zusätzlich bedarf es in stärkerem Maße wieder öffentlich finanzierter Forschung, damit vielversprechende Forschungsansätze, die der Pharmaindustrie jedoch keine Gewinne bringen, nicht unterbleiben.
- Obligatorische industrieunabhängige Durchführung von Phase-4-Studien (randomisierte Studien unter Routinebedingungen) gleich nach der Zulassung neuer Medikamente als Grundlage für die Erstattungsfähigkeit von Medikamenten. Hierzu sollten über die Verbesserung der psychopathologischen Symptome hinaus gehende patientenrelevante Ergebnisparameter angewendet werden, die z.B. neben Lebensqualität und Langzeitverlauf insbesondere auch die soziale Integration erfassen.
- Verbindliche Meldung aller klinischen Studien in einem öffentlich zugänglichen Studienregister und die zeitnahe Veröffentlichung der Ergebnisse nach Beendigung der Studie.
- Stärkere Gewichtung der Erforschung von nicht-medikamentösen Therapieverfahren. Öffentliche Förderung von Studien und Modellen optimaler psychosozialer Behandlung bei schweren psychischen Erkrankungen auch mit der Möglichkeit minimaler oder fehlender antipsychotischer Pharmakotherapie. Eine solche Förderung käme auch den Wünschen vieler psychiatrischer Patienten entgegen.

## 7. Anhang

### ***Einseitige Information, Unterdrückung von Studienergebnissen, selektives Veröffentlichen von Studien durch weitgehende Kontrolle der Forschung***

90% der Medikamentenstudien sind industrieabhängig.<sup>xxxii</sup> Wurden 1991 noch 80% der industrie gesponsorten Studien durch relativ unabhängige Forscher an Universitäten durchgeführt, so führt die Pharmaindustrie inzwischen 80% dieser Studien selbst durch oder beauftragt damit private Unternehmen (CRO). Sie besteht dabei auf weitgehender Kontrolle der von ihr gesponserten Studien vom Design bis zur Veröffentlichung.<sup>xxxii</sup>

Das hatte schwerwiegende Folgen für die Bewertung und den Einsatz der Antipsychotika. Denn in 90% der Studien zu Atypika wurde das Präparat des Sponsors als das Überlegene ermittelt.<sup>xxxiii</sup> Dies wurde wesentlich dadurch erreicht, dass in 94% aller US-amerikanischen und 80% aller britischen Medikamentenstudien zu Atypika in den Kontrollgruppen mit Typika Referenzdosierungen verwendet wurden, die die obere Grenze der empfohlenen Dosierungen für diese Patienten und oft sogar auch die für schwer Erkrankte überschritten hatten. So entstanden verzerrte Nebenwirkungsprofile in den Kontrollgruppen.<sup>xxxiv</sup>

So kam es erst mit jahrelanger Verzögerung durch die Ergebnisse der industrieunabhängige CATIE-Studie (2005)<sup>xxxv</sup> wie auch der zwei weiteren unabhängigen Studien<sup>xxxvi</sup> zu einer ernüchternden Neubewertung der Atypika nachdem zuvor nur industrieabhängige Studien zur Verfügung standen.

Aber auch hinsichtlich der Antidepressiva kam es 2008 zu einer Neubewertung, weil sich in Meta-Analysen<sup>xxxvii</sup> unter Hinzuziehung bisher unpublizierter Daten von Evaluationsstudien deutliche Hinweise ergaben, dass die Wirksamkeit von Antidepressiva überschätzt, die Nebenwirkungsraten jedoch unterschätzt werden, und der Placeboeffekt deutlich höher ist, als bisher angenommen. Der einfache Grund: von 36 Studien, die durch die FDA mit negativen bzw. fragwürdigen Ergebnissen bewertet waren, wurden bis auf drei nicht (22) oder so publiziert (11), dass sie ein positives Ergebnis übermittelten. Von den Studien mit positiven Ergebnissen (37) hingegen wurde nur eine nicht veröffentlicht. Durch diese selektive Veröffentlichung erhöhte sich die Effektstärke der untersuchten Antidepressiva insgesamt um 32 %. Für leichte (und möglicherweise auch für mittelschwere Depressionen) besteht demnach keine solide Indikation mehr für eine primär medikamentöse Behandlung.

Selektive Publikation und Interpretation von Forschungsergebnissen sind insgesamt zu einem bedeutsamen verzerrenden und irreführenden wissenschaftlichen Problem geworden. Insgesamt 50% der Daten zur Wirksamkeit und 65% zu schädigenden Effekten in randomisierten kontrollierten Studien werden unvollständig publiziert.<sup>xxxviii</sup> Firmen verweigern selbst nationalen Instituten wie dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Herausgabe von Studienergebnissen zur Bewertung von Medikamenten und Behandlungen im Rahmen ihrer gesetzlichen Aufgabe.<sup>xxxix</sup>

Die Herausgeber 12 führender medizinischer Fachzeitschriften erklärten 2001, dass klinische Studien hauptsächlich zum Zweck des Marketing durchgeführt werden und Sponsoren oftmals Design und Datenveröffentlichung kontrollieren.<sup>xi</sup> Dies missbrauche Studien, mache diese zur Farce und auch wissenschaftliche Journals anfällig für Fehldarstellungen.

### **Marketing**

In Deutschland werden pro Jahr 2 Mrd. € für Pharmareferenten aufgewendet, die ganz überwiegend dem Zwecke von Marketing und einseitiger Information dienen und die letztendlich zulasten der Krankenkassen bzw. der Beitragszahler gehen.

Über 90% des von Pharmareferenten in Arztpraxen hinterlassenen Werbematerials sind entweder irrelevant, falsch, nicht belegt oder stimmen mit den Angaben der Literatur, auf die sie sich beziehen nicht überein.<sup>xii</sup> Etwa ein Drittel des Umsatzes der Pharmaindustrie wird für das Marketing von Medikamenten eingesetzt, das 2 bis 3-fache dessen, was sie für Forschung und Entwicklung ausgibt.

Zum Marketing gehört auch die Verteilung von kleineren und größeren Geschenken an die Verordner, die Finanzierung von Kongressteilnahmen, von Ärzteverbänden und Patientenorganisationen sowie sog. Anwendungsbeobachtungen, die meist keinen wissenschaftlichen Wert haben. Obwohl viele Ärzte und Ärztinnen der Meinung sind, ihr Verordnungsverhalten werde dadurch nicht beeinflusst, zeigen Studien eindeutig das Gegenteil.<sup>xiii</sup>

Ebenso beunruhigend ist die Tatsache, dass die pharmazeutische Industrie in mehreren Fällen z. T. erhebliche Nebenwirkungen von Psychopharmaka verheimlicht oder erst mit deutlicher Verzögerung bekannt gegeben hat. Lilly z. B. 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 1,2 Mrd. an 26.000 Diabetesopfer in den USA im Rahmen eines juristischen Vergleichs.

GlaxoSmithCline hielt 5 Jahre lang Studienergebnisse über die Unwirksamkeit seines Antidepressivums Paroxiten und dessen erhebliches Suicidrisiko in der Anwendung bei Kindern zurück. Dies veranlasste die Britische Regierung erst unlängst, auf EU Ebene strengere Gesetze gegen die Unterdrückung von Studienergebnissen zu fordern<sup>xliii</sup>

Gezielte gesetzeswidrige Aufforderung zur Off-label-Verschreibung durch Hersteller haben in den USA zu Strafen und Schadensersatzforderungen in Milliardenhöhe geführt.

Die vielfältigen Verzerrungen und Irreführungen aus Marketinginteressen erzeugen eine Situation, in der weder klinisch noch gesundheitspolitisch verlässliche Entscheidungen getroffen werden können.

### **Überbewertung des Nutzens von Antipsychotika**

Eine Metaanalyse von Hegarty et al<sup>xliiv</sup> über 100 Jahre Schizophrenie-Behandlung zeigte bereits 1994, dass - unter Einschluss von Patienten mit weniger als 6 Monaten Symptombdauer - in Studien vor 1925 ein Anteil von 45% der Patienten

im Verlauf deutlich gebessert waren, während dies in Studien von 1975-1994 nur für 41% zutraf. Schließt man die Patienten mit kurzer Symptombdauer aus, erhöhte sich der Anteil deutlich gebesserter Patienten seit Einführung der Antipsychotika von 20% auf 30%. Effekte durch verbesserte Behandlungsstrukturen und psychosoziale Therapien sind in dieser Zunahme allerdings ebenfalls enthalten.

Langzeitstudien (über 22-32 Jahre) aus der Zeit vor Einführung der Antipsychotika finden vergleichsweise hohe Raten an Gesundung (Recovery) zwischen 46% – 68%, meist ca. 55%.<sup>xiv</sup>

Eine systematisches Review<sup>xvi</sup> von 37 Verlaufsstudien mit Patienten nach erster schizophrener oder schizo-affektiver psychotischer Episode (alle Studien nach 1980 und von durchschnittlich 3 jähriger Dauer) kommt zu folgenden zusammenfassenden Ergebnissen: 42% der 4100 Patienten hatten ein gutes, 35% ein mäßiges, 27% ein schlechtes Behandlungsergebnis. Prädiktor für gute Verläufe war zusätzlich psychosoziale Therapie. Studien mit selektiver Antipsychotika-Behandlung wurden in dem Review nicht berücksichtigt.

Die Enthospitalisierung, die in Großbritannien weit vor 1954 begann, zeigt keinen spezifischen Anstieg nach Einführung der Antipsychotika. In der Rehabilitationsstudie in Vermont<sup>xvii</sup> nahmen nur 25% der erfolgreich enthospitalisierten und rehabilitierten Patienten kontinuierlich Antipsychotika, 25% zeitweise, 50% nie.

### ***Neurodegeneration***

In mehreren bildgebenden Verlaufsstudien seit 1998 zeigte sich eine mit der antipsychotischen Gesamtdosis korrelierende Verminderung der Grauen Substanz vor allem des Frontalhirns. Im September 2008 kündigte die renommierte neurobiologische Psychiaterin Nancy Andreasen in der New York Times<sup>xlviii</sup> die Publikation einer 18-Jahres Verlaufsstudie über 305 Patienten an, durch die sie die Sicherheit gewonnen habe, dass Antipsychotika – neben der Erkrankung selbst - einen zusätzlichen Abbau von Hirnsubstanz verursachen. Bei einigen Patienten betrage der Abbau 1% pro Jahr. Nancy Andreasen empfiehlt möglichst niedrige Dosierungen und mehr nicht-medikamentöse Therapien.

### ***Folgen der Dopaminrezeptorblockade***

Medikamentös antipsychotische Behandlung besteht im Kern aus der Blockade von D2-und anderen zentralnervösen Rezeptoren, was zu einer Verringerung von sogenannten Positivsymptomen führen kann. Dies kann die Psychose symptomatisch verbessern. Die Behandlung mit Antipsychotika korrigiert allerdings nicht die eigentliche neuronale Störung, sondern kann diese sogar paradoxerweise verschlechtern, insbesondere im weiteren Verlauf.<sup>xlix</sup> Denn Antipsychotika verursachen auch eine ungünstige Vermehrung<sup>i</sup> und Sensibilisierung<sup>ii</sup> der Dopaminrezeptoren sowie eine Blockade präsynaptischer D2-Autorezeptoren, die zu einer kompensatorischen Erhöhung der Dopamin-Synthese führen.<sup>iii</sup> Diese kontraproduktiven Effekte bedingen Dosiserhöhungen im Behandlungsverlauf, erhöhte Rückfallraten durch abruptes Absetzen<sup>liii</sup> und eine verstärkte Symptomatik bei späteren Psychosen. Damit wäre ein erheblicher Anteil der Rückfallrate und des Drehtüreffektes durch Antipsychotika mit induziert. Erhöhte Dosierungen und die Vernachlässigung psychotherapeutischer

Behandlungsformen können aus den genannten Gründen daher zu somatischen Schädigungen, vermeidbarem psychischem Leiden, erhöhter Chronifizierung und möglicherweise auch zu einer höheren Frühsterblichkeit führen.

Auch die Induzierung von Negativ-Symptome bzw. einem Defizitsyndrom durch Antipsychotika selbst wird nicht ausreichend beachtet und in die Nutzen/Risiko-Erwägungen miteinbezogen. Das gilt auch dosisabhängig für Atypika.

### ***Behandlungsalltag***

Der gegenwärtige Behandlungsalltag ist gekennzeichnet von de facto Verringerung der Ressourcen für schwer psychisch erkrankte Menschen. Psychotherapeuten behandeln 25 % der Patienten mit 65% der Gesamtausgaben in der ambulanten psychiatrischen Versorgung, Psychiater, PIA und Nervenärzte (fachärztliche Psychiatrie) 75 % der Fälle mit rund 35% der Gesamtausgaben. Je höher der Hilfebedarf von psychisch Kranken, um so weniger stehen bedarfsgerechte Hilfen zur Verfügung. Es besteht eine mangelnde Vernetzung.<sup>liv</sup> Damit einhergehen Qualitätseinbußen sowie häufig eingeschränkte psychosoziale und psychotherapeutische Handlungskompetenz der Professionellen. Die unzureichende Umsetzung der PsychPV, Querfinanzierungen zugunsten somatischen Abteilungen und Gewinnentnahmen bei privaten Krankenhausträgern sind hierfür wesentliche Ursachen. Bestehende Entgeltsysteme und die Kontrollmechanismen der Krankenkassen sowie eine einseitige auf Medikation fixierte Begutachtungspraxis des MDK führen zu Liegezeitverkürzungen ohne ausreichende und abgestimmte ambulante Behandlung. Alternativen zur stationär-psychiatrischen Behandlung werden kaum gefördert. Dies alles verschlechtert die Behandlungssituation schwerer psychisch erkrankter Menschen und führt oft nur zu beschleunigten Drehtüreffekten bei insgesamt nicht verkürzter Hospitalisierungsdauer über längere Behandlungsperioden. Überdosierungen und Polypharmazie sind häufig Folge dieser forcierten Entlassung. Sie gefährden und schädigen Patienten, widersprechen guter ärztlicher Praxis und dem Grundsatz des nihil nocere (schade nicht).

Der Personalmangel auf Akutstationen lässt diese für viele Patienten zu einer zusätzlich belastenden bis traumatisierenden Erfahrung werden.

Letztendlich führen die strikte Trennung der ambulanten und stationären Psychiatrie, die fehlende therapeutische Kontinuität, die finanziellen Anreize für stationäre Behandlungen und die Vergütungspraxis der niedergelassenen Psychiater dazu, dass eine teambasierte, die psychosoziale Gesamtsituation der Patienten berücksichtigende umfassende ambulante Behandlung (wie z.B. in Regionen Skandinaviens und Englands) in Deutschland in vielen Fällen nicht möglich ist. Stattdessen reduziert sich Behandlung hier überwiegend auf die Verordnung von Psychopharmaka.

## 8. Literatur

---

<sup>i</sup> Hamann J, Ruppert A, Auby P, Pugner K, Kissling W (2003) Antipsychotic prescribing patterns in Germany. *International Clinical Psychopharmacology* 18:237-242 2003

<sup>ii</sup> Gentile S (2007): Atypical antipsychotics for the treatment of bipolar disorders. *CNS Drugs* 21: 367-387

<sup>iii</sup> Sickich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delporto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA (2008) Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 165(11):1420-31.

<sup>iv</sup> 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.

<sup>v</sup> Transparency Deutschland: Transparenzmängel, Korruption und Betrug im deutschen Gesundheitswesen, 2005

<sup>vi</sup> Angell, Marcia: Drug Companies & Doctors: A Story of Corruption, *The New York Review of Books*, 56 (1), January 15, 2009

<sup>vii</sup> Schubert I, Lehmkuhl G Increased antipsychotic prescribing to youths in Germany. *Psychiatr Serv*. 2009 Feb; 60(2):269

Bucheler R, Schwab M, Morike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schroder H, Schwoerer P, Gleiter CH (2002) Off label prescribing to children in primary care in Germany: *BMJ* 324:1311-1312

Rani F, Murray ML, Byrne PJ, et al: Epidemiological features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 121:1002–1009,2008;

Aras S, Varol Tas F, Unlu G (2007) Medication prescribing practices in a child and adolescent psychiatry outpatient clinic. *Child Care Health Dev* 33:482-490;).

<sup>viii</sup> *Arzneitelegamm* (2008): 39(6): 69-70

<sup>ix</sup> Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougale CJ (2008) Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest*; 118: 6-14

<sup>x</sup> Morlock, U. (2009) Zwischen Beruhigungspille und Personalmangel, *Soziale Psychiatrie* 3: 22-23

Meissnest, B. (2009) Thesen zur Neuroleptika-Anwendung bei alten Menschen, *Soziale Psychiatrie* 3: 30-31

---

Wall Street Journal online dec 6, 2007, Big Pharma faces grim prognosis: „To continue to prescribe this class of drugs to the elderly in the knowledge that the drugs are causing heart failure, stroke, and sudden death is nothing short of Euthanasia.“

<sup>xi</sup> IQWiG-Bericht Nr. 41/2009:

<http://www.iqwig.de/index.405.html?random=b6d310>

<sup>xii</sup> Bockoven, J.S. & Solomon, H.C. (1975). Comparison of Two Five-Year Follow-Up Studies: 1947 to 1952 and 1967 to 1972. *American Journal of Psychiatry*, 132, 796-801.

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

Daumit, G. L., Goff, D. C., Meyer, J. M., Davis, V. G., Nasrallah, H. A., McEvoy, J. P. et al. (2008). Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophrenia Research*, 105, 175-187.

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

Jin, H., Meyer, J. M., & Jeste, D. V. (2004). Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophrenia Research*, 71, 195-212.

McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C., Nasrallah, H. A., Davis, S. M., Sullivan, L. et al. (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. *Schizophrenia Research*, 80, 19-32.

Meyer, J. M., Nasrallah, H. A., McEvoy, J. P., Goff, D. C., Davis, S. M., Chakos, M. et al. (2005). The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophrenia Research*, 80, 9-18.

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

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

---

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

<sup>xiv</sup> Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM.(2009): Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 360(3): 225-35.

<sup>xv</sup> de Koning MB, Bloemen OJ, van Amelsvoort TA, Becker HE, Nieman DH, van der Gaag M, Linszen DH.(2009): Early intervention in patients at ultra high risk of psychosis: benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand.* 119(6):426-42.

<sup>xvi</sup> Marshall M, Rathbone J.(2006): Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18; (4):CD004718.

de Koning MB, Bloemen OJ, van Amelsvoort TA, Becker HE, Nieman DH, van der Gaag M, Linszen DH.(2009): Early intervention in patients at ultra high risk of psychosis: benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand.* 119(6):426-42.

<sup>xvii</sup> Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB.(2006): A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med.* 36(10): 1349-62.

<sup>xviii</sup> 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.*(10): 1123-31.

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

<sup>xx</sup> World Health Organization (1973) International Pilot Study of Schizophrenia (IPSS). WHO, Genf.

World Health Organization. Schizophrenia (1979) An International Follow-up Study (DOSMED). New York, Wiley

<sup>xxi</sup> Andreasen, N.: „Diese Medikamente müssen mit der niedrigsten möglichen Dosierung angewandt werden. Lieberman, J.: Für alle Medikamente ist die erwünschte Dosis die niedrigste Dosierung, mit der man Vorteile erreicht. („For all medications the lowest dose needed to achieve benefits is the desired dose“.)

Bereits in placebokontrollierten Medikamentenstudien mit Chlorpromazin betrug die Remissionsrate unter Placebo fast 40%, auch nach mehrfachen vorbehandelten Episoden. Thornley B, Adams CE, Awad G.(2000): Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD000284.

<sup>xxii</sup> 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

Ciompi, 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

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

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

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

<sup>xxiii</sup> McEvoy, J.P., Hogarty, G.E., Steingard, S. (1991). Optimal Dose of Neuroleptic in Acute Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48, 739-745.

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

<sup>xxv</sup> Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, McGorry PD, Van Hove I, Eerdekens M, Swyzen W, De Smedt G; Early Psychosis Global Working Group.(2005): Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*. 162(5):947-53.

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

Oosthuizen P, Emsley R, Jadri Turner H, Keyter N. (2004): A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 7(2):125-31.

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

Cullberg J, Levander S, Holmqvist R, Mattsson M, Wieselgren IM.(2002): One-year outcome in first episode psychosis patients in the Swedish Parachute project. *Acta Psychiatr Scand*. 106(4):276-85.

McGorry, P.D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S.M. and Jackson, H.J.(1996): EPPIC: An Evolving System of Early Detection and Optimal Management. *Schizophr. Bull*. 22: 305-326

<sup>xxvi</sup> Royal College of Psychiatrists (2006): Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. Council Report CR138, London  
<http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/CR138.pdf>

---

<sup>xxvii</sup> Carpenter, W.T. Jr, Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B. & Breier, A.F. (1999). Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 299-303.

<sup>xxviii</sup> Ng F, Mammen K O, Wilting I et.a.: The International Society for Bipolar Disorders (ISDB) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar treatments . (2009) *Bipolar Disorders* 11: 559- 595.

<sup>xxix</sup> Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, et al (2004): Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 161(8): 1334-49.

<sup>xxx</sup> Brief vom 14.4.08 von Prof. Dr. Klaus Lieb an alle Pharmahersteller und Pharmavertreter, die mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Mainz Kontakt haben. „Umgang mit pharmazeutischen Herstellern in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Mainz“ in: MEZIS, Nachrichten 2/08 ([www.mezis.de](http://www.mezis.de))

<sup>xxxi</sup> 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>

<sup>xxxii</sup> 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

<sup>xxxiii</sup> 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.

<sup>xxxiv</sup> Hugenholtz 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.

<sup>xxxv</sup> Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, et al (2005): Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 353(12):1209-23.

<sup>xxxvi</sup> 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.

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.

<sup>xxxvii</sup> 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.

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

<sup>xxxviii</sup> 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.

<sup>xxxix</sup> Pressemitteilung Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 10.06.2009 "Pfizer halt Studien unter Verschluss"

<sup>xi</sup> 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.

<sup>xii</sup> Kaiser T, Ewers A, Waltering A, Beckwermert C, Jennen PT, Sawicki PT (2004): Sind die Aussagen medizinischer Werbesprospekte korrekt ?, *Arznei-Telegramm* 35, 2: 21-22

<sup>xiii</sup> Gutachten des Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2005

<sup>xliii</sup> David Batty et al. Drug companies must reveal more data after Seroxat results withheld. *The Guardian*, 6 March 2008

<sup>xliv</sup> Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen M. et al (1994): One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 151, S.1409-1416

<sup>xlv</sup> Harding CM, Zubin J, Strauss JS.(1987): Chronicity in schizophrenia: fact, partial fact, or artifact? *Hosp Community Psychiatry.*38(5):477-86.

Harding CM, Zubin J, Strauss JS.(1992): Chronicity in schizophrenia: revisited. *Br J Psychiatry Suppl.*(18):27-37.

<sup>xlvi</sup> Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB.(2006): A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med.* 36(10):1349-62.

<sup>xlvii</sup> Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A.(1987): The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 144(6):727-35.

---

<sup>xlviii</sup> New York Times 16. September 2008 Interview mit C. Dreifus

<sup>xlix</sup> Howes, O. D. & Kapur, S. (2009). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 549-562.

<sup>i</sup> Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, Kapur S, Zipursky RB, Wilson AA, Christensen BK, Seeman P.(2000): Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl.)*. 152(2):174-80.

Schröder J, Silvestri S, Bubeck B, Karr M, Demisch S, Scherrer S, Geider FJ, Sauer H.(1998): D2 dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizophrenia: a follow-up study with 123I-iodobenzamide single photon emission computed tomography in the drug-naïve state and after neuroleptic treatment. *Biol. Psychiatry*. 43(9):660-5.

<sup>ii</sup> Seeman, P., Schwarz, J., Chen, J.F., Szechtman, H., Perreault, M., McKnight, G.S., Roder, J.C., Quirion, R., Boksa, P., Srivastava, L.K., Yanai, K., Weinshenker, D., Sumiyoshi, T.(2006). Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*. 60(4):319-46.

<sup>iii</sup> Howes, O. D. & Kapur, S. (2009). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 549-562.

<sup>iiii</sup> Baldessarini R.J., Viguera A.C (1995): Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 52(3):189-92.

Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV.(1995): Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry*. 52(3): 173-88.

Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M.(1997): Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*. 54(1): 49-55.

<sup>liv</sup> Melchinger, H. (2008): Umsteuerung dringend geboten, *Deutsches Ärzteblatt* 105, 46 vom 14.11.2008