

Kommentar zum Vortrag von Jürgen Gallinat am 27.2.08 in der Charité durch Volkmar Aderhold v.aderhold@gmx.de

Ich kann keine grundsätzliche Korrektur meiner Aussagen erkennen. Ihnen geht in dem Vortrag die Schärfe relativ verloren. Das liegt m.E. daran, dass sie „weicher“ interpretiert werden, was m. E. nicht berechtigt ist. Einige wichtige Aspekte werden ausgelassen: Folgen der Neurodegeneration, des metabolischen Syndroms und des Diabetes. Insbesondere die daraus abzuleitenden therapeutischen Konsequenzen werden nicht ausreichend berücksichtigt. Ich verweise auf die Punkte 1-15 im langen Text ab Seite 1.

Es wäre weiterführender gewesen, wenn nicht ein anderer Vortrag gehalten worden wäre, sondern die - nach Ansicht von Jürgen Gallinat - falschen Aussagen meines Vortrags kritisiert worden wären.

Der Tatbestand, dass die Versorgungsrealität hinter den Erkenntnissen oft weit zurückbleibt, kann m. E. angesichts der Folgen für die Patienten nicht länger hingenommen werden.

Die therapeutischen Alternativen bestehen und die Überbetonung der Neuroleptika in der Schizophreniebehandlung führt eindeutig zu schlechteren funktionellen und symptomatischen Behandlungsergebnissen und erhöhter Mortalität für die Patienten.

Hier wird der Grundsatz des nihil nocere in nicht hinzunehmender Weise verletzt, denn es gibt therapeutische Alternativen.

Im Einzelnen

Wirksamkeit von NL bei Positiv-Symptomatik

Schizophrenie ist eine in ca. 70% d. F. episodische Erkrankung
Akut-Symptome sind – vor allem in guten therapeutischen Kontexten - bei mehr als 50% der Patienten selbst limitierend bzw. spontan remittierend.

In fast allen Pharmastudien fehlt für diesen Tatbestand eine wirklich angemessene Kontrollgruppe.

Der pharmakologische Fokus schneller Remission unter überhöhter Dosierung hat langfristig oft schwerwiegende Folgen für die Patienten.

Diazepam in der Akutbehandlung

Leider wurde die Pilot-Studie von Carpenter et al (1999) nicht erwähnt. Sie zeigt, dass psychotische Episoden nach vollständiger Remission in 50% der Fälle erfolgreich mit Diazepam behandelt werden können. (Siehe langen Text S. 14)

Absenkung der Rehospitalisierung durch Atypika

Die relativ positiven Daten kommen aus industriegesponsorten Studien. Es gibt jedoch auch schlechtere Einschätzungen bezüglich der Effekte von Atypika: z.B. die CATIE-Studie.

Behandlungsmodell wie Assertive Community Treatment, Familientherapie – ganz zu schweigen vom bedürfnisangepaßten

Behandlungsmodell - könnten die Rehospitalisierungs- und darüber hinaus auch die Rezidivrate locker halbieren. Das könnten wir schon seit mehr als 20 Jahren machen. Wenn wir da auf das bessere Medikament warten, bleiben wir hinter unseren historischen Möglichkeit zurück.

Negativ-Symptome

Unerwähnt blieb, dass Negativ-Symptome nur unter einer Monotherapie von 5 mg Olanzapin oder 50- 100 mg Amisulprid geringfügig besser waren als in der Placebogruppe und dass diese Placebogruppe aus Patienten nach Absetzen von Neuroleptika bestand. Die Effekte von Risperdal sind marginal und für Amisulprid wird der Effekt in einer neueren Studie nicht bestätigt.

Bedeutsam ist daher, dass geringst mögliche Dosierungen Negativ-Symptome am besten verringern. Negativ-Symptome unter einer von 5 mg Olanzapin oder 100 mg Amisulprid nach oben abweichenden Neuroleptika-Medikation sind damit vermutlich anteilig oder vollständig durch ein Neuroleptikainduziertes Defizit-Syndrom (NIDS) verursacht. Dies trifft für einen Großteil der Patienten im klinischen Alltag zu und hat wesentliche nachteilige Folgen für die Rehabilitation.

Neurokognition

Wie sieht es mit meiner Hypothese aus, das Neurokognition bei relativ vielen Patienten durch Neuroleptika verschlechtert wird, dies jedoch unter niedrigen Dosierungen und Atypika (kurzfristig) nur geringfügiger? Atypika scheinen jedenfalls langfristig nicht besser zu sein als Typika. Welche Rolle spielt dabei die neuroleptikabedingte Neurodegeneration? Patienten berichten oft von verbesserter Neurokognition nach Absetzen der Neuroleptika. Entsprechende Kontrollgruppen fehlen

Globale und frontale Neurodegeneration durch NL

Scherk & Falkai erwähnen sie gar nicht in einem Übersichtsartikel in 2004, obwohl sie Studien auswerten, die diese explizit erwähnen.

Sekundäre Veränderungen der Basalganglien unter Clozapin sind für diese Fragestellung nicht bedeutsam.

Die Lieberman Studie (zumindest teilweise von Lilly gesponsort) hat ausgesprochene Schwächen und vor allem sehr fragwürdige Datenaufbereitung und Interpretation.

Hier einiges:

Die Dosierungen sind nicht äquivalent.

Die frontale Degeneration unter Olanzapin beträgt z.B. 41% der von Haloperidol.

Unberücksichtigt sind artifizielle Effekte durch Gewichtszunahme unter Olanzapin. Tatsächlich kommt es nur in der Olanzapingruppe initial schnell zu einer Volumenzunahme des Gehirn (die keinesfalls durch Neurogenese zu erklären ist), die dann im Verlauf langsam wieder verloren geht.

Alle Patienten waren bereits neuroleptisch vorbehandelt. Der vor allem initial größere Reduktionseffekt ist also insgesamt noch viel größer. Zu dieser Problematik steht mehr im langen Text S. 5)
Es gibt mindestens 6 weitere Studien, die eine neuroleptikabedingte Reduktion grauer Substanz zeigen, unter Atypika meist geringer als unter Typika.

Rauchen und Neurodegeneration

Die unmittelbare Verlaufsdynamik der Neurodegeneration nach Einnahme von Neuroleptika spricht gegen bedeutsame überlagernde Effekte. Im übrigen führt die Einnahme von Neuroleptika dosisabhängig zu vermehrtem Rauchen.

Neuroimaging des Nucleus Accumbens unter Belohnungsreizen

Die Kontrollgruppe ohne Neuroleptika hatte ebenfalls keine Signalanhebung. Waren das Patienten nach neuroleptischen Vorbehandlung? Wie lange? Wie lang war die wash out Phase vor der Bildgebung? Die diskrete Signalanhebung unter Risperdal geht vermutlich nicht mit relevanten klinischen Effekten einher.

Mortalität durch Neuroleptika

Es gibt aktuell sicher 14 Studien zu der Thematik, die alle – mit unterschiedlicher Methodik - eine neuroleptikaspezifische Erhöhung der Mortalität zeigen und formulieren. Diese Befunde müssen ernst genommen werden. Einzelne methodische Schwächen heben diese Relevanz nicht auf.

Die **Abhängigkeit der Mortalität von der Anzahl** der eingenommenen Neuroleptika ist sehr erst zu nehmen. In der Studie von Joukamaa ist von einer langfristig recht stabilen Einnahme der Kombinationsbehandlungen auszugehen (persönlich Einschätzung des Autors). 5 weitere Studien bestätigen auch diese Problematik von Kombinationsbehandlungen sowohl für den plötzlichen Herztod als auch für das metabolische Syndrom und den Diabetes. (Mehr dazu im langen Text S.7)

Die **dosisabhängig erhöhte Mortalität** geht auch nicht nur auf die dann oft zu vermutende größere Schwere der Erkrankung zurück. Die Studien nehmen dazu auch Stellung. Patienten sterben auch nicht an der Schizophrenie sondern an umschriebenen somatischen Erkrankungen. Und dies sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei plötzlichem Herztod und bei Folgeerkrankungen des metabolischen Syndrom durch Neuroleptika liegen direkt neuroleptikabedingte Todesursachen vor. Die erst in der letzten 10 Jahren registrierte Zunahme des metabolischen Syndroms hat auch nichts mit der Schwere der Erkrankung zu tun, sondern ist abhängig von der Substanz, Dosis und NL-Kombinationen. Leider wird in dem Vortrag das besondere Problem des metabolischen Syndroms - v.a. durch Atypika - für die Mortalität nur kurz erwähnt und als Problem unzureichend bewertet. Die diesbezüglichen Todesfolgen treten meist erst nach 10-20 Jahren ein, so dass mit einem erheblichen Anstieg erst in den nächsten Jahren zu rechnen ist.

Die Zunahme des Diabetes von 4% auf 14% als fast nur störungsbedingt zu interpretieren und nicht wesentlich als durch Neuroleptika und dabei vor allem durch Atypika verursacht zu interpretieren, ist wissenschaftlich nicht haltbar. (Maßgebliche Studien dazu im langen Text S. 7) Eine erschreckende Zunahme wird auch erst in den letzten Jahren beobachtet und ist damit vor allem Folge der Einführung der Atypika, bei einzelnen Substanzen unterschiedlich. Auch die im Vortrag zitierte Studie von Wang et al (Biol. Psychiatry 2006) belegt genau diesen Zusammenhang.

Clozapin - Suizid - Mortalität

Die Studien von Walker enden alle mit dem 55. L J der Patienten, ab dann erhöht sich die Mortalität jedoch deutlich. Henderson schätzt in der zitierten Publikation selbst ein, dass die lebensrettenden Effekte durch die antisuizidale Wirkung durch die Erhöhung der Mortalität wieder aufgehoben wird.

Überlegenheit der Atypika

Sie hat sich so in Phase 4 Studien nicht bestätigt.

Die Nebenwirkungen bleiben unberücksichtigt.

Aus welchen Medikamenten und Dosierungen wird die Referenzlinie der Typika-Effekte berechnet? Nicht alle Typika sind gleich.

Der zusätzlicher Subgruppen-Vergleich mit „low dose“-Medikation unter Typika ist auf Dosierungen unter 12 mg Haloperidol definiert. Das ist keine „low dose“ sondern eine Dosis, die für mittelschwere Psychosen sogar schon oberhalb des empfohlenen Bereichs liegt. „Low dose“ kann man nicht beliebig definieren. Das ist dann Irreführung.

Es geht m. E. nicht um eine pauschale Beurteilung oder Abwertung von ganzen Substanzgruppen.

Atypische Metaboliten im Typikum Perphenazin

Und wie sieht es mit Flupentixol (Fluanxol) und Perazin (Taxilan) aus? Dann können wir also „atypische“ Neuroleptikabehandlung oft auch deutlich preiswerter haben?

Dieser Erkenntnismangel ist auch der pharmaabhängigen Forschung zu verdanken.

Intervallbehandlung nach First Episode.

Dieses Vorgehen hat jedoch Nachteile gegenüber der neuroleptikafreien Behandlung der entsprechenden Subgruppe. Wenn möglich – und deshalb braucht es die dafür geeigneten Behandlungsformen - sollte man mit Neuroleptika gar nicht erst anfangen. Die bereits früh eintretenden unerwünschten neuronalen Effekte (Upregulation und Neurodegeneration), die u. a. zu einer erhöhten Rezidiv-Rate führen, werden in dem langen Text (S.2) dargestellt.

Studien zur Rezidiv-Prophylaxe

Die Designs werden der Heterogenität der Schizophrenie nicht gerecht.

Es fehlen in den Studien auch Vergleichsgruppen mit zusätzlicher guter psychosozialer Behandlung. Gegen Placebo (und das dann noch nach Absetzen von NL) kontrollieren ist nicht genug.

Niedrigdosierung

Es fehlen in der Darstellung viele Studien, die zu noch niedrigeren Dosierungen kommen. Die Frage ist oft, ab wann man aufdosiert. Manche Patienten brauchen für die Remission einfach länger und benötigen dafür v.a. gute Familien-, Netzwerk und/oder Einzeltherapie.

Formen der begleitenden Psychotherapie

Da kommt es auf die am besten geeignete an.
Nicht jede Form der psychosozialen Therapie ist schon ausreichend.
Supportive Einzelgespräche sind nicht für alle Patienten die am besten geeignete Behandlungsmethode.

Grenzen der Familientherapien- und Netzwerktherapie

Erstmal müssen wir anfangen so zu arbeiten, um die Grenzen zu erkennen.

Fast alle Patienten die zum ersten Mal in die Psychiatrie kommen, haben recht große soziale Netzwerke. Das wird jedoch ohne aktives Zugehen oft nicht so schnell und deutlich.

API-Studie von Lehtinen et al 2000

Man muss bei einer First Episode Studie zu der Untergruppe der schizophrenen die schizophreniformen Patienten hinzunehmen.
Zusammen bilden diese Patienten dann 65 % aller Studienpatienten.
Das sind 69 von insgesamt 106 Patienten.
Dass alle Patienten der Versorgungsregion eingeschlossen werden, ist kein Nachteil sondern ein besonderer Vorteil der Studie.
Das Risiko für psychotische Symptome betrug - nach Faktorenanalyse - in der partiell neuroleptikafrei behandelten Gruppe im 2. Jahr nur 1/3 der Kontrollgruppe mit fast vollständiger neuroleptischer Medikation. Dieses Ergebnis ist noch mal deutlich besser als die Zahlen in der gezeigten Tabelle und steht im Text des Artikels (s. 317). Bei fast gleicher psychosozialer Behandlung (bis auf die höhere therapeutische Kompetenz in der Experimentalgruppe), ist dies ein Effekt der selektiv neuroleptikafreien Behandlung.

Metaanalyse Hogarty

Welche Bedeutung auch immer die veränderte Diagnostik hat, die Neuroleptika haben nichts Wesentliches geändert. Langzeitstudien wie Ciompi & Müller bestätigen nicht den qualitativen Sprung seit Einführung der Neuroleptika sondern zeigen eher eine Verschlechterung des Langzeitverlaufs seit Einführung der invasiven Therapien wie Insulin-Cardiazol- und Elektroschock aber auch in gleiche negative Richtung seit Einführung der Neuroleptika. Die positiven Effekte durch die (fast) zeitgleichen – in England bereits vor Einführung der Neuroleptika gut

wirksamen – Enthospitalisierungsprogramme werden in der Metaanalyse fälschlicherweise dem Neuroleptikaeffekt zugerechnet.

Die historisch bis heute besten Behandlungsergebnisse hatte vermutlich das Moral Treatment von 1800 bis 1850 in UK und USA.

Industriegesponsorte Studien

Ob die methodischen Standards dieser Studien bei der realen Durchführung wirklich eingehalten werden, wage ich aufgrund meiner eigenen Erfahrungen zu bezweifeln. Diese methodischen Standards sind grundsätzlich auch in industrieunabhängigen Studien zu erreichen. Warum denn nicht?

Für die Versorgung braucht man sowieso wenige und dann gute und möglichst langfristige Studien. An denen hat die Industrie jedoch kein Interesse. Und was nützen hohe methodische Standards, wenn sie zur Erzeugung verfälschender Ergebnisse oder verfälschender Interpretation von Ergebnissen benutzt werden. Ich sehe kein inhaltliches Gegenargument, Industrieunabhängigkeit für die zentralen klinischen Studien zu fordern.

Fazit

Das Fundament einer guten Psychosenbehandlung ist ein komplexes und fokussiertes psychosoziales Behandlungsmodell. Neuroleptika müssen in einem solchen Behandlungssystem nur noch selektiv und üblicherweise in niedrigen Dosierungen gegeben werden. Sie ergänzen die psychosoziale Behandlung nur dann, wenn diese allein nicht hinreicht.

Die Kerninterventionen sind m.E.

- Arbeit mit den Familien und dem erweiterten sozialen Kontext von Anfang an und kontinuierlich.
- Beziehungskontinuität (nicht nur Behandlungskontinuität)
- Reizschützende, traumasensible, psychosebegleitende Milieus
- Einzeltherapie bei individueller Indikation
- Direkter Lebensfeldbezug und größtmögliche Normalität
- Psychotherapeutische Kompetenz
- Frühestmögliche Integration in Ausbildung und Beruf

Alle weiteren Interventionen sind m. E. nachrangig.

Die Rate des Nicht-Einsatzes von Neuroleptika und ihre Dosierungshöhe sind dabei *ein* Kriterium für die Behandlungsqualität.

Es ist zu hoffen, das Professionelle und Betroffene möglichst gemeinsam und jeder auf seine Weise Druck machen angesichts dieser schwerwiegenden Folgen unzureichender Behandlungen für die Patienten. Wenn es um erhöhte Mortalität geht, besteht ein ausreichender Grund durch Betroffene und Angehörige aber auch für Professionelle von der Politik bessere Rahmenbedingungen und von den Kassen neue Finanzierungsformen zu fordern. Ein verändertes psychosoziales Versorgungsmodell - im Kern gemäß dem finnischen Need adapted treatment Model - wäre nicht teurer als das bestehende.

Eine „Quantensprung“ ist aktuell nicht durch ein neues Medikament zu erwarten, sondern allein durch komplexe und partiell Neuroleptika ersetzende psychosoziale Behandlungsmodelle.

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

Neue Lösungen sind nicht teurer. Das Geld muss nur anders verteilt werden.