



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Psychiatrie

Vergleich der Therapieerfolge von Antipsychotika erster und zweiter Generation anhand der stationären Verweildauer bei akuten paranoid-schizophrenen Psychosen

Annette Marie Hammer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Matthias Dose
2. Prof. Dr. Johann Förstl

Diese Dissertation wurde am 11.08.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.03.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
__ 1.1 Schizophrenie.....	3
_____ 1.1.1 Allgemeines	3
_____ 1.1.2 Diagnostik.....	3
_____ 1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	3
_____ 1.1.4 Krankheitsverläufe und -formen, Prognose	4
_____ 1.1.5 Epidemiologie, Kosten und ökonomische Bedeutung.....	6
__ 1.2 Antipsychotika in der Therapie der Schizophrenie.....	8
_____ 1.2.1 FGAs	8
_____ 1.2.2 SGAs	10
_____ 1.2.3 Therapiebeginn und -verlauf.....	11
_____ 1.2.4 Begleitmedikation.....	12
2 Fragestellung der Arbeit	13
3 Material und Methodik	16
__ 3.1 Patientenkollektiv	16
__ 3.2 Antipsychotische Medikation	17
__ 3.3 Datenanalyse	18
_____ 3.3.1 Statistik	19
4 Ergebnisse	21
__ 4.1 Vergleich der SGAs und FGAs anhand der VWD	21
_____ 4.1.1 Vergleich aller Patienten des Kollektivs.....	21
_____ 4.1.2 Vergleich der Patienten ohne Medikationswechsel	23
__ 4.2 Einfluss von Medikationswechseln auf die VWD	26
_____ 4.2.1 VWD bei Medikationswechseln abhängig vom ersten Medikament	28
_____ 4.2.2 VWD bei Medikationswechseln abhängig vom zweiten Medikament.....	29
__ 4.3 Medikamentöse Behandlungsverläufe und ihre VWDs.....	30
_____ 4.3.1 Behandlungsbeginn mit einem FGA	30
_____ 4.3.2 Behandlungsbeginn mit einem SGA	31
_____ 4.3.3 Behandlungsbeginn mit einer Kombinationsbehandlung.....	33
5 Diskussion	34
__ 5.1 Vergleich der SGAs und FGAs anhand der VWD	34
__ 5.2 Einfluss von Medikationswechseln auf die VWD	35
__ 5.3 Medikamentöse Behandlungsverläufe und ihre VWDs.....	36
__ 5.4 Stärken und Limitationen der Studie	37
6 Zusammenfassung	39

7 Literaturverzeichnis	41
8 Danksagung	50

Abkürzungsverzeichnis

BMI	–	Körpermasseindex <i>englisch: Body-Mass-Index</i>
CATIE	–	Akronym für <i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i> auch: <i>Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia</i>
CUtLASS	–	Akronym für <i>Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia Study</i> auch: <i>Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia</i>
DGPPN	–	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
D2-Rezeptor	–	Dopamin-Rezeptor 2
D4-Rezeptor	–	Dopamin-Rezeptor 4
EKG	–	Elektrokardiogramm
EPMS et al.	–	Extrapyramidalmotorische Störungen und andere <i>lateinisch: et alii, et aliae oder et alia</i>
FGA	–	Antipsychotikum der ersten Generation <i>englisch: First-Generation-Antipsychotic</i>
GAF-Skala	–	Skala zum Erfassen des allgemeinen Funktionsniveaus einer Person <i>englisch: Global Assessment of Functioning</i>
5HT ₂	–	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
IBM	–	internationales Business-Maschinen Unternehmen <i>englisch: International Business Machines corporation</i>
ICD-10	–	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und Verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision <i>englisch: International statistical Classification of Diseases and related health problems</i>
IQB	–	Interquartilbereich
NICE	–	Nationales Institut für Qualitätssicherung im Gesundheitswesen <i>englisch: National Institute for health and Care Excellence</i>
PASW	–	Analyse-Software <i>englisch: Predictive Analysis SoftWare</i>
PEPP	–	pauschalierendes Entgeltsystem für Psychiatrie und Psychosomatik
SD	–	Standardabweichung
SGA	–	Antipsychotikum der zweiten Generation <i>englisch: Second-Generation-Antipsychotic</i>
SMR	–	Standardisiertes Mortalitätsverhältnis <i>englisch: Standard Mortality Ratio</i>
vgl.	–	vergleiche
VWD	–	stationäre Verweildauer
WFSBP	–	Weltweite Vereinigung der biologischen Psychiatrie <i>englisch: World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>
WHO	–	Weltgesundheitsorganisation <i>englisch: World Health Organization</i>

1 Einleitung

Seit Delay und Deniker 1952 erstmals die antipsychotische Wirkung der Medikamentengruppe, die wegen ihrer damals für die Wirkung als unverzichtbar gehaltenen extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (EPMS) *Neuroleptika* genannt wurde, erkannten, gehört diese zum unabhömmlichen Instrumentarium der akut- und rezidivprophylaktischen Behandlung schizophrener Psychosen (Delay, Deniker, 1956; Delay et al., 1952). Nachdem die These, es gebe keine antipsychotische Wirkung ohne EPMS, ab 1972 durch das als *atypisch* bezeichnete Clozapin widerlegt schien, richtete sich das Forschungsinteresse auf die Entwicklung weiterer ähnlicher Substanzen, die – unter Vermeidung des mit der Anwendung von Clozapin verbundenen Agranulozytoserisikos – eine vergleichbare antipsychotische Wirkung haben sollten.

Beginnend mit Zotepin und Risperidon fanden seit 1990 eine Reihe – in Anlehnung an Clozapin zunächst so benannter – *atypischer* Neuroleptika Eingang in die Behandlung der Schizophrenie, für die eine antipsychotische Wirkung bei gleichzeitig fehlenden oder geringen EPMS und damit eine Überlegenheit gegenüber den herkömmlichen typischen Neuroleptika behauptet wurde.

Eine Reihe klinischer Studien – insbesondere nicht von Herstellern gesponserte – stellen diese behauptete Überlegenheit jedoch in Frage (Kendall, 2011).

Unter Auswertung von Patientendaten eines psychiatrischen Versorgungskrankenhauses vergleicht die vorliegende Arbeit die Effektivität herkömmlicher und neuentwickelter Neuroleptika anhand ihres Einflusses auf die stationäre Verweildauer und prüft damit, in wie weit sich eine Überlegenheit der neuen Substanzen im klinischen Alltag belegen lässt.

Entwicklung und Erfolg der Antipsychotika

Die Entdeckung der Neuroleptika wird von vielen als Revolution in der Psychiatriegeschichte angesehen, zum einen aufgrund ihrer durchschlagenden Erfolge in der Behandlung der Schizophrenie, zum anderen weil dadurch die medikamentöse Therapie als fester Bestandteil der psychiatrischen Behandlung integriert werden konnte (Kerwin, 1995; Pichot, 1987).

Chlorpromazin war das erste Medikament, das als Neuroleptikum eingesetzt wurde.

Erstmals 1950 synthetisiert, wurde seine angstlösende und sedierende Wirkung 1952 vom französischen Neurochirurgen Henri Marie Laborit beschrieben (Laborit et al., 1952). Noch im gleichen Jahr führten es die Psychiater Jean Delay und Pierre Deniker als Psychotherapeutikum ein (Delay et al., 1952).

Der schweizer Neurologe Hans Steck beobachtete 1954 ein motorisches Syndrom unter dieser medikamentösen Behandlung. Aufgrund einer vergleichbaren Symptomatik im Krankheitsverlauf seines Spezialgebietes, der Enzephalitis lethargica, bezeichnete Steck es als *extrapyramidales-dienzephalales Syndrom* (Steck, 1954). Heutzutage spricht man von extrapyramidalmotorischen Störungen.

Steck bezog nun diese Beobachtung auf den Verlauf der Encephalitis lethargica (Economo), bei der es in der Akutphase zu psychose-ähnlichen Symptomen (Halluzinationen, Wahnvorstellungen) kam, die jedoch beim Übergang in das extrapyramidale-dienzephalale Syndrom sistierten.

Er entwickelte daraus die Hypothese, dass ein durch Chlorpromazin hervorgerufenen extrapyramidales Syndrom den Krankheitsverlauf der Encephalitis nachahme und somit für den Eintritt der antipsychotischen Wirkung unverzichtbar sei (Steck, 1954).

Auch der deutsche Psychiater Hans-Joachim Haase hielt den Zusammenhang zwischen antipsychotischer Wirkung und extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen für eine „conditio sine qua non“ (Haase, 1961).

Er nutzte diese Annahme, um mit seinem Handschrift-Test die Mirkografie als subklinisches Anzeichen der EPMS zu identifizieren und damit die Schwellendosis der antipsychotischen Wirkung festzulegen (Haase, 1978).

So war es Haase möglich, die verschiedenen Medikamente anhand ihrer sogenannten *neuroleptischen Schwelle* zu vergleichen, ihre neuroleptische Potenz zu bestimmen und somit die Grundlage für die zum Teil noch heute angewandte Einteilung der Medikamente in nieder-, mittel- und hochpotent zu schaffen (Haase, 1978).

Als Referenzsubstanz für die antipsychotische Wirkung und zur Einteilung in die Potenzstufen dient bis heute das erste Antipsychotikum in Form von Chlorpromazin-Äquivalenten (Schneider, 2011).

Nachdem nach anfänglicher Skepsis auch Delay und Deniker die Tatsache der motorischen Nebenwirkungen von Chlorpromazin und verwandten Substanzen akzeptierten, schlugen sie die Bezeichnung *Neuroleptikum* für die neue Medikamentengruppe vor, das aus dem Griechischen als ‚die die Nerven ergreifen‘ übersetzt werden kann (Jahn, 2004).

Ab 1972 geriet mit der Einführung einer neuartigen Substanz, des Clozapins, die These von Steck und Haase ins Wanken.

In antipsychotisch wirksamer Dosierung traten unter Clozapin keine erkennbaren EPMS auf, weshalb es – in Abkehr von dem für *typisch* gehaltenen Zusammenhang zwischen EPMS und antipsychotischer Wirkung – als *atypisches Neuroleptikum* bezeichnet wurde (Fischer-Cornelssen, Ferner, 1976; Gerlach et al., 1974).

Die anfängliche Begeisterung für Clozapin wich jedoch großer Enttäuschung und Zurückhaltung, als im Rahmen der sogenannten *finnischen Epidemie* 1975 gehäufte Fälle von Agranulozytose mit Todesfolge unter der medikamentösen Therapie beobachtet wurden, was zu dessen geplanter Marktrücknahme führte (Naber, Müller-Spahn, 2013). Fürsprecher des Clozapins, wie Hans Hippus aus München, konnten jedoch die Einigung zur kontrollierten Anwendung erzielen, nach der das Medikament unter Einschränkungen (kein Medikament erster Wahl) und strengen Auflagen (Patientenaufklärung, regelmäßige Blutbildkontrollen, Verpflichtung des Verordners durch Unterschrift eines Revers) auf dem Markt blieb (Naber, Müller-Spahn, 2013).

Die seitdem unternommenen Bemühungen, Clozapin-ähnliche Substanzen zu entwickeln, brachten – beginnend mit Zotepin (1990) und Risperidon (1994), gefolgt von Olanzapin (1996), Quetiapin (2000), Ziprasidon (2001) und Aripiprazol (2002) – eine Reihe neu entwickelter Antipsychotika hervor, die von ihren Herstellern als *atypisch* vermarktet wurden und für die die jeweiligen, in der Regel von den Herstellern gesponserten, Zulassungsstudien eine Überlegenheit gegenüber den jetzt als *typisch* apostrophierten, herkömmlichen Substanzen belegten (Eikelmann, Philipp, 2013; El-Sayeh et al., 2006).

Mittlerweile ist der anfängliche Enthusiasmus gegenüber den Atypika deutlich abgeflaut. Kritische Stimmen stellen deren Überlegenheit immer mehr in Frage [vgl. Abschnitt 2 Fragestellung der Arbeit].

Auch hinsichtlich des EPMS-Risikos stellt sich der Unterschied zwischen den beiden Gruppen als weniger deutlich dar, als anfangs vermutet. Vielmehr scheint es für jedes Antipsychotikum individuell zu sein (Fischer-Barnicol et al., 2008).

Man versucht daher mit den Begriffen Erst- und Zweitgenerationsantipsychotika (englisch: *First- and Second-Generation-Antipsychotics*, FGA und SGA) die irreführende Unterteilung in typisch und atypisch und den suggestiven Namen Neuroleptikum zu verlassen.

1.1 Schizophrenie

1.1.1 Allgemeines

Unter Schizophrenie fasst die internationale Klassifikation psychischer Störungen des Diagnosesystems ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) charakteristische, nicht organisch bedingte Störungen von Denken, Wahrnehmung und Affekt in der Gruppe *Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen* als die häufigste und wichtigste Störung dieser Gruppe zusammen (WHO, 2009).

1.1.2 Diagnostik

Die Diagnose einer Schizophrenie wird nach den klinisch-diagnostischen Leitlinien der ICD-10 gestellt, wenn mindestens ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) von Gruppe 1 - 4:

1. Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bezüglich Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn)

oder aber mindestens zwei Symptome der Gruppe 5 - 8:

5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
6. Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien, Negativismus oder Stupor
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte

fast ständig während eines Monats oder länger gegeben und bestimmte Ausschlusskriterien – wie ausgeprägte affektive Symptome oder Gehirnerkrankung – nicht erfüllt sind (WHO, 2009).

In die differentialdiagnostischen Überlegungen sind alle Ursachen und Erkrankungen miteinzubeziehen, die sich in Form von psychotischen Symptomen äußern können.

Daher geht jeder Erstdiagnose einer Schizophrenie eine klinische, laborchemische und apparative Diagnostik voraus.

1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Ätiologie

Schon seit dem Erstbeschreiber der „Gruppe der Schizophrenien“ (Bleuler, 1911) ist eine familiäre Häufung der Schizophrenie bekannt. Das Krankheitsverständnis der Schizo-

phrenie als genetisch bedingte, sogenannte *endogene Psychose*, ist jedoch nicht mehr zeitgemäß. Mit einer Heredität von 81 Prozent und einer Konkordanzrate von 50 Prozent steht die genetische Komponente zwar als wichtiger Risikofaktor außer Frage, dennoch wurden mittlerweile auch eindeutige exogene Faktoren der Krankheitsentstehung identifiziert (Fabi et al., 2013; Sullivan et al., 2003).

Eine gesicherte Korrelation gibt es beispielsweise zwischen Schizophrenie und Migrationshintergrund, Stadtleben, pränatalen Virusinfektionen, pränataler Mangelernährung und Cannabiskonsum (Cantor-Graae, Selten, 2005; Pedersen, Mortensen, 2001; Penner, Brown, 2007; Zammit et al., 2002).

Das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell vereinigt unterschiedliche Befunde und Hypothesen zur Entstehung schizophrener Psychosen und stellt aktuell ein akzeptiertes Erklärungskonzept dar (Gaebel, Wölwer, 2010).

Es wird dabei von einer angeborenen oder erworbenen Vulnerabilität bestimmter Personen ausgegangen, die in Kombination mit umweltbedingten passageren oder anhaltenden Stressoren und fehlenden Bewältigungsmöglichkeiten zum Störungsbild der schizophrenen Psychose führen kann (Gaebel, Wölwer, 2010).

Pathophysiologie

Einen wichtigen Baustein zum Verständnis der Pathophysiologie schizophrener Psychosen und ihres Ansprechens auf Neuroleptika stellt die Dopaminhypothese dar, die von einer dopaminergen Hyperaktivität im erkrankten Gehirn ausgeht (Horn, Snyder, 1971; van Rossum, 1966).

Die Grundlage für diese heute noch dahingehend aktuelle Hypothese, dass alle antipsychotisch wirksamen Substanzen als Antagonisten an Dopamin-Rezeptoren wirken, schuf 1963 die Arbeit von Carlsson und Lindqvist zur Blockade von Dopamin- und Noradrenalin-Rezeptoren durch Neuroleptika (Carlsson, Lindqvist, 1963).

Um auch die Negativ-Symptomatik suffizient erklären zu können, wurde diese These später um die Annahme erweitert, dass neben der Hyperaktivität des Neurotransmitters in manchen – insbesondere präfrontalen – Hirnarealen eine verminderte Dopaminaktivität bestehen kann (Davis et al., 1991).

Nachdem inzwischen noch die Beteiligung vieler anderer Rezeptoren und Neurotransmitter (beispielsweise Serotonin und Glutamat) nachgewiesen werden konnte, geht man heute von einem Ungleichgewicht verschiedener Neurotransmitter aus, durch das – teilweise indirekt – die dopaminergen Systeme des Gehirns beeinflusst werden (Avila-Rojas et al., 2016).

1.1.4 Krankheitsverläufe und -formen, Prognose

Der ersten akuten psychotischen Episode geht oft eine bis zu fünfjährige Prodromalphase voraus, die durch relativ unspezifische psychiatrische Veränderungen charakterisiert ist (DGPPN, 2005; Gaebel, Wölwer, 2010).

An der Heiden et al. dokumentierten bei einem Viertel der untersuchten Schizophreniepatienten einen Krankheitsverlauf mit nur einer akuten Episode in 12 Jahren. Durchschnittlich ist aber laut dieser Quelle mit circa vier akuten Episoden pro Patient in 12 Jahren zu rechnen (an der Heiden et al., 2005).

Nach Abklingen der Akutphase kann die Symptomatik unterschiedlich ausgeprägt sein. Sie kann von nicht vorhandenen bis kontinuierlich nach jeder Akutphase zunehmenden sogenannten Residualsymptomen reichen.

Die ICD-10 unterscheidet daher die Verläufe in kontinuierlich, episodisch, mit zunehmenden oder stabilen Defiziten und Episoden mit vollständigen und unvollständigen Remissionen (Graubner et al., 2013).

Bei anhaltender Remission kann sich eine Gesundungsphase (die sogenannte *recovery*) anschließen. Cannavò et al. konnten diese Phase jedoch nur in 12 Prozent der Fälle über zwei Jahre hinaus nachweisen (Cannavo et al., 2016).

Für die meisten Betroffenen handelt es sich demnach um ein chronisches Störungsbild (Moller et al., 2011; Newman et al., 2012).

Je nach vorherrschender Symptomkonstellation untergliedert die ICD-10 das Krankheitsbild Schizophrenie in verschiedene Unterformen, die auch als *Prägnanztypen* bezeichnet werden [Tabelle 1].

F20.–	Schizophrenie
F20.0	Paranoide Schizophrenie
F20.1	Hebephrene Schizophrenie
F20.2	Katatone Schizophrenie
F20.3	Undifferenzierte Schizophrenie
F20.4	Postschizophrene Depression
F20.5	Schizophrenes Residuum
F20.6	Schizophrenia simplex
F20.8	Sonstige Schizophrenie
F20.9	Nicht näher bezeichnete Schizophrenien

Tabelle 1: Formen der Schizophrenie, Quelle: (WHO, 2009)

Die paranoide Schizophrenie ist die mit Abstand häufigste Unterform (Gaebel, Wölwer, 2010; Remschmidt, Theisen, 2011). Laut statistischem Bundesamt betrug ihr Anteil an den vollstationären Behandlungen schizophrener Störungen 2015 87,89 Prozent (Statistisches Bundesamt, 2017c).

Sie ist gekennzeichnet durch paranoide Wahnvorstellungen, die oft in Begleitung von akustischen Halluzinationen und anderer produktiver Symptomatik auftreten (Graubner et al., 2013). Der Hauptteil dieser Krankheitsform wird im Erwachsenenalter diagnostiziert und verläuft prognostisch günstig (Gaebel, Wölwer, 2010; Remschmidt, Theisen, 2011).

Auch wenn die Prognose in vielen Fällen schwierig und abhängig von der Verlaufsform ist, gibt es modifizierende Faktoren.

So scheinen beispielsweise eine stabile Partnerschaft beziehungsweise der Ehestand, die Kenntnis klar identifizierbarer Auslösefaktoren, fehlende psychiatrische Komorbiditäten und eine Behandlungsakzeptanz des Patienten den Krankheitsverlauf prognostisch günstig zu beeinflussen (Gaebel, Wölwer, 2010; Simonsen et al., 2007).

1.1.5 Epidemiologie, Kosten und ökonomische Bedeutung

Epidemiologie

Aktuell beträgt die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie 0,4 bis 0,5 Prozent (Long et al., 2014; McGrath et al., 2008; Saha et al., 2005).

Es herrscht schon länger Uneinigkeit bezüglich der Frage, ob ein Geschlecht für die Krankheit prädisponiert ist.

Obwohl viele ältere Studien eine ausgeglichene Geschlechterverteilung zeigten, weisen neuere Arbeiten auf einen erhöhten männlichen Anteil bis zu einer Ratio von 1,4 : 1 hin (Aleman et al., 2003; Kekesi et al., 2015; McGrath et al., 2008; Perala et al., 2007; Saha et al., 2005).

Auch die 2015 dokumentierte Verteilung des statistischen Bundesamtes gab unter den vollstationären Fällen einen Anteil männlicher Patienten von 60,4 Prozent und einen weiblicher Patienten von 39,6 Prozent an (Statistisches Bundesamt, 2017c).

Die Erstdiagnose einer Schizophrenie wird häufig in jungen Jahren gestellt, wobei der Risikogipfel zwischen dem fünfzehnten bis zwanzigsten und fünfunddreißigsten Lebensjahr liegt (DGPPN, 2005; Remschmidt, Theisen, 2011).

Der frühe Beginn hat zur Folge, dass Betroffene oft lange mit der Erkrankung leben müssen – im Durchschnitt 30 Jahre (Tandon et al., 2008).

Anhand der Krankenhausaufenthalte schätzte man 2008 die Anzahl aller an die Krankheit verlorenen Lebensjahre in Deutschland auf 102.000 bis 143.000 (Frey, 2014).

Aufgrund erhöhter Suizidraten und Unfällen mit Todesfolge, aber auch wegen vermehrter körperlicher Gebrechen wie beispielsweise kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen, zeigt sich eine erhöhte Mortalität Betroffener im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung (DGPPN, 2005).

Das Mortalitätsrisiko Erkrankter ist um das Zweieinhalb- bis Dreieinhalbfache erhöht (*standard mortality ratio*, SMR: 3,6) (McGrath et al., 2008; Reininghaus et al., 2014).

Kosten und ökonomische Bedeutung

Auch wenn Schizophrenie eher selten ist, ist sie doch einer der häufigsten psychiatrischen Einweisungsgründe in Deutschland und mit überdurchschnittlichen hohen Kosten verbunden (Statistisches Bundesamt, 2017a).

Daher ist auch der ökonomische Aspekt von Relevanz.

2008 beliefen sich die Kosten für Schizophrenie auf 1,9 bis 2,7 Prozent der Gesundheitsausgaben (Frey, 2014). Ein Vergleich mit der Prävalenz verdeutlicht den hohen Kostenaufwand für diese relativ seltene Krankheit.

Eine Studie schätzte die jährliche finanzielle Belastung durch Schizophrenie aus gesellschaftlicher Perspektive in Deutschland 2008 je nach angenommener Prävalenz auf 9.63 Milliarden bis 13.52 Milliarden Euro (Frey, 2014).

Ein Kostenvergleich aus diesem Jahr ergab aus direkten und indirekten Kosten 23.028 Euro Ausgaben pro Patient (Frey, 2014). Den größten Anteil davon nahmen die direkten medizinischen Kosten, wie Medikamente sowie die ambulante und stationäre Versorgung, ein (Frey, 2014).

Zu den indirekten Kosten zählt der Produktivitätsverlust, dem bei der Schizophrenie aufgrund ihres meist chronischen Charakters eine besondere Bedeutung zukommt.

Nach Verletzungen und Vergiftungen gehen psychische Störungen mit dem zweithöchsten Anteil an verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren einher (Statistisches Bundesamt, 2017b).

Bei sehr jungen Patienten (unter 25 Jahre) ist oft eine Vollzeit-Betreuung durch Angehörige nötig. Dieser zusätzliche Produktivitätsverlust führt zu einer weiteren Kostensteigerung (Frey, 2014).

Noch vor ein paar Jahren unterschieden sich die Kosten zwischen beiden für die Schizophrenie relevanten Medikamentengruppen deutlich [Tabelle 2, Stand 15.11.2006].

Die alten Medikamente (FGAs) hatten ihren Patentschutz lange verloren, die aufstrebende neue Medikamentengeneration (SGAs) jedoch nicht.

Nicht zuletzt deswegen wurden viele Kosten-Effektivitäts-Analysen der Medikamente durchgeführt.

Aktuell haben sich die Kosten nahezu nivelliert [Tabelle 2, Stand 04.01.2017]. Dies könnte sich durch SGA-Neuentwicklungen allerdings bald wieder ändern.

SGAs Stand 15.11.2006			SGAs Stand 04.01.2017		
Wirkstoffname	Dosis/Tag	Kosten für 28 Tage ¹	Wirkstoffname	Dosis/Tag	Kosten für 28 Tage ²
Amisulprid	400 mg	62,32 €	Amisulprid	400 mg	25,2 €
Aripiprazol	15 mg	190,20 €	Aripiprazol	15 mg	52,36 €
Clozapin	300 mg	57,98 €	Clozapin	300 mg	35,84 €
Olanzapin	10 mg	177,40 €	Olanzapin	10 mg	22,12 €
Quetiapin	400 mg	152,20 €	Quetiapin	400 mg	27,72 €
Risperidon	4 mg	127,82 €	Risperidon	4 mg	7,28 €
Ziprasidon	80 mg	129,35 €	Ziprasidon	80 mg	67,76 €
FGAs Stand 15.11.2006			FGAs Stand 04.01.2017		
Flupentixol	10 mg	32,19 €	Flupentixol	10 mg	33,04 €
Haloperidol	10 mg	Ab 10,54 €	Haloperidol	10 mg	7,56 €
Perazin	200 mg	Ab 23,51 €	Perazin	200 mg	12,88 €
Perphenazin	24 mg	30,53 €	Perphenazin	24 mg	33,60 €

Tabelle 2: Kosten antipsychotischer Medikation Stand 2006 und 2017, Quelle für Stand 2006: (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 05/2006)

Da die vorliegende Arbeit die Medikamente primär anhand der stationären Verweildauer vergleicht, ist ein weiterer Aspekt erwähnenswert:

Bis einschließlich 2012 wurden die voll- und teilstationären Leistungen psychiatrischer und psychosomatischer Einrichtungen überwiegend mit tagesgleichen Abteilungspflege-

¹ Preise: Lauertaxe

² Kosten errechnet mit dem billigsten zu findenden Preis laut www.medizinfuchs.de, Stand: 04.01.2017

sätzen sowie Basispflegesätzen für die nicht-medizinischen Kosten des Krankenhauses finanziert.

Dadurch korrelierten die Fallkosten stark mit der Dauer der Krankenhausbehandlung. Über die Aufenthaltslänge im Krankenhaus konnte direkt auf die Kosten der Behandlung eingewirkt werden.

Diese möglichst gering zu halten, war aus naheliegenden Gründen vor allem im Interesse der Krankenkassen als Kostenträger.

2012 wurde aufgrund des mangelnden Leistungsbezuges der Pflegesätze ein neues Vergütungssystem eingeführt, das *pauschalierende Entgeltsystem für Psychiatrie und Psychosomatik* (PEPP). Seit 2017 ist dessen Anwendung verpflichtend.

Damit erhalten psychiatrische Krankenhäuser eine pauschale Vergütung, die sich je nach Erkrankung mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes verringert.

Kritiker halten dagegen, dass so den individuellen Krankheitsverläufen in der Psychiatrie nicht Rechnung getragen wird.

Mit dem PEPP wurde ein System geschaffen, das durch verkürzte Verweildauern einen finanziellen Anreiz für die Kliniken schafft.

1.2 Antipsychotika in der Therapie der Schizophrenie

Ein schnelles Eingreifen in der Akut-Situation und eine suffiziente Erhaltungstherapie sind in der Behandlung der Schizophrenie entscheidend.

In der akuten Phase kommt der medikamentösen Intervention in Form der Antipsychotika zunächst die therapeutische entscheidende Rolle zu (DGPPN, 2005).

Die Wirksamkeit dieser Medikamente ist weitreichend belegt (Goldberg, 1985; Small et al., 1997; Srisurapanont, Maneeton, 1999; Zimbroff et al., 1997).

Um die Funktionalität im Alltag zu gewährleisten, die Lebensqualität dauerhaft und nachhaltig zu verbessern, aber auch um die Compliance in Remissionsphasen zu sichern, haben sich ergänzende psychotherapeutische Verfahren bewährt.

Meta-Analysen werfen ein ernüchterndes Bild auf die therapeutischen Langzeiterfolge der Schizophreniebehandlung und zeigen, dass sich nur wenige Patienten (beispielsweise bei Jääskeläinen et al.: Einer von sieben) dauerhaft in der sogenannten Gesundungsphase halten konnten (Jaaskelainen et al., 2013).

1.2.1 FGAs

Die chemische Struktur der FGAs lässt eine Einteilung in vier große Gruppen zu: Butyrophenone, Phenothiazine, Diphenylbutylpiperidene und Thioxanthene (Schneider, 2011).

Klinisch ist es sinnvoller, die von Haase eingeführte Unterteilung in verschiedene Potenzstufen vorzunehmen.

Hochpotente FGAs

Hochpotente konventionelle Antipsychotika zeichnen sich durch eine starke D₂-Rezeptorhemmung aus. Sie zeigen eine gute antipsychotische Wirkung und ausgeprägte extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen. Die hohe Affinität zum Dopamin-Rezeptor

bedingt eine geringe Bindung anderer Rezeptortypen und dadurch wenig anticholinerge, sedierende oder sonstige vegetative Nebenwirkungen (Bandelow et al., 1991).

Die dopaminerge Hemmung im tuberoinfundibulären System führt zu einer Enthemmung der Prolaktinausschüttung. Das führt in manchen Fällen zu messbaren Prolaktinanstiegen mit den entsprechenden Folgen wie Galaktorrhö (30 bis 80 Prozent), Amenorrhö (13 bis 23 Prozent), sexuelle Erregungs- und Appetenzsteigerung (bis zu 50 Prozent) und Osteoporose (Schneider, 2011).

Butyrophenone wie Haloperidol und Benperidol haben die höchste Affinität zum Dopaminrezeptor (Schneider, 2011).

Niederpotente FGAs

Niederpotente konventionelle Antipsychotika haben ein breiteres Rezeptorbindungsprofil und eine deutlich geringere Affinität zum D2-Rezeptor.

Die antipsychotische Wirkung ist entsprechend schwach und die sedierende Wirkung steht im Vordergrund. Extrapyramidale Nebenwirkungen zeigen sich zwar kaum, dafür bedingen die Rezeptoreigenschaften ein breites Spektrum an vegetativen und anticholinergen Effekten, wie beispielsweise Hypersalivation, Akkommodationsstörungen, Miktionsstörungen und vermehrte Schweißneigung (Remschmidt, Theisen, 2011).

Andere häufige Nebenwirkungen unter FGAs betreffen das blutbildende und kardiovaskuläre System sowie die Leberfunktion (Remschmidt, Theisen, 2011; Schneider, 2011).

In manchen Fällen kann eine herabgesetzte Krampfschwelle epileptische Anfälle auslösen (Alper et al., 2007; Remschmidt, Theisen, 2011; Schneider, 2011).

Tabelle 3 liefert einen Überblick über mögliche FGA-bedingte Nebenwirkungen anhand von drei hochpotenten, häufig verwendeten Substanzen.

FGAs	Sedierung	EPMS	Akathisie	Orthostase	EKG-Veränderungen	Anticholinerge Wirkung	Gewichtszunahme	Prolaktinerhöhung	Blutbildveränderungen
Fluphenazin	+	+++	+++	+	++	+	+	+++	+
Flupentixol	+	+++	+++	+	++	+	+	+++	+
Haloperidol	+	+++	+++	+	++	-	+	+++	+

++++ sehr hohes Risiko, +++ hohes Risiko, ++ mittleres Risiko, + geringes Risiko
 - sehr geringes/ kein Risiko³

Tabelle 3: Nebenwirkungen und Komplikationen von hochpotenten Antipsychotika, FGAs, Quelle: (Schneider, 2011)

³ wiedergegeben ist nicht die absolute Häufigkeit, sondern die Relevanz, bestehend aus relativer Wahrscheinlichkeit und Gefährlichkeit

1.2.2 SGAs

Unter dem Begriff SGAs subsummiert sich eine Reihe von Medikamenten mit sehr unterschiedlichen chemischen Strukturen und Rezeptorbindungsprofilen (Remschmidt, Theisen, 2011).

Viele haben eine geringere Bindungsstärke zum D2-Rezeptor und verstärkte Bindung zum 5HT₂-Rezeptor und D4-Rezeptor gemeinsam.

In Studien zeigten die SGAs im Vergleich zu ihren Vorgängern eine günstigere Wirkung auf die schizophrene Negativ-Symptomatik (Moller, 2003, 2016; Novick et al., 2017). Aufgrund methodischer Probleme der Studiendesigns sind diese Ergebnisse allerdings zurückhaltend zu interpretieren. Eine klare Überlegenheit der SGAs in Bezug auf die Negativ-Symptomatik konnte nicht gezeigt werden.

Bezüglich der Behandlung der Therapieresistenz ist das SGA Clozapin allen anderen Antipsychotika überlegen (Chakos et al., 2001; Kane et al., 1988).

Das Nebenwirkungsspektrum der SGAs ist aufgrund der pharmakologischen Heterogenität sehr breit.

Metabolische Störungen wie starke Gewichtszunahme und Blutfett- und Blutglukoseveränderungen werden häufig beobachtet, wobei das höchste Risiko unter Clozapin- und Olanzapinbehandlung besteht (Bell et al., 2009; Kerna et al., 2010; Kluge et al., 2007; Raedler, 2010). Die nicht zu unterschätzenden Folgen betreffen nicht nur die Lebensqualität, sondern ebenfalls die Lebenserwartung (Bobes et al., 2007; Usher et al., 2013).

Der sedierende Effekt, den viele SGAs besitzen, kann sich in der Akutphase als vorteilhaft erweisen, wird aber in der Langzeittherapie von vielen Patienten als sehr störend empfunden (Remschmidt, Theisen, 2011).

In unterschiedlicher Ausprägung können auch anticholinerge Effekte und orthostatische Probleme auftreten (Remschmidt, Theisen, 2011; Schneider, 2011).

Viele SGAs erhöhen das Risiko lebensbedrohlichen Arrhythmien, indem sie die kardiale Reizleitung verlängern (Agelink et al., 2001).

Störungen der Leberfunktion sind ebenfalls häufige Begleiterscheinungen (Schneider, 2011).

Bei einigen Vertretern, insbesondere Clozapin, muss auf hämatologische Komplikationen (Agranulozytose) geachtet werden [vgl. Abschnitt 1 Einleitung, Entwicklung und Erfolg der Antipsychotika].

Auch wenn viele Vertreter der FGAs ein höheres EPMS-Risiko aufweisen, kommt es ebenso unter SGAs – je nach Substanz und Dosierung – zu extrapyramidalmotorischen Störungen [vgl. Abschnitt 1 Einleitung, Entwicklung und Erfolg der Antipsychotika].

Tabelle 4 zeigt mögliche SGA-bedingte Nebenwirkungen anhand von sieben klassischen Vertretern.

SGAs	Sedierung	EPMS	Akathisie	Orthostase	EKG-Veränderungen	Anticholinerge Wirkung	Gewichtszunahme	Prolaktinerhöhung	Blutbildveränderungen
Amisulprid	-	++	++	-	+	-	+	++++	-
Aripiprazol	-	+	++	+	+	-	-	-	-
Clozapin	+++	-	-	++	++	++	++++	-	++++
Olanzapin	++	+	+	+	+	++	+++	++	++
Quetiapin	++	-	-	+	+	+	++	-	+
Risperidon	+	++	++	+++	+	-	++	+++	+
Ziprasidon	+	++	++	+	+++	-	-	+	(+)

++++ sehr hohes Risiko, +++ hohes Risiko, ++ mittleres Risiko, + geringes Risiko
 - sehr geringes/ kein Risiko³

Tabelle 4: Nebenwirkungen und Komplikationen von Antipsychotika, SGAs, Quelle: (Schneider, 2011)

1.2.3 Therapiebeginn und -verlauf

Bei gesicherter Diagnose sollten vor Beginn der medikamentösen Therapie einige klinische, laborchemische und apparative Untersuchungen erfolgen.

Deren Ergebnisse helfen, bei Kenntnis von Nebenwirkungen und Komplikationen der einzelnen Medikamente, das richtige Antipsychotikum zu wählen und können in Kontrolluntersuchungen als Referenz dienen.

Die allgemeinen Empfehlungen beinhalten eine Kontrolle des Körpergewichts mittels Körpermasseindex (BMI), des Hüftumfangs, des Blutdrucks, sowie die Bestimmung der Nüchternserumglukose und der Nüchternblutfettwerte (DGPPN, 2005; Kuipers et al., 2014).

Um Leber- und Nierenschäden sowie die Gefahr einer Agranulozytose unter antipsychotischer Medikation frühzeitig zu erkennen, sind laborchemische Blutbild-, Kreatinin- und Leberenzymkontrollen sinnvoll (DGPPN, 2005).

Wegen der Gefahr von Rhythmusstörungen ist zudem regelmäßig die kardiale Reizleitung mittels EKG zu kontrollieren (DGPPN, 2005).

Im Regelfall wird mit einer oralen Monotherapie begonnen (DGPPN, 2005; Hasan et al., 2013; Kuipers et al., 2014).

Um das Rezidivrisiko zu minimieren, hat sich ein längerfristiges Beibehalten der antipsychotischen Medikation im Sinne einer Erhaltungstherapie als sehr effektiv herausgestellt und wird daher für alle Patienten mit schizophrenen Psychosen empfohlen (Kissling, 1991; Robinson et al., 1999).

Der Therapieverlauf ist entscheidend von der Patienten-Compliance abhängig, die langfristige Therapieerfolge häufig limitiert.

Eine Möglichkeit, diese zu erhöhen und die Langzeittherapie zu erleichtern ist der Einsatz von sogenannten Depot-Präparaten. Darunter versteht man eine galenische Zubereitungsform bestimmter Antipsychotika, die eine langsame Abgabe aus einem intramuskulären Depot ermöglicht und damit über einen längeren Zeitraum gleichbleibende Serumspiegel gewährleisten kann (Lüllmann et al., 2010).

1.2.4 Begleitmedikation

Der Einsatz von Adjuvantien wie Benzodiazepinen, Antikonvulsiva und Antidepressiva hat keinen hinreichend evidenzbasierten Stellenwert in der Schizophreniebehandlung (DGPPN, 2005; Hasan et al., 2012).

Dennoch werden sie häufig begleitend zur antipsychotischen Therapie verwendet.

Benzodiazepine insbesondere bei agitierter, aggressiver und ängstlicher Symptomatik, aber auch bei katatonen Symptomen, motorischer Unruhe und Schlafstörungen (DGPPN, 2005; Hasan et al., 2012).

Das Antikonvulsivum Carbamazepin kann ebenfalls in aggressiven Zuständen als adjuvantes Mittel zum Einsatz kommen (Okuma et al., 1989; Thibaut, Colonna, 1993). Zudem erwies sich die Kombination von Lamotrigin und Clozapin als effektiv in der Therapieresistenz (Hasan et al., 2012).

Antidepressiva werden zur Therapie depressiver Begleiterscheinungen verwendet, können aber auch bei Negativ-Symptomatik, ängstlicher oder zwanghafter Symptomatik helfen (DGPPN, 2005; Hasan et al., 2012).

Als klassisches Antidot bei EMPS steht das Anticholinergikum Biperiden zur Verfügung. Es ist je nach Art und Ausprägung der motorischen Störung unterschiedlich effektiv (Schneider, 2011).

2 Fragestellung der Arbeit

Die Entdeckung antipsychotischer Medikation ohne die klassische *typische* Nebenwirkung der EPMS wurde von vielen Psychiatern als Revolution in der Schizophrenietherapie und -forschung betrachtet [vgl. Abschnitt 1 Einleitung, Entwicklung und Erfolg der Antipsychotika].

Viele Studien bestätigten zunächst die Überlegenheit dieser neuen Medikamentengeneration (SGAs) gegenüber ihren Vorläufern (FGAs):

1994 zeigte Breier eine Überlegenheit in der Therapie positiver und negativer Symptome des SGA Clozapin gegenüber des FGA Haloperidol (Breier et al., 1994).

Mit neuen Medikamenten der SGA-Gruppe folgten weitere Studien zu deren Gunsten. Zotepin wurde von Barnas et al. mit Haloperidol verglichen und als in allen Punkten überlegen dargestellt (Barnas et al., 1992).

Risperidon beschrieb Chouinard als schnell wirksames Antipsychotikum mit vorteilhaftem Nebenwirkungsprofil (Chouinard, Arnott, 1993). Später erklärten Csernansky et al., dass Risperidon psychotische Symptome besser reduziere als Haloperidol und auch das Rückfallrisiko geringer sei (Csernansky et al., 2002). Laut Franz et al. führte eine antipsychotische Therapie unter SGAs zu einer verbesserten Lebensqualität und war auch in anderen Punkten der FGA-Therapie überlegen (Franz et al., 1997). 2001 wurden Patienten mit SGA-Therapie von Rabinowitz et al. als signifikant zufriedener beschrieben und zeigten weniger Nebenwirkungen (Rabinowitz et al., 2001). Velligan et al. sprachen 2002 von einer verbesserten kognitiven Funktion unter Quetiapin im Vergleich zu Haloperidol (Velligan et al., 2002).

Mit den Ergebnissen einer Meta-Analyse im Jahr 2000 wurden erste Zweifel an der Überlegenheit der SGAs laut. Geddes et al. zeigten, dass unter vergleichbaren Dosierungen die SGAs den FGAs bezüglich Effektivität und Verträglichkeit nicht überlegen sind (Geddes et al., 2000). Geschickt gewählte Beobachtungszeiträume nach Medikationsbeginn, sowie nicht vergleichbare Dosen und Patientengruppen schienen in vorangegangenen Studien zu verzerrten Ergebnissen geführt zu haben.

2005 und 2006 heizten Studien wie CATIE und CUtLASS 1, die nicht durch die Pharmaindustrie finanziert wurden, die Diskussionen um die beiden großen Medikamentengruppen weiter an. Diese randomisiert-kontrollierten Studien stellten lediglich marginale Unterschiede bezüglich deren Effektivität fest (Jones et al., 2006; Lieberman et al., 2005).

In der CATIE-Studie wurde als primärer Vergleichsparameter die Zeit bis zur Beendigung der Studie aus irgendeinem Grund gewählt (Lieberman et al., 2005).

Bei CUtLASS verwendete man mit dem *Quality of Life Scale* ein standardisiertes Messverfahren zur Beurteilung der Lebensqualität (Jones et al., 2006).

Rosenheck et al. konnten keine Vorteile der SGAs bezüglich unterschiedlicher Faktoren wie beispielsweise Compliance, Lebensqualität und Wirkung auf Positiv- oder Negativsymptomatik nachweisen (Rosenheck et al., 2003).

Heres et al. veröffentlichten 2006 eine Arbeit in der 42 Studien untersucht wurden, die verschiedene SGAs untereinander verglichen (Heres et al., 2006). Es zeigte sich, dass über drei Viertel davon von pharmazeutischen Unternehmen gesponsert wurden und sich die Ergebnisse in 90 Prozent der Fälle mit den Interessen des Sponsors deckten (Heres et al., 2006). Daraus resultierten teilweise widersprüchliche Studien-Ergebnisse (Conley, Mahmoud, 2001; Tran et al., 1997). Heres et al. nannten als mögliche Gründe verschie-

dene Dosierungen, Einschlusskriterien, Studienpopulationen, aber auch geschickte Formulierungen und selektive Darstellungen (Heres et al., 2006).

Daraufhin folgten unter anderem McCue, Gaebel, Dose, Kahn und Kucharska-Pietura (Dose M, 2008; Gaebel et al., 2007; Kahn et al., 2008; Kucharska-Pietura et al., 2012; McCue et al., 2006).

Alle stellten anhand unterschiedlicher Effektivitätsparameter keine Unterlegenheit oder Äquivalenz der beiden Antipsychotikagruppen fest.

Bezüglich der Anzahl der Therapieabbrüche, der allgemeinen Rückfallprävention und der Verbesserung der Kognition zeigen sich jedoch bestimmte SGAs weiterhin überlegen (Kahn et al., 2008; Kishimoto et al., 2013; Rosenheck et al., 2003). Allerdings existieren auch hierzu widersprüchliche Daten (Gilmer et al., 2004; Keefe et al., 2004; Weinmüller, 2004).

Heutzutage sprechen Kritiker davon, dass die Entwicklung der SGAs keine revolutionäre Erfolgsgeschichte, sondern vielmehr eine Geschichte des geschickten Marketings durch die Pharmaindustrie darstellt (Kendall, 2011).

Auch finanzielle Aspekte trugen zu der Kritik an den SGAs bei. Die patentgeschützten neuen Medikamente überstiegen die Kosten der Erst-Generations-Medikamente um ein Vielfaches [vgl. Abschnitt 1.1.5 Epidemiologie, Kosten und ökonomische Bedeutung, *Tabelle 2*].

Die widersprüchliche Studienlage spiegelt sich in den Leitlinien internationaler Fachgesellschaften wider, in denen aktuell keine Einigkeit darüber herrscht, welche Antipsychotika präferiert werden sollten.

So empfiehlt die *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde* (DGPPN) in ihren Leitlinien von 2005 durchgängig SGAs als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer akuten schizophrenen Episode (Empfehlungsgrad A) (DGPPN, 2005). Dabei ist auffällig, dass von der Gesamtheit dieser Empfehlungen mit 13,5 Prozent (23 von 170) nur wenige dem Grad A entsprechen, viele jedoch sehr allgemein formuliert sind. Bei der Empfehlung der SGAs findet keine Differenzierung der Substanzen statt. Die Leitlinien werden zur Zeit allerdings überarbeitet. Noch ist unklar, ob eine beziehungsweise welche Gruppe nach der Überarbeitung vorgezogen wird.

Die aktuellen britischen Guidelines des *Nationalen Institut für Qualitätssicherung im Gesundheitswesen* (NICE) über Schizophrenie wurden 2014 veröffentlicht. Im Gegensatz zur DGPPN-Leitlinie werden hier keine eindeutigen Empfehlungen mehr bezüglich der Antipsychotikagruppen ausgesprochen – vielmehr wird eine sorgfältige Abwägung und individuelle Entscheidungsfindung empfohlen (Kuipers et al., 2014).

Die internationale Organisation *Weltweite Vereinigung der biologischen Psychiatrie* (WFSBP) veröffentlichte 2012 neue Leitlinien. Auch hier werden sowohl FGAs als auch SGAs für die primäre Therapie der Schizophrenie als Mittel erster Wahl aufgelistet (Hasan et al., 2012). Allerdings wird bei ersten schizophrenen Episoden aufgrund des EPMS-Risikos die Gabe von SGAs präferiert (Hasan et al., 2012).

Vor dem Hintergrund der Diskussion, welchen Stellenwert die beiden Antipsychotikagruppen in der medikamentösen Therapie einnehmen, wurde 2001 eine retrospektive naturalistische Studie durchgeführt, die den antipsychotischen Behandlungsverlauf stationärer Patienten mit akuten schizophrenen Psychosen dokumentierte (Weinmüller, 2004).

Ziel war die Darstellung der antipsychotischen Behandlungswirklichkeit in einem Bezirkskrankenhaus.

Die Studie stellte die Basis der vorliegenden Arbeit dar, deren Kollektiv aus dem gleichen Krankenhaus stammt.

Elf Jahre vor den Daten der vorliegenden Arbeit wurden von Weinmüller und Dose Vergleiche zwischen den Antipsychotika angestellt. Als Vergleichsparameter für den Behandlungserfolg wurde eine Rating-Skala (GAF-Skala) zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung verwendet, sowie geprüft, ob der stationäre Aufenthalt mit einer regulären Entlassung abgeschlossen wurde (Weinmüller, 2004).

Auch die vorliegende Arbeit vergleicht den Therapieerfolg beider Medikamentengruppen in der Behandlung der akuten schizophrenen Psychose.

Als Effektivitätsparameter wurde dabei als klinisch relevantes, leicht zu erhebendes und objektives Maß die Zeit von stationärem Therapiebeginn bis zur regulären Entlassung herangezogen.

Mit dem Parameter der *stationären Verweildauer* soll der Diskussion um die Antipsychotikagruppen ein neuer Aspekt hinzugefügt werden, der eine potentielle Hilfe bei der Therapieentscheidung der akuten schizophrenen Psychose darstellt.

Fragestellungen der Arbeit

Folgende Fragestellungen sollen mit dieser Arbeit untersucht werden:

1. Führen SGAs zu deutlich kürzeren Krankenhausaufenthalten und zeigen sie sich diesbezüglich den FGAs überlegen?
2. Wie wirken sich Medikationswechsel auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes aus?
3. Wie unterscheiden sich die medikamentösen Behandlungsverläufe abhängig von der antipsychotischen Startmedikation?

3 Material und Methodik

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

3.1 Patientenkollektiv

Die Studie schloss primär alle Patienten ein, die sich aufgrund einer akuten Psychose bei paranoider Schizophrenie (ICD-10 Diagnose: F20.0) im Jahr 2012 im Isar-Amper Klinikum, Klinik Taufkirchen/Vils in stationärer Behandlung befanden.

Eingeschlossen wurden auch Patienten, bei denen nur der Beginn oder das Ende des stationären Aufenthalts in diesem Kalenderjahr lag.

Das angegebene Alter wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme bestimmt.

Datenerhebung

Die Datengewinnung dieser Arbeit erfolgte durch das Studium von Patientenakten und Stationsunterlagen, die Informationen zum Medikationsverlauf enthalten.

Erhoben wurden Aufnahme- und Entlassungsdatum, der antipsychotische Medikationsverlauf, Geschlecht, sowie das Geburtsdatum. Zudem wurde vermerkt, ob es sich um die erste dokumentierte Psychose des Patienten handelte und ob eine Begleitmedikation in Form von niederpotenten Neuroleptika, Benzodiazepinen, Antidepressiva und Anticholinergika eingesetzt wurde.

Dabei wurde das Tabellenkalkulationsprogramm *Microsoft Excel 2016* für Windows 10 verwendet.

Ausschlusskriterien

Gewertet wurden – unter der Annahme, dass dies für einen, bezüglich der Symptomremission zufriedenstellenden Verlauf spricht – nur die Patienten, die regulär entlassen wurden. Bei solchen, die gegen ärztlichen Rat das Krankenhaus verließen oder in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden, wurde nicht von einer erfolgreichen Akuttherapie ausgegangen.

Die Gruppe wurde weiter eingeschränkt, indem nur die Aufenthalte betrachtet wurden, deren Dauer zwischen sieben und 120 Tagen lag.

Bei Verweildauern außerhalb dieser Grenzen wurde von einem nicht-regulären Verlauf ausgegangen.

Eine Übersicht über die Ausschlusskriterien liefert die folgende Aufzählung:

- Krankenhausentlassung gegen ärztlichen Rat
- Verlegung in ein anderes Krankenhaus
- Verweildauer unter sieben Tagen
- Verweildauer über 120 Tagen

Stationäre Verweildauer (VWD)

In die Berechnung der VWD wurde jeder Tag mit Übernachtung einbezogen. Der Tag der Entlassung zählte somit nicht dazu.

Bei jedem Patienten wurde die antipsychotische Medikation am Tag der Aufnahme begonnen.

Mehrfachaufenthalte im beobachteten Jahr

Bei Patienten mit mehrfachen stationären Aufenthalten im Jahr 2012 wurde per Zufall jeweils nur einer ausgewählt, da davon ausgegangen werden kann, dass das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie individuell variiert. Daher verzichtete man darauf, den gleichen Patienten mehrmals in die Auswertung miteinzubeziehen.

Es erfolgte nachträglich eine Analyse aller Mehrfachaufenthalte und der zufällig ausgewählten. Dabei wurde geprüft, ob die getroffene Auswahl die Patientengruppe repräsentativ darstellte. Der Vergleich wurde anhand der antipsychotischen Medikation zu Therapiebeginn und der Anzahl der Medikationsumstellungen durchgeführt.

Es wurden von 33 Patienten insgesamt 80 Mehrfachaufenthalte dokumentiert.

Es stellt sich eine ähnliche Verteilung zwischen den ausgewählten und allen dokumentierten Aufenthalten dar [Tabelle 5]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Mehrfachaufenthalte durch die ausgewählten Fälle gut repräsentiert werden.

	Alle Mehrfachaufenthalte	Zufällig ausgewählte Aufenthalte
Therapiebeginn mit FGA	30 (37,50 Prozent)	14 (42,42 Prozent)
Therapiebeginn mit SGA	40 (50,00 Prozent)	14 (42,42 Prozent)
Therapiebeginn mit Kombinationstherapie	10 (12,50 Prozent)	5 (15,15 Prozent)
Medikationswechsel	18 (22,50 Prozent)	8 (24,24 Prozent)

Tabelle 5: Vergleich aller Mehrfachaufenthalte mit den ausgewählten Fällen für die folgenden Analysen

Es wurden die Daten von 210 Aufenthalten erhoben.

Nach den Ausschlusskriterien und der Auswahl aus den Mehrfachaufenthalten bestand das Kollektiv aus 163 Patienten.

3.2 Antipsychotische Medikation

Hauptmedikation

In dieser Auswertung wurde nur die Einteilung der Antipsychotika in typisch (FGA) und atypisch (SGA) vorgenommen. Es erfolgte keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Substanzen.

Alle eingesetzten Antipsychotika werden in *Tabelle 6* aufgelistet und wie folgt eingeteilt:

FGA	Fluphenazin Flupentixol Haloperidol Perazin Perphenazin
SGA	Amisulprid Aripiprazol Clozapin Olanzapin Quetiapin Risperidon Ziprasidon

Tabelle 6: Auflistung und Zuordnung der vorgekommenen Antipsychotika

Als Antipsychotikum mittlerer Stärke wurde Perazin, wenn es als Hauptmedikation eingesetzt wurde, der FGA-Gruppe zugeordnet.

Der gleichzeitige Einsatz von Antipsychotika aus beiden Gruppen wurde als Kombinationstherapie gewertet.

Begleitmedikation

Folgende Antipsychotika wurden aufgrund ihres weitgehend sedierenden Charakters als niederpotent eingestuft: Chlorprothixen, Levomepromazin, Melperon, Pipamperon, Promethazin, Prothipendyl

Sie wurden zu keiner der beiden Antipsychotikagruppen gezählt und nur als Begleitmedikation betrachtet.

Als Begleitmedikation kamen des Weiteren folgende Medikamente zum Einsatz:

Das Benzodiazepin: Lorazepam

Die Antidepressiva: Citalopram, Venlafaxin, Sertralin, Amitriptylin, Mirtazapin, Duloxetin, Agomelatin, Fluoxetin, Reboxetin, Escitalopram

Das Anticholinergikum: Biperiden

Medikationsumstellung

Eine medikamentöse Umstellung innerhalb einer Antipsychotikagruppe wurde als solche gewertet, wenn auf ein anderes Präparat analog der obigen Tabelle gewechselt wurde. Die Umstellung eines Antipsychotikums auf seine Depot-Form wurde nicht gewertet.

3.3 Datenanalyse

Verwendete Programme

Die deskriptive Datenanalyse wurde mit dem Tabellenkalkulationsprogramm *Microsoft Excel 2016* für Windows 10 durchgeführt.

Die grafischen Darstellungen erfolgten mit dem Textverarbeitungsprogramm *Microsoft Word 2016* und der Statistiksoftware *PASW Statistics 18* der Marke SPSS von IBM.

Zur statistischen Datenanalyse wurde ebenfalls *PASW Statistics 18* verwendet.

3.3.1 Statistik

Vergleich der Gruppengrundparameter

Die zu untersuchenden Patientengruppen wurden anhand der Grundparameter Geschlecht, Begleitmedikation (niederpotente Antipsychotika, Benzodazepine, Antidepressiva, Anticholinergika) und Alter verglichen. Zudem wurde berücksichtigt, ob es sich um die erste dokumentierte Psychose handelte.

Das statistische Bundesamt gab 2012 für die paranoide Schizophrenie einen geschlechterabhängigen Unterschied in den VWDs von 3,31 Tagen an (Statistisches Bundesamt, 2017d). Da es einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und VWD gibt und auch die Wahl des Antipsychotikums mit dem Geschlecht zusammenhängen könnte, wird mit der Gleichverteilung dieses Parameters ein potentieller Confounder ausgeschlossen (Douzenis et al., 2012).

Die klassischen Begleitmedikationen und das Alter wurden aufgrund ähnlicher möglicher Zusammenhänge ebenfalls verglichen (Masters et al., 2014; Oladeji et al., 2012; Sharma, Kurien, 1987).

Da Patienten mit erster schizophrener Psychose häufig besser auf die Behandlung ansprechen als Patienten mit langer Krankheitsgeschichte, wurde auch dieser Aspekt in den Vergleich der Grundparameter miteinbezogen (Chiliza et al., 2015; Garyfallos, 2007).

Für den Altersvergleich als quantitativer Parameter wurde der t-Test für Mittelwertgleichheit, für alle anderen Parameter der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

Nicht-Unterlegenheitsanalysen

Es wurden zwei Nicht-Unterlegenheitsanalysen mittels t-Test durchgeführt und mit Hilfe des Intervall-Inklusions-Prinzips analysiert.

In der ersten Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zunächst mit einer Monotherapie behandelt wurden. Die zweite Analyse untersucht nur die monotherapeutischen Verläufe ohne Medikationswechsel, wodurch die Interpretation der ersten Analyse verbessert werden soll.

Die Nicht-Unterlegenheitsanalyse wurde in der vorliegenden Arbeit gewählt, da statistische Tests wie der t-Test eine umso höhere Wahrscheinlichkeit für den sogenannten *Fehler zweiter Art* aufweisen, je mehr sich Nullhypothese und beobachteter Effekt ähneln. Der Fehler führt dazu, dass ein tatsächlich vorhandener Unterschied nicht nachgewiesen werden kann.

In dieser Studie wäre – durch die sehr ähnlichen VWDs – demnach die Aussagekraft eines solchen Tests stark eingeschränkt.

Wenn die Nicht-Unterlegenheitsanalyse eine Nicht-Unterlegenheit nachweist, ist die Wahrscheinlichkeit, dieses Ergebnis fälschlicherweise zu erhalten, mit dem Signifikanzniveau definiert und auf fünf Prozent festgelegt. So kann bei ihrem Nachweis mit ausreichender Sicherheit von einer Nicht-Unterlegenheit ausgegangen werden.

Mittels der VWD wurde in beiden Analysen geprüft, ob die FGAs den SGAs bezüglich dieses Parameters als nicht unterlegen zu betrachten sind.

Es wurden die durchschnittlichen VWDs beider Gruppen verglichen, wobei sich die Differenz in Tagen wie folgt berechnete:

$$\text{Differenz in Tagen} = \text{mittlere VWD}_{\text{FGA}} - \text{mittlere VWD}_{\text{SGA}}$$

Da es sich beim Test auf Nicht-Unterlegenheit um ein einseitiges Testverfahren handelt, wurde aufgrund der Möglichkeiten des verwendeten Statistikprogramms nur eine Seite des zweiseitigen t-Tests mit einem Konfidenzintervall von 90 Prozent betrachtet. So kann eine Nicht-Unterlegenheit signifikant zum fünf-Prozent-Niveau getestet werden.

Im Vorhinein wurde anhand klinischer Erfahrungen eine Mittelwertdifferenz von maximal sieben Tage als relevant definiert und damit die Nicht-Unterlegenheitsgrenze ϵ festgelegt.

ϵ = Sieben Tage

Eine Darstellung der Analysemethode liefert *Bild 1*.

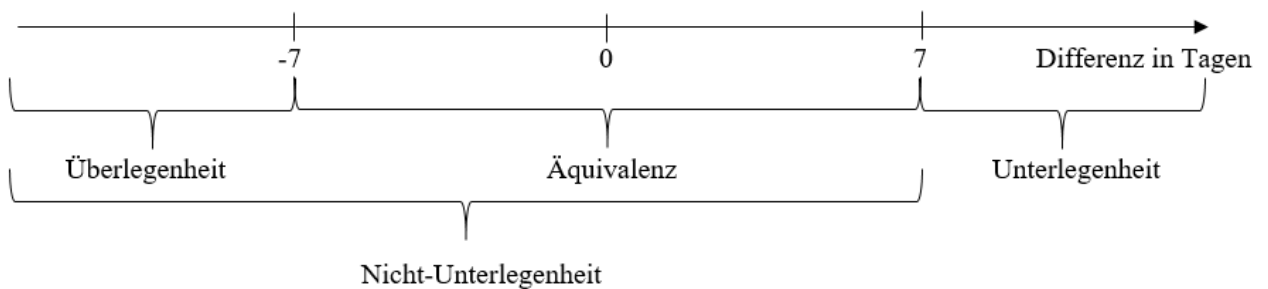


Bild 1: Nicht-Unterlegenheitsanalyse

Zur Testentscheidung wurden die Hypothesen wie folgt definiert:

- Nullhypothese (H_0): Die SGA-Gruppe ist der FGA-Gruppe bezüglich der VWD überlegen
 Alternativhypothese (H_1): Die FGA-Gruppe ist der SGA-Gruppe bezüglich der VWD nicht unterlegen

Die Entscheidung, welche Hypothese angenommen beziehungsweise verworfen wird, richtete sich nach der oberen Grenze von sieben Tagen.

Bei einer oberen Konfidenzgrenze der Mittelwertdifferenz innerhalb dieser festgesetzten Grenze, kann, im Sinne des Intervall-Inklusions-Prinzips, signifikant zum Fünf-Prozent-Niveau von Nicht-Unterlegenheit ausgegangen werden (Annahme von H_1).

Wenn nicht, kann H_0 nicht verworfen werden.

Einfluss von Medikationswechseln auf die VWD

Um den Einfluss von Medikationswechseln auf die VWD auszuwerten, wurde mehrfach der t-Test für Mittelwertgleichheit verwendet.

Die Aussagekraft in den Subgruppenanalysen ist durch die geringe Fallzahl und der damit einhergehenden geringen statistischen Power jedoch limitiert [vgl. Abschnitt 4.2.1 VWD bei Medikationswechseln abhängig vom ersten Medikament und Abschnitt 4.2.2 VWD bei Medikationswechseln abhängig vom zweiten Medikament].

4 Ergebnisse

In den folgenden Ausführungen werden die Patienten, deren Therapie mit einem FGA begann, als *FGA-Beginner* bezeichnet. Wenn es sich beim ersten antipsychotischen Medikament um ein SGA handelte, werden die entsprechenden Patienten *SGA-Beginner* genannt. Eine Kombinationstherapie mit einem Vertreter aus beiden Antipsychotikagruppen wird verkürzt als *Kombinationstherapie* bezeichnet.

4.1 Vergleich der SGAs und FGAs anhand der VWD

4.1.1 Vergleich aller Patienten des Kollektivs

Von den insgesamt 163 Patienten des Kollektivs waren 64 FGA-Beginner. Bei ihnen zeigte sich eine mediane VWD von 34,50 Tagen.

Bei den 81 SGA-Beginnern betrug die mediane VWD 34,00 Tage.

18 Patienten wurden von Beginn an mit einer Kombinationstherapie behandelt. Diese Gruppe befand sich im Median 31,00 Tage stationär [Tabelle 7 und Diagramm 1].

	Patientenanzahl	Mediane VWD (IQB)
Beginn mit FGA	64 (39,26 Prozent)	34,50 (25)
Beginn mit SGA	81 (49,69 Prozent)	34,00 (31)
Beginn mit Kombinationstherapie	18 (11,04 Prozent)	31,00 (25)

IQB = Interquartilbereich

Tabelle 7: Mediane VWD in Tagen abhängig vom Antipsychotikum zu Beginn

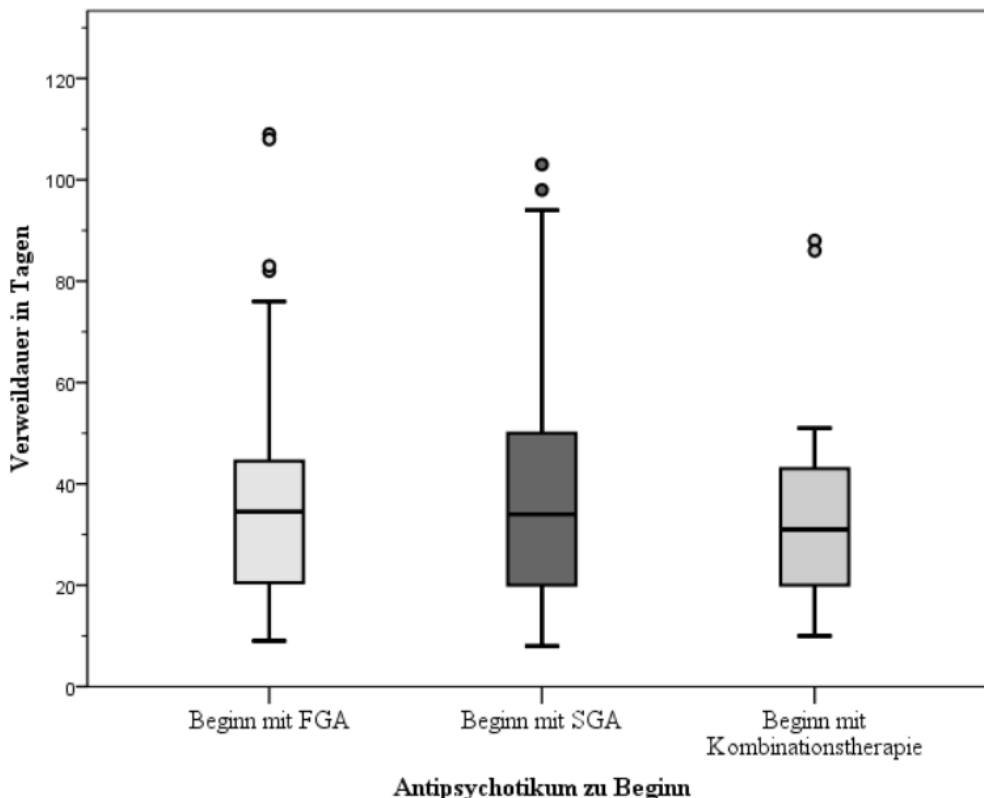


Diagramm 1: Mediane VWD abhängig vom Antipsychotikum zu Beginn

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Merkmalen in den beiden Gruppen. Ausnahme bilden dabei die Anticholinergika als Begleitmedikation, die bei FGA-Beginnern signifikant häufiger zum Einsatz kamen [Tabelle 8].

	FGA zu Beginn	SGA zu Beginn	
	Mittelwert \pm SD oder Anteil in Prozent (Fallzahl n)	Mittelwert \pm SD oder Anteil in Prozent (Fallzahl n)	Signifikanz
Alter in Jahren	43,84 \pm 12,25	43,14 \pm 18,27	p = 0,78
Geschlecht (männlich)	59,38 Prozent (n = 38)	49,38 Prozent (n = 40)	p = 0,23
Erste dokumentierte Psychose	17,19 Prozent (n = 11)	12,35 Prozent (n = 10)	p = 0,41
Begleitmedikation			
Niederpotente Antipsychotika	37,50 Prozent (n = 24)	37,04 Prozent (n = 30)	p = 0,95
Benzodiazepine	50,00 Prozent (n = 32)	39,51 Prozent (n = 32)	p = 0,21
Antidepressiva	17,19 Prozent (n = 11)	18,52 Prozent (n = 15)	p = 0,84
Anticholinergika	53,13 Prozent (n = 34)	22,22 Prozent (n = 18)	p < 0,001

SD = Standardabweichung

Tabelle 8: Vergleich der Patientengruppen hinsichtlich der Grundparameter bei Medikationsbeginn mit FGA oder SGA

Der t-Test zeigt, dass mit einer Signifikanz von p = 0,88 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden VWDs nachgewiesen werden kann. Die errechnete obere Konfidenzgrenze befindet sich bei 5,82 Tagen und liegt damit innerhalb der festgelegten Nicht-Unterlegenheitsgrenze ϵ von sieben Tagen [Tabelle 9 und Bild 2].

Somit kann H_0 verworfen und H_1 angenommen werden. Signifikant zum Fünf-Prozent-Niveau sind die FGAs den SGAs bezüglich der VWD folglich nicht unterlegen.

	Mittlere VWD \pm SD	Mittlere Differenz	Signifikanz (2-seitig)	90-Prozent-Konfidenzintervall der Differenz	
Beginn mit FGA	38,00 \pm 22,61	-0,61	p = 0,88	Untere Grenze	Obere Grenze
Beginn mit SGA	38,60 \pm 23,68			-7,03	5,82

Tabelle 9: Vergleich der mittleren VWDs bei FGA- und SGA-Beginn, t-Test zur Nicht-Unterlegenheit

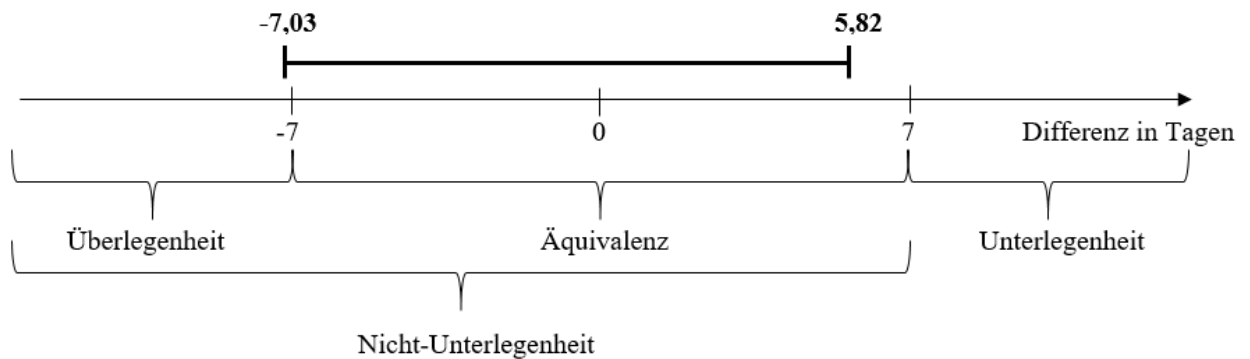


Bild 2: Erste Nicht-Unterlegenheitsanalyse mit Konfidenzgrenzen

4.1.2 Vergleich der Patienten ohne Medikationswechsel

Diese Subgruppe des Kollektivs bestand aus 121 Fällen.

50 der Patienten waren FGA-Beginner. Bei ihnen zeigte sich eine mediane VWD von 31,00 Tagen. Bei den 56 SGA-Beginnern betrug die mediane VWD 28,50 Tage.

15 Patienten wurden von Beginn an mit einer Kombinationstherapie therapiert. Diese Gruppe befand sich im Median 30,00 Tage stationär [Tabelle 10 und Diagramm 2].

Belassen der ursprünglichen Medikation	Patientenanzahl	Mediane VWD (IQB)
FGA	50 (41,32 Prozent)	31,00 (22)
SGA	56 (46,28 Prozent)	28,50 (32)
Kombinationstherapie	15 (12,40 Prozent)	30,00 (23)

Tabelle 10: Mediane VWD in Tagen abhängig vom Antipsychotikum zu Beginn bei Belassen der ursprünglichen Medikation

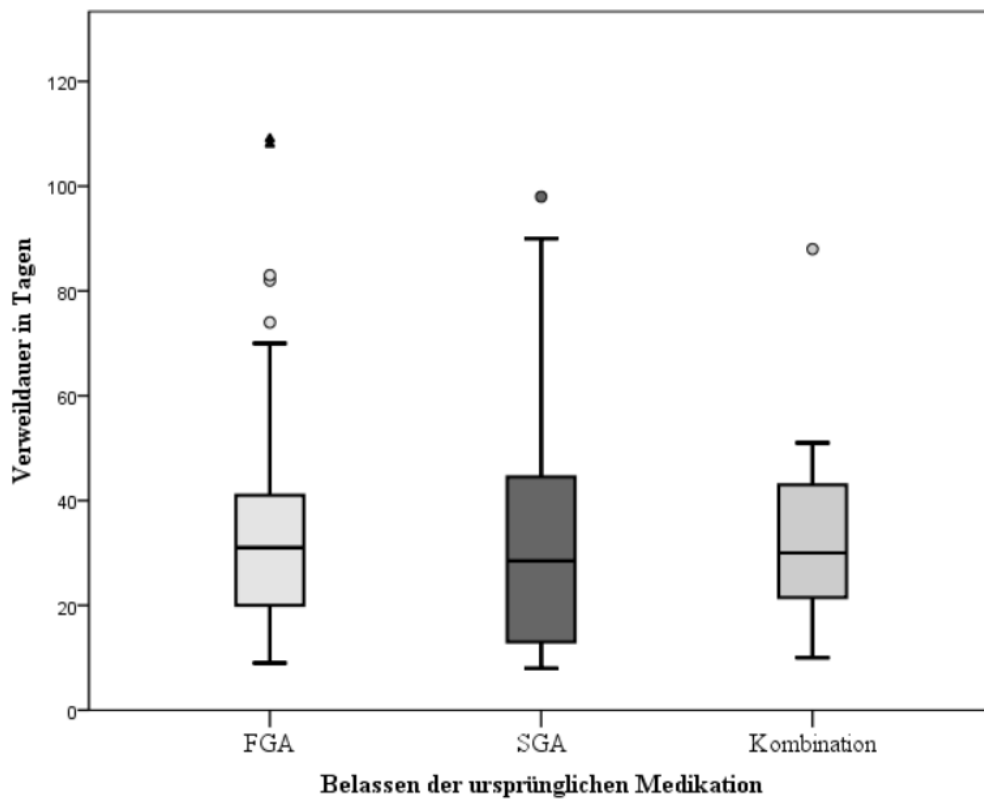


Diagramm 2: Mediane VWD abhängig vom Antipsychotikum zu Beginn bei Belassen der ursprünglichen Medikation

Analog zum Abschnitt 4.1.1 unterschieden sich die Gruppen nur anhand des Anticholinergika-Gebrauchs signifikant [Tabelle 11].

	FGA zu Beginn	SGA zu Beginn	Signifikanz
	Mittelwert \pm SD oder Anteil in Prozent (Fallzahl n)	Mittelwert \pm SD oder Anteil in Prozent (Fallzahl n)	
Alter in Jahren	44,48 \pm 12,08	42,41 \pm 18,71	p = 0,50
Geschlecht (männlich)	60,00 Prozent (n = 30)	57,14 Prozent (n = 32)	p = 0,77
Erste dokumentierte Psychose	14,00 Prozent (n = 7)	14,29 Prozent (n = 8)	p = 0,97
Begleitmedikation			
Niederpotente Antipsychotika	36,00 Prozent (n = 18)	35,71 Prozent (n = 20)	p = 0,98
Benzodiazepine	48,00 Prozent (n = 24)	33,93 Prozent (n = 19)	p = 0,14
Antidepressiva	22,00 Prozent (n = 11)	19,64 Prozent (n = 11)	p = 0,77
Anticholinergika	54,00 Prozent (n = 27)	17,86 Prozent (n = 10)	p < 0,001

Tabelle 11: Vergleich der Patientengruppen hinsichtlich der Grundparameter bei Belassen der ursprünglichen Medikation

Es zeigt sich, dass die obere Konfidenzgrenze in diesem Fall bei 10,47 Tagen liegt und somit die festgelegte Grenze von sieben Tagen überschreitet [Tabelle 12 und Bild 3].

In diesem Fall ist keine eindeutige Beurteilung möglich, da das Konfidenzintervall die Nicht-Unterlegenheitsgrenze einschließt und weder gänzlich außerhalb noch innerhalb der Grenze liegt.

Unter diesen Bedingungen kann H_0 nicht verworfen und somit eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit der FGAs gegenüber der SGAs bezüglich der VWD nicht nachgewiesen werden. Im t-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den VWDs der Medikamente (p = 0,39).

Antipsychotikum zu Beginn	Mittlere VWD \pm SD	Mittlere Differenz	Signifikanz (2-seitig)	90-Prozent-Konfidenzintervall der Differenz	
FGA	35,44 \pm 22,96	3,60	p = 0,39	Untere Grenze	Obere Grenze
SGA	31,84 \pm 19,63			-3,27	10,47

Tabelle 12: Vergleich der mittleren VWDs bei Belassen der ursprünglichen Medikation, t-Test zur Nicht-Unterlegenheit

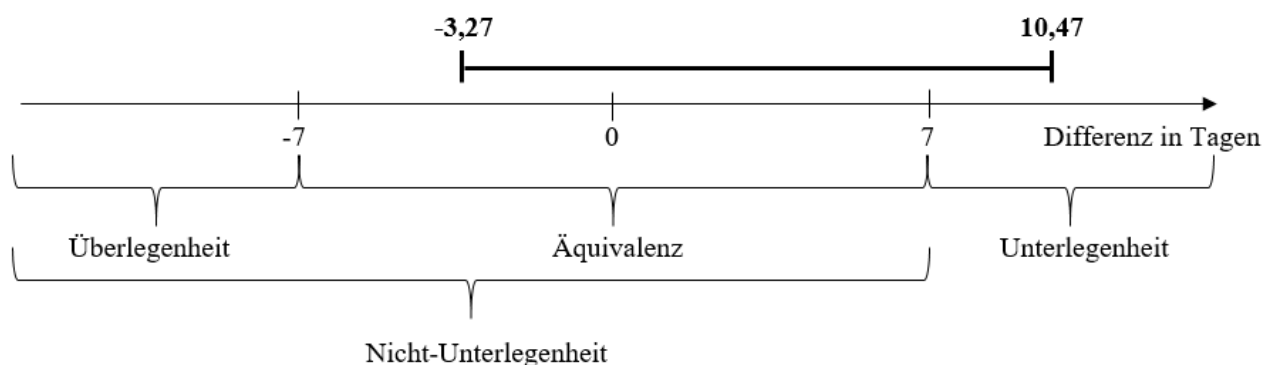


Bild 3: Zweite Nicht-Unterlegenheitsanalyse mit Konfidenzgrenzen

4.2 Einfluss von Medikationswechseln auf die VWD

Die Anzahl der Patienten unter SGA-Therapie reduzierte sich während des stationären Verlaufs von 81 (49,69 Prozent) auf 71 (43,56 Prozent).

Von anfangs 64 (39,26 Prozent) FGA-Patienten wurden 63 (38,65 Prozent) mit einem FGA entlassen.

18 (11,04 Prozent) Patienten starteten mit einer Kombinationstherapie und 29 (17,79 Prozent) wurden mit einer solchen entlassen [Diagramm 3].

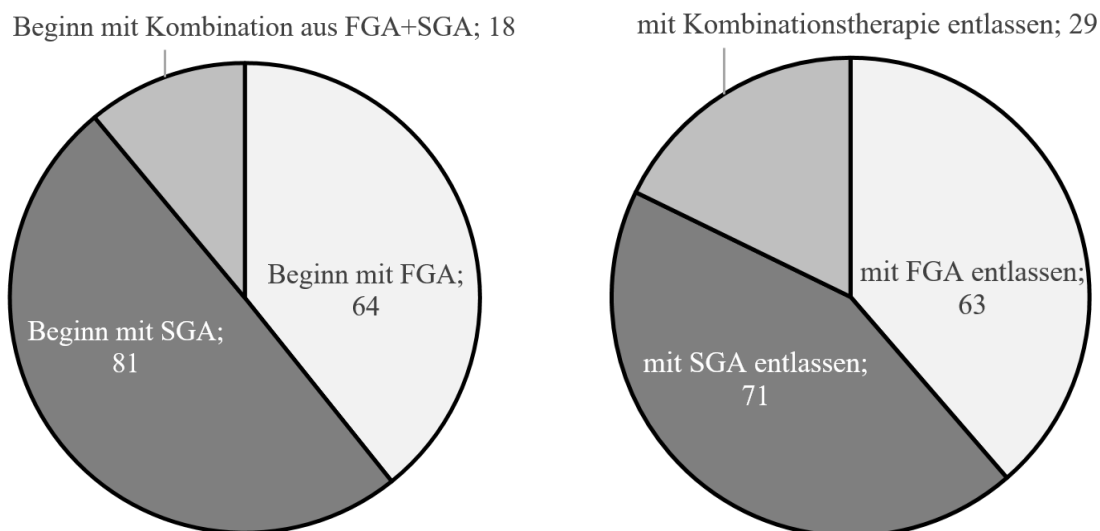


Diagramm 3: Medikamentöser Therapieverlauf, Übersicht (mit Fallzahlen)

121 Patienten konnten ihre Anfangsmedikation bis zur Entlassung beibehalten. In 42 Fällen musste die medikamentöse Therapie gewechselt werden. Medikationswechsel verlängerten die VWD signifikant von im Median 31,00 auf 49,50 Tage ($p < 0,001$) [Tabelle 13 und Diagramm 4].

	Patienten- anzahl	Mediane VWD (IQB)	Mittlere VWD \pm SD	Signifikanz
Keine Medikationsumstellung	121 (74,23 Prozent)	31,00 (28)	33,51 \pm 20,99	p < 0,001
Medikationsumstellung	42 (25,77 Prozent)	49,50 (39)	51,10 \pm 23,78	

Tabelle 13: Mediane und mittlere VWD in Tagen abhängig von Medikationsumstellungen

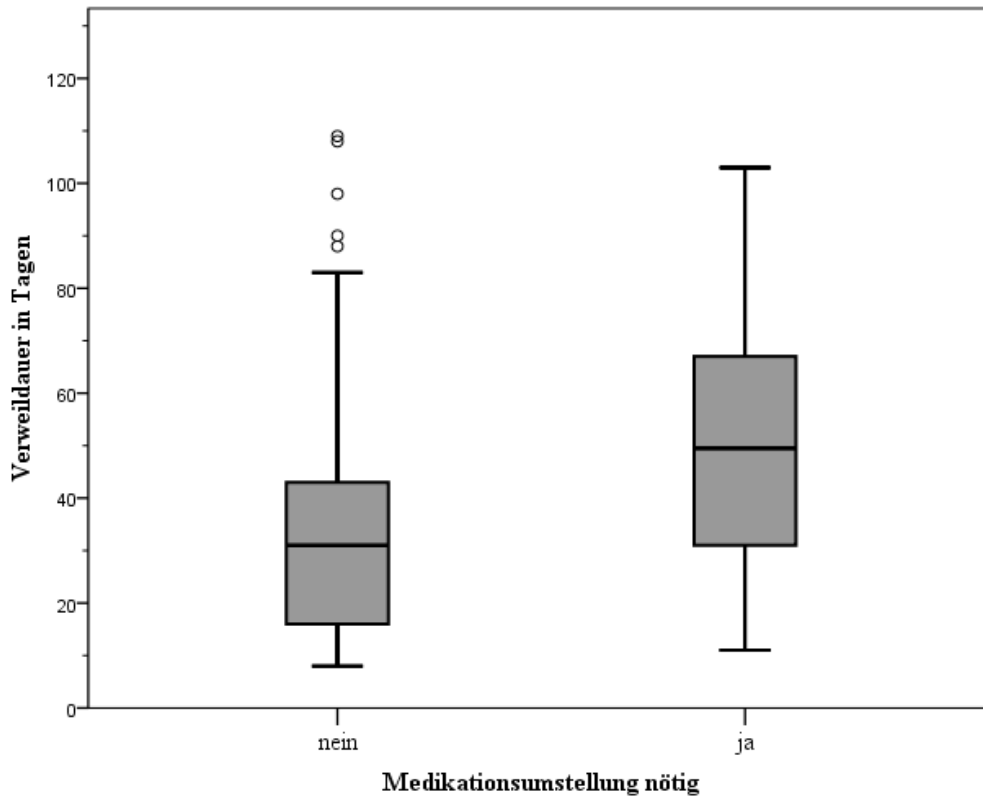


Diagramm 4: Mediane VWD abhängig von Medikationsumstellungen

Die Gruppe der Patienten mit Medikationswechseln (42 Patienten) setzte sich aus 59,52 Prozent SGA-Beginnern und 33,33 Prozent FGA-Beginnern zusammen, sowie aus 7,14 Prozent Patienten, bei denen die Therapie mit einer Kombinationsbehandlung eingeleitet wurde [Diagramm 5].

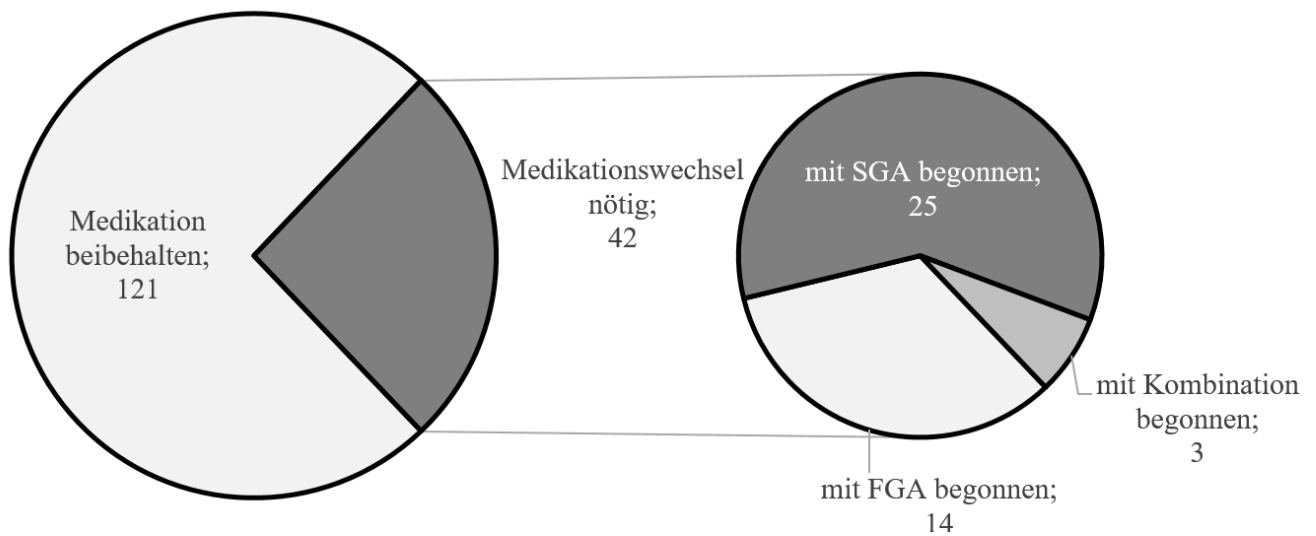


Diagramm 5: Antipsychotische Medikation bei Patienten mit Medikationswechseln (mit Fallzahlen)

4.2.1 VWD bei Medikationswechseln abhängig vom ersten Medikament

Wenn es im stationären Verlauf zu Medikationsumstellungen kam, blieben FGA-Beginner im Median 48,50 Tage stationär, während SGA-Beginnern im gleichen Fall eine mediane VWD von 50,00 Tagen zeigten. Der Unterschied in den VWDs erwies sich als nicht signifikant ($p = 0,40$) [Tabelle 14 und Diagramm 6].

Medikationsumstellung nötig	Patientenanzahl	Mediane VWD (IQB)	Mittlere VWD \pm SD	Signifikanz
Beginn mit FGA	14 (35,90 Prozent)	48,50 (29)	47,14 \pm 19,37	$p = 0,40$
Beginn mit SGA	25 (64,10 Prozent)	50,00 (48)	53,76 \pm 25,28	

Tabelle 14: Mediane und mittlere VWD in Tagen bei Medikationsumstellungen abhängig vom Antipsychotikum zu Therapiebeginn

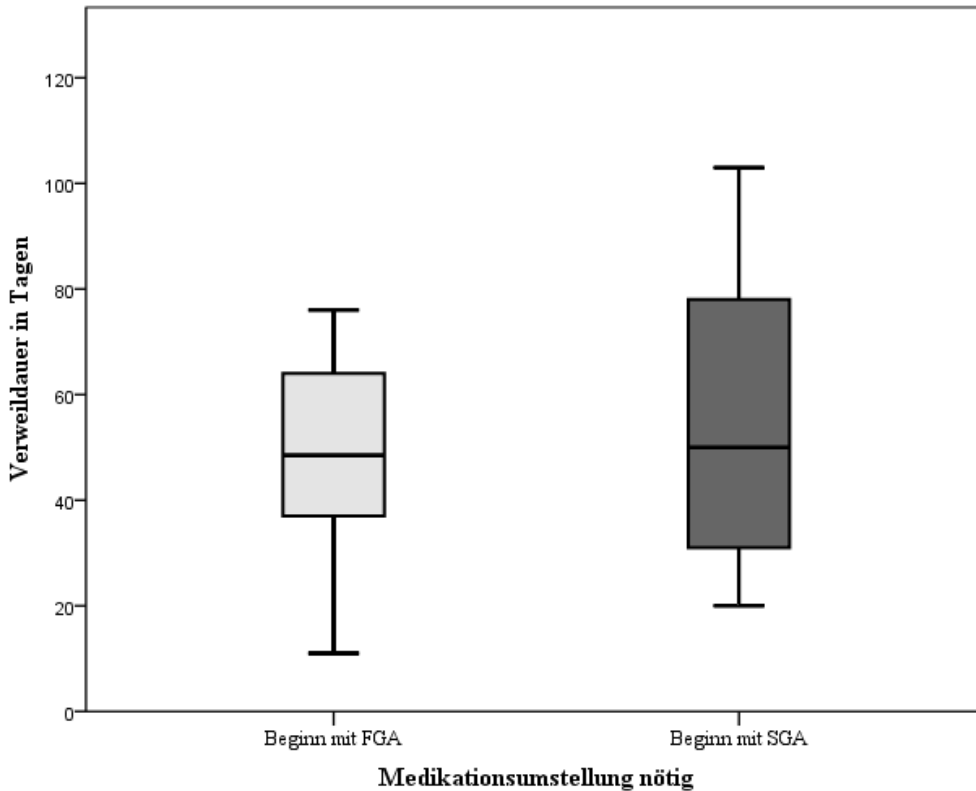


Diagramm 6: Mediane VWD in Tagen bei Medikationsumstellungen abhängig vom Antipsychotikum zu Therapiebeginn

4.2.2 VWD bei Medikationswechseln abhängig vom zweiten Medikament

Bei der Analyse der VWDs abhängig vom eingesetzten Medikament nach einer Umstellung zeigt sich im Gegensatz zu *Abschnitt 4.2.1*, bei dem das Medikament vor einer Umstellung betrachtet wurde, ein deutlicher absoluter Unterschied von 13 Tagen.

Wenn im Verlauf auf ein FGA umgestellt wurde, mussten die Patienten im Median 38,00 Tage stationär bleiben, im Falle der Umstellung auf ein SGA 51,00 Tage [*Tabelle 15* und *Diagramm 7*].

Mit einer errechneten Signifikanz von $p = 0,46$ ist der Unterschied in den VWDs als nicht signifikant zu werten.

Ausgeschlossen wurden in dieser Analyse die Patienten, die mit einer Kombinationstherapie begannen und solche, bei denen es zu einem mehrfachen Medikationswechsel kam. Es erfolgte demnach ein Vergleich nur der Patienten, die bei denen es einmalig zu einem monotherapeutischen Wechsel der Medikation kam.

Medikationsumstellung nötig	Patientenanzahl	Mediane VWD (IQB)	Mittlere VWD \pm SD	Signifikanz
Umstellung auf FGA	12 (57,14 Prozent)	38,00 (33)	45,42 \pm 23,49	p = 0,46
Umstellung auf SGA ⁴	9 (42,86 Prozent)	51,00 (45)	53,44 \pm 25,51	

Tabelle 15: Mediane und mittlere VWD in Tagen bei Medikationsumstellung abhängig vom Antipsychotikum nach Therapieumstellung

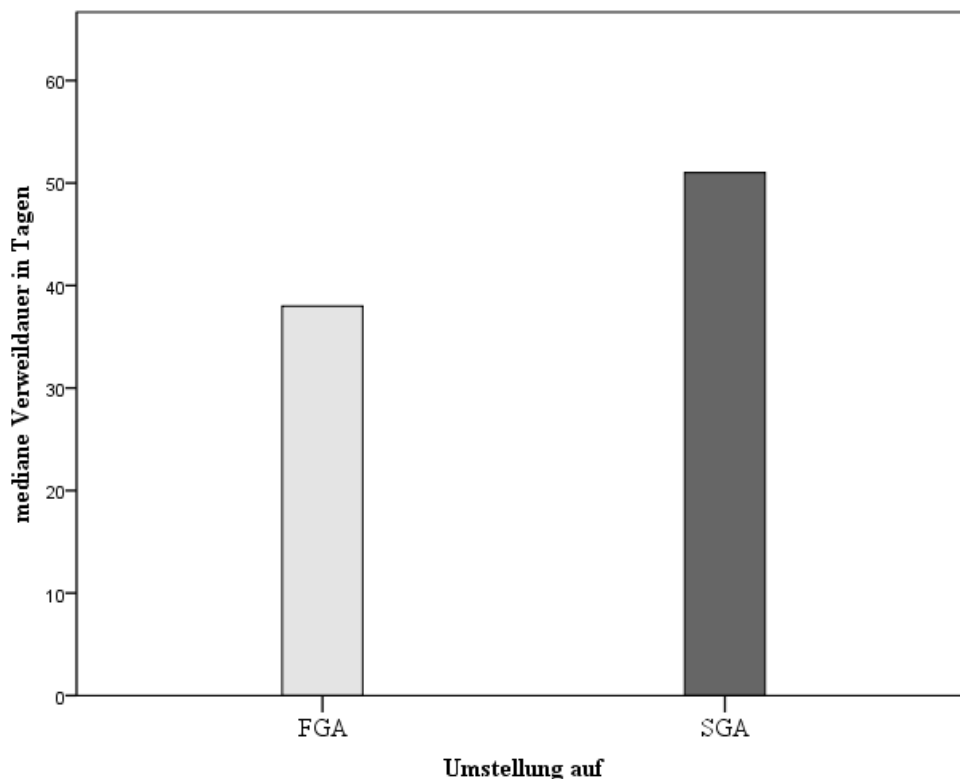


Diagramm 7: Mediane Verweildauer abhängig vom Medikament nach Umstellung

4.3 Medikamentöse Behandlungsverläufe und ihre VWDs

4.3.1 Behandlungsbeginn mit einem FGA

Bei 50 der 64 FGA-Beginner (78,13 Prozent) wurde das Anfangs-Medikament bis zur Entlassung beibehalten. Diese Verläufe zeigten eine mediane VWD von 31,00 Tagen. Fünf Patienten mussten innerhalb der FGA-Gruppe auf ein anderes Medikament umsteigen, was zu einer medianen VWD von 39,00 Tagen führte. Ein Gruppen-Wechsel auf SGAs war in vier Fällen nötig und ergab eine mediane VWD von 54 Tagen.

⁴ Da das SGA Clozapin bezüglich der VWD eine Sonderstellung einnimmt (verlängerte Nachbeobachtungszeiten und Einsatz bei Behandlungsresistenz), wurde im Nachhinein eine Analyse der Fälle, die auf ein SGA wechselten durchgeführt: In einem Fall wurde auf Clozapin umgestellt.

In drei Fällen musste zusätzlich mit einem SGA augmentiert werden (mediane VWD von 55,00 Tagen), während sich bei zwei Patienten ein komplikativer Verlauf entwickelte, der eines mehrfachen (\geq zwei) Medikamentenwechsels bedurfte (mediane VWD von 47,5 Tagen) [Tabelle 16 und Diagramm 8].

Beginn mit FGA	Patientenanzahl	Mediane VWD	IQB
Belassen der ursprünglichen Medikation	50 (78,13 Prozent)	31,00	22
Wechsel auf anderes FGA	5 (7,81 Prozent)	39,00	28
Wechsel auf SGA	4 (6,25 Prozent)	54,00	55
Wechsel auf Kombination	3 (4,69 Prozent)	55,00	48
Mehrfachwechsel	2 (3,13 Prozent)	47,50	-

Tabelle 16: Mediane VWD in Tagen bei Behandlungsbeginn mit einem FGA

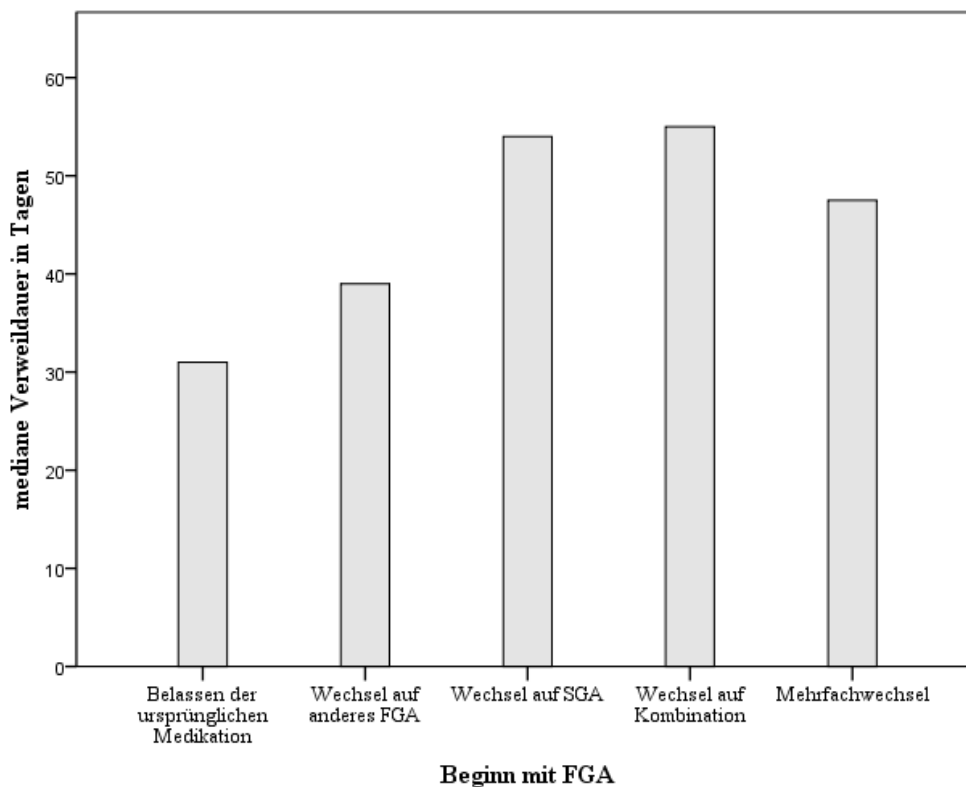


Diagramm 8: Mediane VWD bei Behandlungsbeginn mit einem FGA

4.3.2 Behandlungsbeginn mit einem SGA

Bei 56 der 81 SGA-Beginner (69,14 Prozent) wurde das Anfangs-Medikament bis zur Entlassung beibehalten. Diese Patienten hatten eine mediane VWD von 28,50 Tagen.

Fünf Patienten mussten innerhalb der SGA-Gruppe auf ein anderes Medikament wechseln, was zu einer medianen VWD von 51,00 Tagen führte.

Ein Gruppen-Wechsel auf ein FGA war in sieben Fällen nötig und ergab eine mediane VWD von 31,00 Tagen.

Bei neun Patienten musste zusätzlich mit einem FGA augmentiert werden (mediane VWD von 49,00 Tagen), während sich bei vier Patienten ein komplikativer Verlauf entwickelte, der eines mehrfachen Medikamentenwechsels bedurfte, was in einer medianen VWD von 79,50 Tagen resultierte [Tabelle 17 und Diagramm 9].

Beginn mit SGA	Patientenanzahl	Mediane VWD	IQB
Belassen der ursprünglichen Medikation	56 (69,14 Prozent)	28,50	32
Wechsel auf FGA	7 (8,64 Prozent)	31,00	39
Wechsel auf anderes SGA	5 (6,17 Prozent)	51,00	46
Wechsel auf Kombination	9 (11,11 Prozent)	49,00	41
Mehrfachwechsel	4 (4,94 Prozent)	79,50	35

Tabelle 17: Mediane VWD in Tagen bei Behandlungsbeginn mit einem SGA

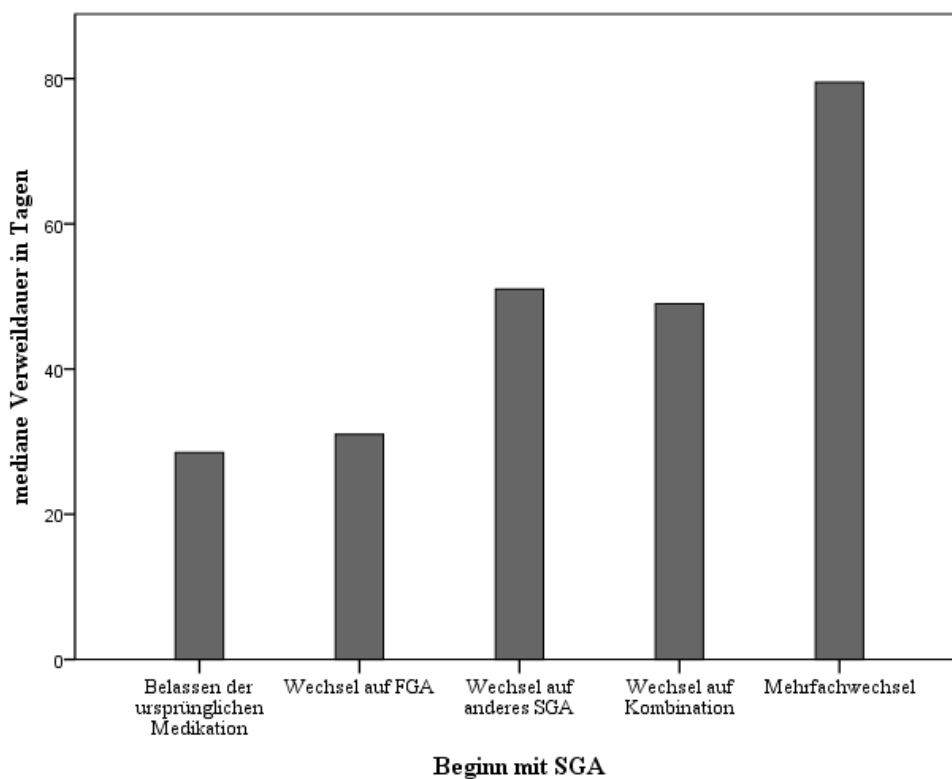


Diagramm 9: Mediane VWD bei Behandlungsbeginn mit einem SGA

4.3.3 Behandlungsbeginn mit einer Kombinationsbehandlung

Es zeigt sich, dass 15 von 18 Patienten (83,33 Prozent) die anfängliche Kombinationstherapie in dieser Form beibehielten und dabei eine mediane VWD von 30,00 Tagen hatten. Bei einem Patienten wurde auf eine andere Kombinationstherapie gewechselt (mediane VWD von 86,00 Tagen) und zweimal konnte auf eine Monotherapie reduziert werden (eine mediane oder durchschnittliche VWD von 28,00 Tagen) [Tabelle 18 und Diagramm 10].

Beginn mit Kombinationstherapie	Patientenanzahl	Mediane VWD	IQB
Belassen der ursprünglichen Kombination	15 (83,33 Prozent)	30,00	23
Wechsel der Kombination	1 (5,56 Prozent)	86,00 ⁵	-
Umstieg auf Monotherapie	2 (11,11 Prozent)	28,00	-

Tabelle 18: Mediane VWD in Tagen bei Behandlungsbeginn mit einer Kombinationsbehandlung

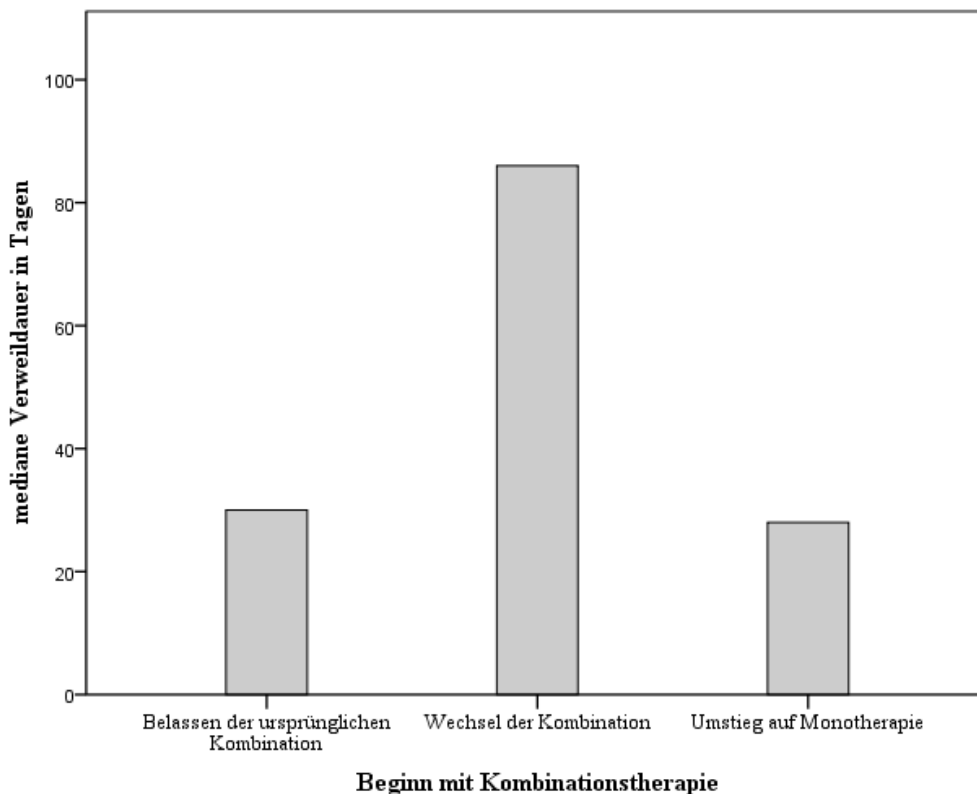


Diagramm 10: Mediane VWD bei Behandlungsbeginn mit einer Kombinationsbehandlung

⁵ mediane VWD = VWD, da Patientenanzahl = 1

5 Diskussion

5.1 Vergleich der SGAs und FGAs anhand der VWD

Bezogen auf das Gesamtkollektiv liegt die mittlere VWD mit 38,04 Tagen circa sechs Tage über der vom statistischen Bundesamt 2012 angegebenen mittleren VWD für Schizophrenien (Statistisches Bundesamt, 2017d).

In beiden untersuchten Patientengruppen (alle Therapieverläufe und nur die monotherapeutischen Fälle) unterscheiden sich die FGA- und SGA-Patienten nur bezüglich des Anticholinergika-Bedarfs signifikant. Dies deckt sich mit dem Kollektiv der bereits erwähnten Arbeit von Weinmüller und dem anderer Studien, in denen Anticholinergika ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten unter FGA-Therapie verabreicht wurden (Peluso et al., 2012; Weinmüller, 2004).

Alle Patienten betrachtend konnte Nicht-Unterlegenheit der FGAs gegenüber den SGAs in Bezug auf die VWD nachgewiesen werden.

In der Subgruppe der monotherapeutisch behandelten Patienten kann aufgrund der errechneten oberen Konfidenzgrenze nach den festgesetzten Kriterien nicht von signifikanter Nicht-Unterlegenheit gesprochen werden.

Damit zeigen sich in der vorliegenden Analyse die SGAs als potentiell überlegen, wenn das primär eingesetzte Antipsychotikum bis zur Entlassung beibehalten werden konnte.

Allerdings sollte die Möglichkeit erwogen werden, dass es sich bei diesen Fällen um leichtere Formen der akuten schizophrenen Psychose gehandelt haben könnte. Dafür spricht, dass FGA-Beginner ohne Medikationswechsel im Verlauf zu 48 Prozent Benzodiazepine erhalten haben, während diese Begleitmedikation nur bei circa 34 Prozent der SGA-Beginner nötig war. Wenn bei klinisch schwereren Psychosen direkt mit einem FGA behandelt wurde, wäre dies eine Erklärung für die erhaltenen Ergebnisse. Gestützt wird diese These auch von Weinmüller, die nachweisen konnte, dass bei geringer Krankheitsschwere häufig ein SGA verordnet wird und eine mangelnde Effektivität der mit Abstand häufigste Grund für Medikationswechsel bei SGA-Beginnern ist (Weinmüller, 2004).

In der Datenanalyse muss berücksichtigt werden, dass der Rückschluss auf Nicht-Unterlegenheit abhängig von der festgelegten Nicht-Unterlegenheitsgrenze ist, weswegen auch den errechneten Konfidenzgrenzen Beachtung geschenkt werden sollte. Unabhängig von festgelegten Grenzen liefern sie einen Eindruck von der Größenordnung der VWD-Unterschiede: Alle Patienten einschließend befindet sich in dieser Studie der wahre Wert der VWD-Differenz zu 90 Prozent in dem Intervall [-7,03 Tage; 5,82 Tage]. In der monotherapeutischen Subgruppe liegt die Obergrenze bei 10,47 Tagen.

Mit ihren Ergebnissen reiht sich diese Arbeit in die Erkenntnisse neuerer Studien ein, die mindestens eine Gleichwertigkeit der FGAs zu den SGAs postulieren [vgl. Abschnitt 2 Fragestellung der Arbeit].

Während das Risiko der FGAs insbesondere EPMS sind, müssen bei den SGAs die metabolischen Nebenwirkungen beachtet werden, die – im Gegensatz zu den EPMS – die Lebenserwartung beeinflussen können [vgl. Abschnitt 1.2.2 SGAs].

Wie Peluso erklärt, hat die lange Überrepräsentanz der SGAs zu der gefährlichen Entwicklung geführt, dass jüngeren Psychiatern die Erfahrung mit FGAs weitgehend fehlt (Peluso et al., 2012).

Um die Effektivität der FGAs und SGAs besser einschätzen zu können, sind weitere prospektive randomisiert-kontrollierte Studien sinnvoll.

Dabei sollte insbesondere auf strenge Ausschlusskriterien geachtet werden, um Abweichungen von der Randomisierung vermeiden zu können.

Eine isolierte Betrachtung der Medikamente anhand nur eines spezifischen Krankheitsbildes, bestenfalls bei dessen erster Manifestation, ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit.

Da ein häufiger Kritikpunkt der Studien schlecht vergleichbare Medikamentendosierungen darstellt, sollte in zukünftigen Arbeiten auch insbesondere auf diesen Punkt geachtet werden.

5.2 Einfluss von Medikationswechseln auf die VWD

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass ein Medikationswechsel die VWD signifikant erhöht – im Median um 18,5 Tage.

Das lässt sich zum Teil mit erneuten Eindosierungsphasen und Beobachtungszeiten erklären, die mit Medikationsumstellungen verbunden sind.

Zudem kann davon ausgegangen werden, dass Medikationswechsel insbesondere bei Fällen von schwereren Psychosen nötig wurden. Auch Weinmüller deutete einen positiven Zusammenhang zwischen dem Medikationswechsel und der Krankheitsschwere an (Weinmüller, 2004).

Obwohl vielfach gezeigt wurde, dass Medikationswechsel häufige Realität in der Schizophreniebehandlung darstellen (in der vorliegenden Arbeit 25 Prozent der Fälle), gibt es bis jetzt nur wenige prospektive Studien, die die Effektivität von Medikationswechseln unter Antipsychotika untersuchen (Leucht et al., 2015). Die wenigen vorhandenen beschränken sich auf die Untersuchung einzelner antipsychotischer Substanzen. So haben die randomisiert-kontrollierten Studien von Suzuki, Kinon und die CATIE-Studie beispielsweise kein FGA als zweites Antipsychotikum zugelassen (Kinon et al., 2010; Lieberman et al., 2005; Suzuki et al., 2007).

Folglich existieren trotz der offensichtlichen Notwendigkeit noch keine allgemeinen evidenzbasierten Strategien zum Medikationswechsel.

Die deutschen Leitlinien empfehlen in ihrer aktuellen Form dennoch, dass im Falle einer unzureichenden FGA-Therapie auf ein SGA umgestellt werden und bei nicht erfolgreicher SGA-Therapie der Wechsel auf ein anderes SGA erfolgen sollte (DGPPN, 2005). Die WFSBP-Leitlinien schließen sich dieser Empfehlung an, stützen sich dabei allerdings in Ermangelung neuerer Studien auf verhältnismäßig alte Publikationen von 1988 bis 2001 (Conley, Kelly, 2001; Hasan et al., 2012; Kane et al., 1988). Der Gruppenwechsel von SGA auf FGA wird in weder in der DGPPN noch in der WFSBP-Leitlinie thematisiert.

Vor diesem Hintergrund sind die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit umso erstaunlicher. Es zeigte sich, dass Patienten die auf ein SGA umgestellt wurden, eine um 13 Tage längere mediane VWD aufwiesen, als Patienten mit Umstellung auf ein FGA.

Somit deutet sich an, dass im Falle einer insuffizienten Primärtherapie der Wechsel auf ein FGA effektiver sein kann.

Die fehlende Signifikanz des Ergebnisses dieser Studie ist potentiell mit der niedrigen untersuchten Fallzahl und somit niedrigen statistischen Power des Tests zu erklären.

Im klinischen Alltag wird ebenfalls häufiger – entgegen der Leitlinien – zum FGA als Zweitmedikament gegriffen. Das zeigt sich im Kollektiv der vorliegenden Arbeit (57,14 Prozent der monotherapeutischen Wechsel erfolgten auf ein FGA, 42,86 Prozent auf ein SGA), als auch in anderen Studien (Hugenholtz et al., 2004).

Der Einfluss der Leitlinien ist eher im Verhältnis der FGA- und SGA Beginner erkennbar: Die Arbeit von Weinmüller dokumentierte 2001 noch ein nahezu ausgewogenes Verhältnis zwischen FGAs und SGAs bei Behandlungsbeginn – übereinstimmend mit den damals gültigen Leitlinien, die noch beide Antipsychotikagruppen als Mittel erster Wahl empfahlen (Weinmüller, 2004). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein ungleiches Verhältnis zu Gunsten der SGAs, entsprechend zum Beispiel der (noch) aktuellen *Behandlungsleitlinie Schizophrenie* der DGPPN, die zur Behandlung schizophrener Psychosen SGAs als sogenannte *Mittel erster Wahl* empfehlen (DGPPN, 2005).

Wie die Arbeit von Weinmüller zeigt auch die vorliegende Arbeit, dass ein Wechsel der antipsychotischen Medikation häufiger (30,86 Prozent versus 21,88 Prozent) bei Therapiebeginn mit einem SGA vorgenommen wird, was für eine Überlegenheit von FGAs in der Akuttherapie schizophrener Psychosen spricht (Weinmüller, 2004).

Darüberhinaus zeigt die vorliegende Arbeit, dass im Falle eines Medikamentenwechsels die (in aktuellen Leitlinien nicht empfohlene) Umstellung auf ein FGA im Vergleich zu Umstellungen auf SGA deutlich niedrigere mediane Verweildauern (38 Tage unter FGAs versus 51 Tage unter SGAs) bis zur regulären Entlassung zum Ergebnis hat, was für eine bessere Wirksamkeit spricht.

Mehr prospektive Studien zum Medikationswechsel scheinen dringend nötig.

Die Ergebnisse dieser Studie und die Behandlungsrealität im klinischen Alltag zeigen, dass weiterführende Forschungen insbesondere zum Medikationswechsel auf ein FGA erstrebenswert sind.

5.3 Medikamentöse Behandlungsverläufe und ihre VWDs

Alle Behandlungsverläufe betrachtend ergab sich, dass die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie bei SGA-Beginnern doppelt so häufig (11,11 Prozent versus 4,69 Prozent) als bei FGA-Beginnern war.

Längere mediane VWDs der FGA-Gruppe bei Medikationserweiterung auf eine Kombinationstherapie lassen vermuten, dass die Maßnahme bei FGA-Patienten weniger effektiv ist. Ein SGA mit einem FGA zu augmentieren führt – analog den Beobachtungen bei Gruppenwechsel – zu besseren Ergebnissen.

2014 zeigten Hatta et al., dass Augmentation und Medikamentenwechsel nahezu gleich effektiv sind (Hatta et al., 2014). Allerdings wurde hier, wie auch in vielen anderen Studien, nur ein Wechsel auf ein SGA untersucht [vgl. Abschnitt 5.2 Einfluss von Medikationswechseln auf die VWD].

Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass die Kombinationstherapie mit 83,33 Prozent häufiger in der gleichen Form beibehalten wurde als eine Monotherapie (74,23 Prozent) und vergleichsweise wenig Patienten im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes auf eine Monotherapie reduziert wurden (11,11 Prozent).

Die mediane VWD der Patienten, die mit einer Kombinationstherapie begannen, war etwas kürzer als die der Monotherapie-Beginner. Wenn eine Reduktion von der Kombinations- auf eine Monotherapie erfolgte, zeigte sich eine noch kürzere VWD.

Es gibt aktuell noch keine Evidenz für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie.

Die Leitlinien stimmen in der Empfehlung überein, dass Monotherapien den Kombinationstherapien vorzuziehen sind (DGPPN, 2005; Hasan et al., 2013; Kuipers et al., 2014).

Dennoch werden immer wieder, auch längerfristig, mehrere Antipsychotika gleichzeitig eingesetzt. Einige Studien zeigen, dass dieses Medikamentenmuster seit Jahren zunimmt (Gilmer et al., 2007; Nielsen et al., 2010; Roh et al., 2014).

Nachteile der Polypharmazie sind unter anderem, dass sie zu teilweise sehr hohen Medikamentendosen mit zunehmenden Nebenwirkungen führt und Medikamenteninteraktionen aktuell nicht adäquat abgeschätzt werden können (Centorrino et al., 2004; Procyshyn et al., 2010). Sie ist außerdem mit einer Zunahme der Behandlungskosten verbunden (Baandrup et al., 2012; Stahl, Grady, 2006; Zhu et al., 2008).

Hori et al. empfehlen, einen Wechsel auf eine Monotherapie immer zu erwägen, da sie unter dieser Maßnahme klinische Verbesserungen feststellten (Hori et al., 2013).

Corell et al. schlussfolgern allerdings – durch die Beobachtung, dass die Kombinationstherapie in einigen Punkten eine Überlegenheit andeutet – dass die Kombinationstherapie der Monotherapie in bestimmten klinischen Situationen überlegen sein könnte (Correll et al., 2009). Auch andere Studien belegen, dass eine Reduktion der antipsychotischen Medikation öfter und früher zu Therapieabbrüchen führen (Essock et al., 2011; Fisher et al., 2014).

In einer Studie von Borlido et al. zeigte sich, dass nahezu 80 Prozent aller Patienten mit einer Kombinationstherapie ohne klinische Verschlechterung auf eine Monotherapie umgestellt werden konnten (Borlido et al., 2016). Somit scheint der Reduktionsversuch zwar in den meisten Fällen gerechtfertigt, es ergibt sich aber auch, dass eine kleine Patientengruppe von der Kombination profitiert (Borlido et al., 2016).

5.4 Stärken und Limitationen der Studie

Diese Arbeit orientiert sich am klinischen Alltag der Behandlung paranoid-schizophrener Patienten.

In den primären Vergleich der Medikamentengruppen wurden daher alle Verläufe und nicht nur die idealen monotherapeutischen einbezogen, da Medikationswechsel klinischer Behandlungsalltag sind, was sich in den dokumentierten Behandlungsverläufen der vorliegenden Arbeit widerspiegelt.

Die statistische Methode der Nicht-Unterlegenheitsanalyse wurde gewählt, da sie die Möglichkeit bietet, Nicht-Unterlegenheit signifikant nachzuweisen, wohingegen klassische Überlegenheitsstudien nur die Aussage zulassen, dass kein Unterschied nachgewiesen werden kann.

Ihr Nachteil ist, dass Nicht-Unterlegenheit mit einer – von den Autoren anhand von klinischen Erfahrungen – festgelegten Nicht-Unterlegenheitsgrenze definiert werden musste, da empirische Daten (ab wann spiegelt eine längere VWD eine Unterlegenheit wider?) fehlen.

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass einzelne Patienten auf jeweilige Antipsychotika therapeutisch immer ähnlich ansprechen, geht mit der in vielen Studien angewandten Methode, jeden Aufenthalt eines Patienten als einzelnen Fall zu betrachten, das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse einher. Daher wurde in dieser Studie in dem betrachteten Zeitraum jeder Patient nur einmal gewertet, indem zufällig pro Patient jeweils nur ein Aufenthalt ausgewählt wurde, was jedoch nicht die Verteilung auf die Medikamentengruppen veränderte [vgl. Abschnitt 3.1 Patientenkollektiv, *Tabelle 5*]. Dadurch wurde zwar die Fallzahl reduziert, jedoch eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Mehrfachaufenthalte ausgeschlossen.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der vorliegenden von zahlreichen anderen Untersuchungen, die unspezifisch die Wirkung von Medikamenten auf die Gesamtheit schizophrener Psychosen analysieren, stellt die Beschränkung auf akut exazerbierte, paranoide Psychosen (ICD-10 F20.0) mit ihren spezifischen Anforderungen an die medikamentöse Behandlung dar.

Mit der VWD bis zur regulären Entlassung (repräsentativ für ausreichende Remission der akuten Symptomatik) wurde ein objektiver Effizienzparameter gewählt, der auch aufgrund des Vergütungssystems in der Psychiatrie insbesondere klinische Relevanz besitzt [vgl. Abschnitt 1.1.5 Epidemiologie, Kosten und ökonomische Bedeutung].

Das Design der Studie geht mit den üblichen Limitationen klinisch-retrospektiver Untersuchungen einher: Sie lässt keine Schlussfolgerungen zu kausalen Zusammenhängen zu und kann aufgrund der fehlenden Randomisierung sogenannte Confounder (beispielsweise internistische Begleiterkrankungen, Dyskinesien, Unverträglichkeiten, individuelle Präferenzen), die bezüglich Medikamentenauswahl und Behandlungsverlauf eine Rolle spielen können, nicht ausschließen.

Trotz dieser Einschränkungen sollte das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung, dass im Falle einer Umstellung mit einem FGA als Zweitmedikament bezüglich der VWD ein günstigeres Behandlungsergebnis erzielt werden kann als mit einem SGA, in weiteren Studien geprüft werden, um bestehende Behandlungsleitlinien gegebenenfalls um diesen klinisch relevanten Aspekt zu erweitern.

6 Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist ein stark beeinträchtigendes, meist chronisches Krankheitsbild, das sich in einer grundlegenden Störung des Denkens, Wahrnehmens und Affektes darstellt. Weltweit betrifft die Erkrankung circa ein Prozent der Bevölkerung.

In der Akuttherapie stellen seit 1952 Antipsychotika das wichtigste Element dar.

Seit 1972 steht eine neue Generation dieser Medikamente zur Verfügung, die nach ihrer Einführung in zahlreichen Publikationen zunächst als überlegen dargestellt wurde.

Heutzutage verdichtet sich jedoch die Anzahl an Studien, die Ebenbürtigkeit zwischen den beiden Medikamentengruppen postulieren und die Aussagekraft vorhergehender Studien aufgrund des Studiendesigns kritisch hinterfragen.

Diese retrospektive Beobachtungsstudie vergleicht die beiden Medikamentengenerationen in Mono- und Kombinationstherapie und nach Umstellungen im Behandlungsverlauf anhand ihrer Auswirkung auf die stationäre Verweildauer (VWD) im klinischen Alltag und fügt der Diskussion damit einen weiteren Aspekt hinzu.

Es wurden die Krankheitsverläufe paranoid-schizophrener Patienten, die sich im Jahr 2012 aufgrund einer akuten Psychose im Isar-Amper Klinikum, Klinik Taufkirchen/Vils befanden, ausgewertet.

Das Kollektiv bestand aus 163 Patienten.

Die durchgeführte Analyse konnte eine Nicht-Unterlegenheit der FGAs gegenüber der SGAs in Bezug auf die VWD signifikant nachweisen.

Eine Subgruppenanalyse der monotherapeutisch behandelten Patienten ließ den Rückschluss der Nicht-Unterlegenheit der FGAs nicht sicher zu. Eine Überlegenheit der SGAs in diesen Therapieverläufen ist möglich, wobei eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann.

Wie schon bei Weinmüller (2004) zeigte sich ein signifikant höherer Anticholinergika-Verbrauch unter FGA-Therapie. Dieses Ergebnis unterstreicht das höhere EPMS-Risiko der Medikamentengruppe. Im Falle der SGAs müssen jedoch metabolische Nebenwirkungen mit erhöhten Mortalitätsraten beachtet werden.

In 25 Prozent der Fälle wurde ein Medikationswechsel dokumentiert, der zu signifikant höheren VWDs führte und am häufigsten bei Patienten unter primärer SGA-Therapie beobachtet wurde.

Das überraschendste Ergebnis der Studie lieferte eine Subgruppenanalyse, in der sich zeigte, dass eine Medikationsumstellung auf ein FGA zu einer knapp zwei Wochen kürzeren medianen VWD führte, als der Wechsel auf ein SGA. Hieraus lässt sich die vorsichtige Annahme entwickeln, dass im Falle einer insuffizienten Primärtherapie die Umstellung auf ein FGA effektiver sein könnte. Aufgrund der geringen Fallzahl und fehlenden Signifikanz, sind hier weitere Forschungen anzustreben, um die unbefriedigende aktuelle Datenlage zu Medikationswechseln – insbesondere beim Wechsel auf ein FGA – zu verbessern und evidenzbasierte Strategien zum antipsychotischen Medikationswechsel zu erarbeiten.

Eine Umstellung auf eine Kombinationstherapie zeigte sich bei Patienten, die mit einem SGA begannen, doppelt so häufig und bezüglich der VWD effektiver als bei Patienten unter primärer FGA-Behandlung.

Insgesamt erwiesen sich die FGAs in dieser Studie als den SGAs mindestens ebenbürtig und in komplexeren Fällen mit Medikationswechseln und Augmentationen als potentiell überlegen.

Kombinationsbehandlungen zeigten bezüglich der VWD in dieser Studie keinen Nachteil zu Monotherapien. Dennoch legen Untersuchungen nahe, dass eine Reduktion in vielen Fällen möglich ist und Patienten davon profitieren.

Die vorliegende Arbeit zeichnet sich besonders durch ihren Alltagsbezug, ihre strengen Ausschlusskriterien und ihre Analyseverfahren aus.

Limitationen sind teilweise kleine Subgruppen, die klinische Festlegung der Nicht-Unterlegenheitsgrenze und die Nachteile, die mit einem retrospektiven Design einhergehen.

7 Literaturverzeichnis

- Agelink, M. W., Majewski, T., Wurthmann, C., Lukas, K., Ullrich, H., Linka, T., & Klieser, E. (2001). Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol*, *21*(1), 8-13.
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(6), 565-571. doi:10.1001/archpsyc.60.6.565
- Alper, K., Schwartz, K. A., Kolts, R. L., & Khan, A. (2007). Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*, *62*(4), 345-354. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.023
- an der Heiden, W., Konnecke, R., Maurer, K., Ropeter, D., & Hafner, H. (2005). Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *255*(3), 174-184. doi:10.1007/s00406-005-0585-7
- Avila-Rojas, H., Sandoval-Zamora, H., & Perez-Neri, I. (2016). Neurotransmitter systems, neuroanatomical pathology and cell death in schizophrenia: update and perspectives. *Invest Clin*, *57*(2), 217-230.
- Baandrup, L., Sorensen, J., Lublin, H., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2012). Association of antipsychotic polypharmacy with health service cost: a register-based cost analysis. *Eur J Health Econ*, *13*(3), 355-363. doi:10.1007/s10198-011-0308-0
- Bandelow, B., Müller, P., & Ruther, E. (1991). [30 years experience with haloperidol]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *59*(8), 297-321. doi:10.1055/s-2007-1000705
- Barnas, C., Stuppach, C. H., Miller, C., Haring, C., Sperner-Unterweger, B., & Fleischhacker, W. W. (1992). Zotepine in the treatment of schizophrenic patients with prevalingly negative symptoms. A double-blind trial vs. haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol*, *7*(1), 23-27.
- Bell, R. C., Farmer, S., Ries, R., & Srebnik, D. (2009). Metabolic risk factors among medicaid outpatients with schizophrenia receiving second-generation antipsychotics. *Psychiatr Serv*, *60*(12), 1686-1689. doi:10.1176/ps.2009.60.12.1686
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*: Psychosozial-Verlag.
- Bobes, J., Arango, C., Aranda, P., Carmena, R., Garcia-Garcia, M., & Rejas, J. (2007). Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res*, *90*(1-3), 162-173. doi:10.1016/j.schres.2006.09.025
- Borlido, C., Remington, G., Graff-Guerrero, A., Arenovich, T., Hazra, M., Wong, A., Daskalakis, Z. J., & Mamo, D. C. (2016). Switching from 2 antipsychotics to 1 antipsychotic in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, *77*(1), e14-20. doi:10.4088/JCP.14m09321
- Breier, A., Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B., Davis, O. R., Irish, D., Summerfelt, A., & Carpenter, W. T., Jr. (1994). Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *151*(1), 20-26.

- Cannavo, D., Minutolo, G., Battaglia, E., & Aguglia, E. (2016). Insight and recovery in schizophrenic patients. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 1-8. doi:10.3109/13651501.2016.1141960
- Cantor-Graae, E., & Selten, J. P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 162(1), 12-24. doi:10.1176/appi.ajp.162.1.12
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 20, 140-144.
- Centorrino, F., Goren, J. L., Hennen, J., Salvatore, P., Kelleher, J. P., & Baldessarini, R. J. (2004). Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry*, 161(4), 700-706. doi:10.1176/appi.ajp.161.4.700
- Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E., Bradford, D., & Sheitman, B. (2001). Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 158(4), 518-526. doi:10.1176/appi.ajp.158.4.518
- Chiliza, B., Asmal, L., Kilian, S., Phahladira, L., & Emsley, R. (2015). Rate and predictors of non-response to first-line antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, 30(3), 173-182. doi:10.1002/hup.2469
- Chouinard, G., & Arnott, W. (1993). Clinical review of risperidone. *Can J Psychiatry*, 38 Suppl 3, S89-95.
- Conley, R. R., & Kelly, D. L. (2001). Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50(11), 898-911.
- Conley, R. R., & Mahmoud, R. (2001). A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 158(5), 765-774. doi:10.1176/appi.ajp.158.5.765
- Correll, C. U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Kane, J. M., & Leucht, S. (2009). Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*, 35(2), 443-457. doi:10.1093/schbul/sbn018
- Csernansky, J. G., Mahmoud, R., & Brenner, R. (2002). A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med*, 346(1), 16-22. doi:10.1056/NEJMoa002028
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148(11), 1474-1486. doi:10.1176/ajp.148.11.1474
- Delay, J., & Deniker, P. (1956). Chlorpromazine and neuroleptic treatments in psychiatry. *J Clin Exp Psychopathol*, 17(1), 19-24.
- Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. M. (1952). [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. *Ann Med Psychol (Paris)*, 110(2 1), 112-117.
- DGPPN. (2005). Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie.
- Dose M, G. T., Weinmüller B. (2008). Teating schizophrenia patients with antipsychotics in a naturalisitic setting: A retrospective chart review *Psychiatrie*.
- Douzenis, A., Seretis, D., Nika, S., Nikolaidou, P., Papadopoulou, A., Rizos, E. N., Christodoulou, C., Tsopelas, C., Mitchell, D., & Lykouras, L. (2012). Factors affecting hospital stay in psychiatric patients: the role of active comorbidity. *BMC Health Serv Res*, 12, 166. doi:10.1186/1472-6963-12-166

- Eikelmann, B., & Philipp, M. (2013). *Langzeittherapie der Schizophrenie*: Springer Berlin Heidelberg.
- El-Sayeh, H. G., Morganti, C., & Adams, C. E. (2006). Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. *Br J Psychiatry*, *189*, 102-108. doi:10.1192/bjp.189.2.102
- Essock, S. M., Schooler, N. R., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Rojas, I., Jackson, C., & Covell, N. H. (2011). Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry*, *168*(7), 702-708. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10060908
- Fabi, E., Fusco, A., Valiante, M., & Celli, R. (2013). [Genetics and epigenetics of schizophrenia]. *Clin Ter*, *164*(4), e319-324. doi:10.7417/ct.2013.1596
- Fischer-Barnicol, D., Lanquillon, S., Haen, E., Zofel, P., Koch, H. J., Dose, M., & Klein, H. E. (2008). Typical and atypical antipsychotics--the misleading dichotomy. Results from the Working Group 'Drugs in Psychiatry' (AGATE). *Neuropsychobiology*, *57*(1-2), 80-87. doi:10.1159/000135641
- Fischer-Cornelssen, K. A., & Ferner, U. J. (1976). An example of European multicenter trials: multispectral analysis of clozapine. *Psychopharmacol Bull*, *12*(2), 34-39.
- Fisher, M. D., Reilly, K., Isenberg, K., & Villa, K. F. (2014). Antipsychotic patterns of use in patients with schizophrenia: polypharmacy versus monotherapy. *BMC Psychiatry*, *14*, 341. doi:10.1186/s12888-014-0341-5
- Franz, M., Lis, S., Pluddemann, K., & Gallhofer, B. (1997). Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*, *170*, 422-425.
- Frey, S. (2014). The economic burden of schizophrenia in Germany: a population-based retrospective cohort study using genetic matching. *Eur Psychiatry*, *29*(8), 479-489. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.04.003
- Gaebel, W., Riesbeck, M., Wolwer, W., Klimke, A., Eickhoff, M., von Wilmsdorff, M., Jockers-Scherubl, M. C., Kuhn, K. U., Lemke, M., Bechdorf, A., Bender, S., Degner, D., Schlosser, R., Schmidt, L. G., Schmitt, A., Jager, M., Buchkremer, G., Falkai, P., Klingberg, S., Kopcke, W., Maier, W., Hafner, H., Ohmann, C., Salize, H. J., Schneider, F., & Moller, H. J. (2007). Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, *68*(11), 1763-1774.
- Gaebel, W., & Wölwer, W. (2010). RKI Heft 50, Schizophrenie.
- Garyfallos, G. (2007). [First-episode schizophrenia: Pharmacotherapy and psychosocial interventions]. *Psychiatriki*, *18*(1), 29-46.
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., & Bebbington, P. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Bmj*, *321*(7273), 1371-1376.
- Gerlach, J., Koppelhus, P., Helweg, E., & Monrad, A. (1974). Clozapine and haloperidol in a single-blind cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, *50*(4), 410-424.
- Gilmer, T. P., Dolder, C. R., Folsom, D. P., Mastin, W., & Jeste, D. V. (2007). Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999-2004. *Psychiatr Serv*, *58*(7), 1007-1010. doi:10.1176/appi.ps.58.7.1007
- Gilmer, T. P., Dolder, C. R., Lacro, J. P., Folsom, D. P., Lindamer, L., Garcia, P., & Jeste, D. V. (2004). Adherence to treatment with antipsychotic medication and

- health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161(4), 692-699. doi:10.1176/appi.ajp.161.4.692
- Goldberg, S. C. (1985). Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics. *Schizophr Bull*, 11(3), 453-456.
- Graubner, B., Information, D. I. f. M. D. u., & Gesundheit, D. B. f. (2013). *ICD-10-GM 2014: internationale statistische Klassifikationen der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Haase, H. J. (1961). Extrapyrarnidal modification of fine movements: a "conditio sine qua non" of the fundamental therapeutic action of neuroleptic drugs. *Rev Can Biol*, 20, 425-449.
- Haase, H. J. (1978). The purely neuroleptic effects and its relation to the "neuroleptic threshold". *Acta Psychiatr Belg*, 78(1), 19-36.
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., & Moller, H. J. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*, 13(5), 318-378. doi:10.3109/15622975.2012.696143
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., & Moller, H. J. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*, 14(1), 2-44. doi:10.3109/15622975.2012.739708
- Hatta, K., Otachi, T., Fujita, K., Morikawa, F., Ito, S., Tomiyama, H., Abe, T., Sudo, Y., Takebayashi, H., Yamashita, T., Katayama, S., Nakase, R., Shirai, Y., Usui, C., Nakamura, H., Ito, H., Hirata, T., & Sawa, Y. (2014). Antipsychotic switching versus augmentation among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res*, 158(1-3), 213-222. doi:10.1016/j.schres.2014.07.015
- 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), 185-194. doi:10.1176/appi.ajp.163.2.185
- Hori, H., Yoshimura, R., Katsuki, A., Sugita, A. I., Atake, K., & Nakamura, J. (2013). Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. *J Psychiatr Res*, 47(12), 1843-1848. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.08.024
- Horn, A. S., & Snyder, S. H. (1971). Chlorpromazine and dopamine: conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 68(10), 2325-2328.
- Hugenholtz, G. W., Heerdink, E. R., Nolen, W. A., & Egberts, A. C. (2004). Less medication switching after initial start with atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14(1), 1-5.
- Jaaskelainen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., & Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 39(6), 1296-1306. doi:10.1093/schbul/sbs130

- Jahn, T. (2004). *Bewegungsstörungen bei psychischen Erkrankungen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Jones, P. B., Barnes, T. R., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K. P., Murray, R. M., Markwick, A., & Lewis, S. W. (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), 1079-1087. doi:10.1001/archpsyc.63.10.1079
- Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P., Gheorghe, M. D., Rybakowski, J. K., Galderisi, S., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J. J., Hranov, L. G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rossler, A., & Grobbee, D. E. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, *371*(9618), 1085-1097. doi:10.1016/s0140-6736(08)60486-9
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, *45*(9), 789-796.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung. (05/2006). Wirkstoff AKTUELL, eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V, Quetiapin (Seroquel).
- Keefe, R. S., Seidman, L. J., Christensen, B. K., Hamer, R. M., Sharma, T., Sitskoorn, M. M., Lewine, R. R., Yurgelun-Todd, D. A., Gur, R. C., Tohen, M., Tollefson, G. D., Sanger, T. M., & Lieberman, J. A. (2004). Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry*, *161*(6), 985-995. doi:10.1176/appi.ajp.161.6.985
- Kekesi, G., Petrovszki, Z., Benedek, G., & Horvath, G. (2015). Sex-specific alterations in behavioral and cognitive functions in a "three hit" animal model of schizophrenia. *Behav Brain Res*. doi:10.1016/j.bbr.2015.02.015
- Kendall, T. (2011). The rise and fall of the atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry*, *199*(4), 266-268. doi:10.1192/bjp.bp.110.083766
- Kerna, V., Nosalova, G., & Ondrejka, I. (2010). Metabolic risk in selected second-generation antipsychotics. *Bratisl Lek Listy*, *111*(12), 640-643.
- Kerwin, R. W. (1995). Clozapine: back to the future for schizophrenia research. *Lancet*, *345*(8957), 1063-1064.
- Kinon, B. J., Chen, L., Ascher-Svanum, H., Stauffer, V. L., Kollack-Walker, S., Zhou, W., Kapur, S., & Kane, J. M. (2010). Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *35*(2), 581-590. doi:10.1038/npp.2009.164
- Kishimoto, T., Agarwal, V., Kishi, T., Leucht, S., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry*, *18*(1), 53-66. doi:10.1038/mp.2011.143
- Kissling, W. (1991). The current unsatisfactory state of relapse prevention in schizophrenic psychoses--suggestions for improvement. *Clin Neuropharmacol*, *14 Suppl 2*, S33-44.
- Kluge, M., Schuld, A., Himmerich, H., Dalal, M., Schacht, A., Wehmeier, P. M., Hinze-Selch, D., Kraus, T., Dittmann, R. W., & Pollmacher, T. (2007). Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a

- randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*, 27(6), 662-666.
doi:10.1097/jcp.0b013e31815a8872
- Kucharska-Pietura, K., Tylec, A., Czernikiewicz, A., & Mortimer, A. (2012). Attentional and emotional functioning in schizophrenia patients treated with conventional and atypical antipsychotic drugs. *Med Sci Monit*, 18(1), Cr44-49.
- Kuipers, E., Yesufu-Udechuku, A., Taylor, C., & Kendall, T. (2014). Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *Bmj*, 348, g1173. doi:10.1136/bmj.g1173
- Laborit, H., Huguenard, P., & Alluaume, R. (1952). [A new vegetative stabilizer; 4560 R.P..]. *Presse Med*, 60(10), 206-208.
- Leucht, S., Winter-van Rossum, I., Heres, S., Arango, C., Fleischhacker, W. W., Glenthøj, B., Leboyer, M., Leweke, F. M., Lewis, S., McGuire, P., Meyer-Lindenberg, A., Rujescu, D., Kapur, S., Kahn, R. S., & Sommer, I. E. (2015). The optimization of treatment and management of schizophrenia in Europe (OPTiMiSE) trial: rationale for its methodology and a review of the effectiveness of switching antipsychotics. *Schizophr Bull*, 41(3), 549-558.
doi:10.1093/schbul/sbv019
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., & Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353(12), 1209-1223. doi:10.1056/NEJMoa051688
- Long, J., Huang, G., Liang, W., Liang, B., Chen, Q., Xie, J., Jiang, J., & Su, L. (2014). The prevalence of schizophrenia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Acta Psychiatr Scand*, 130(4), 244-256.
doi:10.1111/acps.12296
- Lüllmann, H., Mohr, K., & Hein, L. (2010). *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*: Thieme.
- Masters, G. A., Baldessarini, R. J., Ongur, D., & Centorrino, F. (2014). Factors associated with length of psychiatric hospitalization. *Compr Psychiatry*, 55(3), 681-687.
doi:10.1016/j.comppsy.2013.11.004
- McCue, R. E., Waheed, R., Urcuyo, L., Orendain, G., Joseph, M. D., Charles, R., & Hasan, S. M. (2006). Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 189, 433-440. doi:10.1192/bjp.bp.105.019307
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30, 67-76.
doi:10.1093/epirev/mxn001
- Moller, H. J. (2003). Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs*, 17(11), 793-823.
- Moller, H. J. (2016). The Relevance of Negative Symptoms in Schizophrenia and How to Treat Them with Psychopharmaceuticals? *Psychiatr Danub*, 28(4), 435-440.
- Moller, H. J., Jager, M., Riedel, M., Obermeier, M., Strauss, A., & Bottlender, R. (2011). The Munich 15-year follow-up study (MUFUSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: assessing courses, types and time stability of diagnostic classification. *Eur Psychiatry*, 26(4), 231-243.
doi:10.1016/j.eurpsy.2010.04.012
- Naber, D., & Müller-Spahn, F. (2013). *Clozapin Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums: Neuere Aspekte der klinischen Praxis*: Springer Berlin Heidelberg.

- Newman, S. C., Bland, R. C., & Thompson, A. H. (2012). Long-term course and outcome in schizophrenia: a 34-year follow-up study in Alberta, Canada. *Psychol Med*, 42(10), 2137-2143. doi:10.1017/s0033291712000177
- Nielsen, J., le Quach, P., Emborg, C., Foldager, L., & Correll, C. U. (2010). 10-year trends in the treatment and outcomes of patients with first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 122(5), 356-366. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01576.x
- Novick, D., Montgomery, W., Treuer, T., Moneta, M. V., & Haro, J. M. (2017). Real-world Effectiveness of Antipsychotics for the Treatment of Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia with Predominantly Negative Symptoms. *Pharmacopsychiatry*, 50(2), 56-63. doi:10.1055/s-0042-112818
- Okuma, T., Yamashita, I., Takahashi, R., Itoh, H., Otsuki, S., Watanabe, S., Sarai, K., Hazama, H., & Inanaga, K. (1989). A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 80(3), 250-259.
- Oladeji, B. D., Ogundele, A. T., & Dairo, M. (2012). Determinants of length of stay in the psychiatric wards of the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci*, 41(2), 147-152.
- Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*, 58(11), 1039-1046.
- Peluso, M. J., Lewis, S. W., Barnes, T. R., & Jones, P. B. (2012). Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry*, 200(5), 387-392. doi:10.1192/bjp.bp.111.101485
- Penner, J. D., & Brown, A. S. (2007). Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 7(7), 797-805. doi:10.1586/14737175.7.7.797
- Perala, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsa, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppa, T., Harkanen, T., Koskinen, S., & Lonnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 64(1), 19-28. doi:10.1001/archpsyc.64.1.19
- Pichot, P. (1987). *Neuroleptika Rückschau 1952–1986, Künftige Entwicklungen*. Berlin, Heidelberg Springer Berlin Heidelberg.
- Procyshyn, R. M., Honer, W. G., Wu, T. K., Ko, R. W., McIsaac, S. A., Young, A. H., Johnson, J. L., & Barr, A. M. (2010). Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. *J Clin Psychiatry*, 71(5), 566-573. doi:10.4088/JCP.08m04912gre
- Rabinowitz, J., Bromet, E. J., & Davidson, M. (2001). Short report: comparison of patient satisfaction and burden of adverse effects with novel and conventional neuroleptics: a naturalistic study. *Schizophr Bull*, 27(4), 597-600.
- Raedler, T. J. (2010). Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*, 23(6), 574-581. doi:10.1097/YCO.0b013e32833f46c9
- Reininghaus, U., Dutta, R., Dazzan, P., Doody, G. A., Fearon, P., Lappin, J., Heslin, M., Onyejiaka, A., Donoghue, K., Lomas, B., Kirkbride, J. B., Murray, R. M., Croudace, T., Morgan, C., & Jones, P. B. (2014). Mortality in Schizophrenia and Other Psychoses: A 10-Year Follow-up of the SOP First-Episode Cohort. *Schizophr Bull*. doi:10.1093/schbul/sbu138
- Remschmidt, H., & Theisen, F. (2011). *Schizophrenie*: Springer Berlin Heidelberg.

- Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., Chakos, M., Mayerhoff, D., & Lieberman, J. A. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(3), 241-247.
- Roh, D., Chang, J. G., Kim, C. H., Cho, H. S., An, S. K., & Jung, Y. C. (2014). Antipsychotic polypharmacy and high-dose prescription in schizophrenia: a 5-year comparison. *Aust N Z J Psychiatry*, *48*(1), 52-60.
doi:10.1177/0004867413488221
- Rosenheck, R., Perlick, D., Bingham, S., Liu-Mares, W., Collins, J., Warren, S., Leslie, D., Allan, E., Campbell, E. C., Caroff, S., Corwin, J., Davis, L., Douyon, R., Dunn, L., Evans, D., Frecska, E., Grabowski, J., Graeber, D., Herz, L., Kwon, K., Lawson, W., Mena, F., Sheikh, J., Smelson, D., & Smith-Gamble, V. (2003). Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *Jama*, *290*(20), 2693-2702.
doi:10.1001/jama.290.20.2693
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, *2*(5), e141.
doi:10.1371/journal.pmed.0020141
- Schneider, F. (2011). *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*: Springer Berlin Heidelberg.
- Sharma, S. D., & Kurien, C. (1987). The length of stay of psychiatric inpatients. *Indian J Psychiatry*, *29*(4), 315-323.
- Simonsen, E., Friis, S., Haahr, U., Johannessen, J. O., Larsen, T. K., Melle, I., Opjordsmoen, S., Rund, B. R., Vaglum, P., & McGlashan, T. (2007). Clinical epidemiologic first-episode psychosis: 1-year outcome and predictors. *Acta Psychiatr Scand*, *116*(1), 54-61. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00942.x
- Small, J. G., Hirsch, S. R., Arvanitis, L. A., Miller, B. G., & Link, C. G. (1997). Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry*, *54*(6), 549-557.
- Srisurapanont, M., & Maneeton, N. (1999). Comparison of the efficacy and acceptability of atypical antipsychotic drugs: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Med Assoc Thai*, *82*(4), 341-346.
- Stahl, S. M., & Grady, M. M. (2006). High-cost use of second-generation antipsychotics under California's Medicaid program. *Psychiatr Serv*, *57*(1), 127-129.
doi:10.1176/appi.ps.57.1.127
- Statistisches Bundesamt, W. (2017a). Die 10 häufigsten psychischen und Verhaltensstörungen, vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) im Krankenhaus nach der ICD-10 in 2015.
- Statistisches Bundesamt, W. (2017b). Krankheitskosten - Fachserie 12 Reihe 7.2 - 2002, 2004, 2006 und 2008.
- Statistisches Bundesamt, W. (2017c). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2015.
- Statistisches Bundesamt, W. (2017d). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2012.
- Steck, H. (1954). [Extrapyramidal and diencephalic syndromes in the course of largactil and serpasil treatments]. *Ann Med Psychol (Paris)*, *112*(2 5), 737-744.

- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(12), 1187-1192. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1187
- Suzuki, T., Uchida, H., Watanabe, K., Nomura, K., Takeuchi, H., Tomita, M., Tsunoda, K., Nio, S., Den, R., Manki, H., Tanabe, A., Yagi, G., & Kashima, H. (2007). How effective is it to sequentially switch among Olanzapine, Quetiapine and Risperidone?--A randomized, open-label study of algorithm-based antipsychotic treatment to patients with symptomatic schizophrenia in the real-world clinical setting. *Psychopharmacology (Berl)*, *195*(2), 285-295. doi:10.1007/s00213-007-0872-2
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, *102*(1-3), 1-18. doi:10.1016/j.schres.2008.04.011
- Thibaut, F., & Colonna, L. (1993). [Carbamazepine and aggressive behavior: a review]. *Encephale*, *19*(6), 651-656.
- Tran, P. V., Hamilton, S. H., Kuntz, A. J., Potvin, J. H., Andersen, S. W., Beasley, C., Jr., & Tollefson, G. D. (1997). Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*, *17*(5), 407-418.
- Usher, K., Park, T., & Foster, K. (2013). The experience of weight gain as a result of taking second-generation antipsychotic medications: the mental health consumer perspective. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, *20*(9), 801-806. doi:10.1111/jpm.12019
- van Rossum, J. M. (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, *160*(2), 492-494.
- Velligan, D. I., Newcomer, J., Pultz, J., Csernansky, J., Hoff, A. L., Mahurin, R., & Miller, A. L. (2002). Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res*, *53*(3), 239-248.
- Weinmüller, B. (2004). Die neuroleptische Therapie schizophrener Psychosen: eine naturalistische, retrospektive Untersuchung zur Behandlungswirklichkeit in einem Krankenhaus mit Vollversorgungsauftrag.
- WHO. (2009). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*: Huber, Bern.
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *Bmj*, *325*(7374), 1199.
- Zhu, B., Ascher-Svanum, H., Faries, D. E., Correll, C. U., & Kane, J. M. (2008). Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*, *8*, 19. doi:10.1186/1471-244x-8-19
- Zimbhoff, D. L., Kane, J. M., Tamminga, C. A., Daniel, D. G., Mack, R. J., Wozniak, P. J., Sebree, T. B., Wallin, B. A., & Kashkin, K. B. (1997). Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. *Am J Psychiatry*, *154*(6), 782-791. doi:10.1176/ajp.154.6.782

8 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders danke ich meinen lieben Eltern für ihre universelle Unterstützung zu jeder Zeit und in jeder Lebenslage.

Einen herzlichen Dank an meinen Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Matthias Dose für seine fachliche Unterstützung zu jeder Zeit und in jeder Wissenslage.

Ich danke Sebastian Hammer und Stefan Münch für ihre moralische Unterstützung zu jeder Zeit und in jeder Gemütslage.

Und schließlich danke ich Armin Ott für seine statistische Unterstützung in jeder medizinischen Halbwissenslage.

Für ihre freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung danke ich außerdem Angelika Luber und den Damen aus dem ärztlichen Schreibbüro.