

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

HAUSARBEIT

Einfluss von Neuroleptika auf die Mortalität bei Schizophrenie

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Wedel

aus XXXXXXXXX

Matrikel-Nr.: xxxxxxxx

Seminargruppen-Nr.: xxx

XXXX XX

**- Angepasste Version zur
Veröffentlichung auf florianwedel.de -**

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 1. Einleitung | 4 |
| 2. Methoden | 5 |
| 3. Ergebnisse | 6 |
| 4. Diskussion | 11 |
| 5. Zusammenfassung | 13 |
| 6. Literaturverzeichnis | 14 |

1. Einleitung

Die Schizophrenie gehört mit einer Lebenszeitprävalenz von 1,72% zu den weit verbreiteten Krankheiten (Shaha 2005). Derzeit leiden schätzungsweise ca. 40 Millionen Menschen weltweit an einer Form der Schizophrenie (Arieti 1995). Trotz der weiten Verbreitung, der frühen Erstbeschreibung im Jahre 1908 durch Eugen Bleuler und der darauf folgenden intensiven Forschung entzieht sich diese psychische Störung bis heute in vielen Teilen unserem Verständnis. So ist nicht nur die Ätiologie der Schizophrenie Teil der wissenschaftlichen Diskussion, sondern auch die Größe des Einflusses, welchen die Krankheit auf das Leben des Erkrankten hat und welche Therapie diesem entgegengesetzt werden kann. Seit mehr als siebzig Jahren gibt es nun Studien über die Mortalität von Schizophreniepatienten (Malzberg 1934, Ødegard 1936, Alstrom 1942). Es ist inzwischen allgemein anerkannt und durch Studien belegt, dass Schizophrenie mit einer erhöhten Mortalität einher geht (Mortensen 1990, 1993). Mit Hilfe genauer Patientendokumentation sowie Daten über Todesursachen lässt diese erhöhte Mortalität sich mit dem statistischen Mittel der standardized mortality ratio (SMR) ausdrücken. Dabei wird die Anzahl der beobachteten Todesfälle durch die erwarteten Todesfälle dividiert. Somit ist ein objektiver Vergleich möglich zwischen der Gruppe der Schizophreniepatienten und einer auf bestimmte Merkmale (Alter, Geschlecht, Ethnie etc.) kontrollierten Vergleichsgruppe. Die SMRs der Gesamtmortalität für an Schizophrenie erkrankte Menschen schwanken dabei je nach Studie um den Wert 2.5 (Allebeck 1989, Saha 2007). Für diese erhöhte Mortalität sind einige Faktoren zu nennen. So ist sowohl das Risiko für nichtnatürliche als auch natürliche Todesursachen erhöht (Munk Laursen 2006). In der Gruppe der nichtnatürlichen Todesursachen steht der Suizid im Mittelpunkt der Forschung. Der Suizid ist für den Großteil der nichtnatürlichen Tode bei Patienten mit Schizophrenie verantwortlich (Brown 2000). In einer Auflistung der Diagnosen von psychischen Erkrankungen unter suizidalen Patienten in stationärer Behandlung lag die Schizophrenie an erster Stelle (47%), noch vor

Depression (31%) (Woltersdorf 2003). Insgesamt liegt das Lebenszeitrisiko für Suizid von schizophrenen Patienten bei schätzungsweise 4 – 4,9% (Inskip 1998, Palmer 2005). Damit ist der Suizid 10 mal häufiger in dieser Gruppe als in der Normalpopulation (Auquier 2006). Schizophrene Patienten sind auch häufiger Opfer von Gewalttaten und Unfällen (Brown 1997, Harris und Barraclough 1998). Auch das Risiko für natürliche Todesursachen ist erhöht. Das Spektrum der möglichen Erkrankungen, für die ein erhöhtes Risiko bei schizophrenen Patienten gezeigt werden konnte, ist groß. So ist z.B. Diabetes bei 13% und arterielle Hypertonie bei 27% der Schizophrenen anzutreffen, im Vergleich zu 3 und 17% bei der Normalpopulation (Goff 2005). Eine zeitweise diskutierte Schutzfunktion der Schizophrenie vor Krebs konnte nicht bestätigt werden (Goldacre 2005). Grund für diese erhöhte Mortalität kann nicht nur der oft zum Krankheitsbild gehörende ungesunde Lebensstil sein (Brown 1999). Zwar findet man in der Gruppe der Schizophreniepatienten eine Häufung von Substanzmissbrauch, schlechter Ernährung und mangelnder Bewegung, jedoch auch im Vergleich mit einer auf diese Eigenschaften kontrollierten Gruppe ist das Risiko für natürliche Todesursachen erhöht (Joukamaa 2006). Als weitere Einflussgröße auf die Mortalität muss die medikamentöse Therapie untersucht werden. Je nach Schwere und Verlauf der Schizophrenie nehmen Patienten über lange Zeiträume Neuroleptika ein, um die nötige Psychotherapie zu ermöglichen. Zwangsläufig stellt sich die Frage, ob dem Nutzen der antipsychotischen Wirkung der Nachteil einer erhöhten Mortalität durch Nebenwirkungen gegenübersteht. Können Neuroleptika durch eine Beeinflussung der Suizidrate wirklich die Mortalität bei Patienten mit Schizophrenie senken oder ist sie sogar erhöht? Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit wird es sein, diese Frage anhand aktueller Veröffentlichungen zu dem Thema zu beantworten.

2. Methoden

Zur Erstellung dieser Übersichtsarbeit wurde die Medline Datenbank über Pubmed durchsucht. Ziel war es Publikationen zu finden, die möglichst präzise die gestellte Fragestellung behandeln. Die verwendeten Suchbegriffe

waren mortality, schizophrenia und neuroleptics oder antipsychotics. Eine Eingrenzung der Suche auf Publikationen in deutscher und englischer Sprache wurde eingefügt. Die Kategorie „Human or Animals“ wurde auf Studienergebnisse eingegrenzt, die am Menschen gewonnen wurden. Zusätzlich beschränkte sich die Suche auf Publikationen, die seit dem Jahr 1989 erschienen sind. Dies begründet sich zu allererst mit dem Anspruch dieser Review besonders die neueren Erkenntnisse und Fakten zu dem Thema zusammenzufassen. Hinzu kommt, dass die allgemeine Verbreitung der elektronischen Datenverarbeitung im Gesundheitswesen neue Möglichkeiten für Studien bietet. Die Auswertung von Patientendaten kann einfacher, mit größer Fallzahl und auch länderübergreifend stattfinden. Mit einer Eingrenzung der Suche auf die letzten zwanzig Jahre soll diese Übersichtsarbeit indirekt davon profitieren. Die Literaturrecherche fand zwischen dem 13. März 2009 und dem 23. März 2009 statt. Entsprechend können später publizierte Artikel nicht berücksichtigt werden. Als Quellmaterial zur Beantwortung der Kernfrage dieser Arbeit und zur Erstellung des Ergebnisteils diente ausschließlich Primärliteratur mit den Studiendesigns RCT (randomized controlled trial), Fall-Kontroll-Studie sowie Kohortenstudie. Als Ausschlusskriterium galt neben den bereits angeführten Eingrenzungen bei der Suche also auch der Status als Sekundärliteratur in Form von systematischen Reviews oder Metaanalysen.

3. Ergebnisse

3.1. Suchergebnisse

Die Suche erbrachte nach mehreren Suchvorgängen insgesamt 62 Veröffentlichungen. Davon waren 16 Artikel Sekundärliteratur vom Typ systematische Review oder Metaanalyse. Eine thematische Überprüfung der restlichen Suchergebnisse zeigte, dass 9 Studien im Bereich der Ein- und Ausschlusskriterien lagen und das Thema dieser Übersichtsarbeit behandelten. Alle anderen Veröffentlichungen konnten nicht zur Klärung der Fragestellung benutzt werden. Vorherrschendes Studiendesign der

eingeschlossenen Studien ist die retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit fünf Publikationen, gefolgt von der prospektiven Kohorten-Studie mit 3 Publikationen. Lediglich eine Studie wurde als RCT konzipiert.

3.2. Übersicht über die verwendeten Studien

Grafik 1

| Erstauthor | Titel | Erscheinungsjahr | Studienart | Population | betrachteter Zeitraum |
|---------------------|--|------------------|------------|---------------|----------------------------|
| Herbert Y. Meltzer | Reduction of Suizidality during Clozapine Treatment * | 1995 | KS | 420 | 6 Monate – 7 Jahre |
| John L. Waddington | Mortality in schizophrenia | 1998 | KS | 88 | 10 Jahre |
| Steve Brown | Causes of the excess mortality of schizophrenia | 2000 | KS | 370 | 13 Jahre |
| I. Gaertner | A Case Control Study on Psychopharmakotherapie* | 2002 | FKS | 61** | 1 Jahr |
| Herbert Y. Meltzer | Clozapine Treatment for * | 2003 | RCT | 980 | 2 Jahre |
| Manfred Wolterdorf | Schizophrenie und Suizid* | 2003 | FKS | 80 | 2 Jahre |
| Matti Joukamaa | Schizophrenia , neuroleptic medication * | 2006 | FKS | 7217 | 17 Jahre |
| Thomas Munk Laursen | Increased Mortality Among Patients Admitted With Major Psychiatric Disorders * | 2006 | KS | 5,5 Millionen | 28 Jahre |
| Jari Haukka | Association between medication and risk of suicide * | 2008 | FKS | 1611 | durchschnittlich 4,3 Jahre |

Übersicht über eingeschlossene Studien, nach Erscheinungsjahr sortiert.

* Name gekürzt dargestellt, volle Nennung im Literaturverzeichnis

** Gesamtpopulation 61, 27 davon Pat. mit Schizophrenie

RCT = randomized controlled trial

FKS = Fall-Kontroll-Studie

KS = Kohorten-Studie

3.3 Erhöhte Mortalität

Da die Feststellung der erhöhten Mortalität die Grundlage für eine Ursachenforschung und Therapie darstellt, überprüfen drei der hier betrachteten Studien diese Thematik mit aktuellen Daten. In der Grafik 2 sind die Ergebnisse einer britischen Studie dargestellt (Steve Brown 2000). In einer Fall-Kontroll-Studie mit 99 Patienten wurde ein SMR von 2.84 (95% CI 2.06-3.90) für die Gesamtmortalität, kontrolliert auf Geschlecht und Alter (Joukamaa 2006). Aufgeteilt in natürliche und unnatürliche Todesursache sowie Geschlecht hat dies eine andere Studie (Munk Laursen 2006). Sie zeigt für Männer eine SMR von 1.58 (95% CI 1.43-1.75) für natürliche sowie 23.8 (95% CI 21.33-26.96) für unnatürliche Todesursachen. Bei Frauen liegen die Werte noch höher mit 1.67 (95% CI 1.52-1.83) für natürliche und 43.22 (95% CI 38.35-48.71) für unnatürliche Todesursachen.

Grafik 2

Table 2 Cause of death (ICD-9)¹ of 79 subjects with schizophrenia with observed deaths, SMRs and 95% CIs, by gender

| ICD-9 disease category | Male | | Female | | Total | |
|-------------------------------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|-----------------|
| | Observed | SMR (95% CI) | Observed | SMR (95% CI) | Observed | SMR (95% CI) |
| Neoplasms (140-239) | 11 | 243 (121-435) | 3 | 60 (12-174) | 14 | 146 (80-245) |
| Endocrine diseases (240-279) | 1 | 465 (12-2592) | 4 | 1870 (510-4788) | 5 | 1166 (379-2721) |
| Nervous diseases (320-389) | 3 | 1222 (252-3571) | 0 | 0 (0-1517) | 3 | 614 (127-1794) |
| Circulatory diseases (390-459) | 17 | 262 (153-420) | 10 | 230 (110-423) | 27 | 249 (164-363) |
| Respiratory diseases (460-519) | 2 | 208 (25-752) | 4 | 429 (117-1099) | 6 | 317 (116-690) |
| Digestive diseases (520-579) | 1 | 216 (5-1204) | 1 | 232 (6-1293) | 2 | 224 (27-808) |
| Natural deaths (0-799) ² | 36 | 271 (189-374) | 22 | 189 (118-285) | 58 | 232 (176-300) |
| Unnatural deaths (E800-999) | 13 | 1179 (628-2016) | 6 | 1540 (565-3351) | 19 | 1273 (767-1988) |
| All causes (0-999) ³ | 51 | 354 (263-465) | 28 | 232 (154-336) | 79 | 298 (236-372) |

1. World Health Organization, 1977.

2. Includes one natural death coded 799 (cause unknown) after inquest.

3. Includes two deaths from unknown causes.

Steve Brown et al, Causes of the excess mortality of schizophrenia, 2006

3.4 Beeinflussung der Suizidrate und Gesamtmortalität durch Neuroleptika

In der Einleitung wurde dargelegt, warum eine Intervention unbedingt an der Suizidrate ansetzen muss, wenn sie die Senkung der Mortalität zum Ziel haben will. Ist das Mittel zur Senkung dieser Suizidrate bei Patienten mit Schizophrenie die Gabe von Neuroleptika? Die retrospektive Studie mit 61 suizidalen Patienten (27 davon mit Diagnose Schizophrenie) zeigt keinen

signifikanten Unterschied in der Dosis von Neuroleptika zwischen Suizidenten und der Kontrollgruppe, kontrolliert auf Diagnose, Geschlecht, Alter und Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung (Gaertner 2001). Der mittlere CPZi (Chlorpromazin-Index) der Kontrollgruppe lag bei 450, in der Gruppe der Suizidenten bei 300. Trotzdem zeigte sich klar, dass ohne die Gabe von Neuroleptika das Suizidrisiko ansteigt. 4 der 27 schizophrenen Suizidenten erhielten aus verschiedenen Gründen keine Neuroleptika, zwei weitere waren seit 10 Tagen ohne Neuroleptika. In der Kontrollgruppe waren alle kontinuierlich unter Neuroleptika. Dies stellt einen signifikanten Unterschied ($p=0.005$) dar. Noch eindeutiger sind die Ergebnisse der Studie von Herbert Y. Meltzer von 1995, dargestellt in Grafik 3. Die Grafik zeigt deutlich den unterschiedlichen Zustand von 88 Patienten, einmal vor und nach der Behandlung mit Clozapin. Aus dieser Gruppe hatten nur zwei Patienten (2,3%) nach der Behandlung eine erhöhte Suizidgefahr, während bei 35 Patienten (39,8%) eine geringere und 51 (58%) eine gleichbleibende Gefahr vorlag. Der Anteil an Patienten ohne jegliche Suizidgefahr stieg von 44 (53,4%) auf 77 (87,5%). Die Anzahl der Suizidversuche mit großer Aussicht auf Erfolg sank auf Null.

Kongruent dazu zeigt die Studie mit 1611 Patienten mit Schizophrenie und mindestens einem Suizidversuch, dass die Gabe von Neuroleptika nicht nur die Mortalität durch Suizid senkt, sondern auch die Gesamtmortalität (Haukka 2008). Die in dieser Studie errechnete HR (hazard ratio) für Suizid der Patienten mit laufender Neuroleptikatherapie lag bei 1.12 (95% CI 0.89-1.40), im Vergleich zu 1.20 (95% CI 0.82-1.76) bei Patienten mit zurückliegender Neuroleptikagabe und 1.73 (95 CI 0.61-4.91) bei Patienten, die nie Neuroleptika eingenommen haben. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war ein Unterschied in der Performance von Clozapin und Olanzapin. Grafik 4 zeigt dies deutlich. Olanzapin zeigt eine stärkere Senkung des relativen Risikos sowohl der Gesamtmortalität, als auch für Suizid. Zu einem anderen Ergebnis kam die einzige RCT-Studie unter den eingeschlossenen Studien (Meltzer 2003). In der Gruppe von 479 Patienten, welche mit Clozapin behandelt wurde waren die Hauptmerkmale für Suizidalität deutlich verringert, im Vergleich zur Gruppe von 477 Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden. Statistisch signifikant geringer war die Anzahl der Suizidversuche mit

34 (6.9%) zu 55 (11.2%) und der Klinikaufenthalte um Suizide zu verhindern mit 82 (16.7%) zu 107 (21.8%).

Grafik 3

TABLE 1. Suicide Risk of Treatment-Responsive and Treatment-Resistant Patients With Schizophrenia During Prior and Current Episodes

| Episode | N ^a | No Suicidal Thoughts | | Suicidal Thoughts, Plans, or Threats | | Suicide Attempts | | | | |
|-----------------------------|----------------|----------------------|------|--------------------------------------|------|----------------------------|------|-----------------------------|------|--|
| | | N | % | N | % | Low Probability of Success | | High Probability of Success | | |
| | | | | | | N | % | N | % | |
| Prior episodes ^b | | | | | | | | | | |
| Neuroleptic responsive | 217 | 108 | 49.8 | 40 | 18.4 | 50 | 23.0 | 19 | 8.8 | |
| Neuroleptic resistant | 167 | 81 | 48.5 | 20 | 12.0 | 43 | 25.7 | 23 | 13.8 | |
| Current episode | | | | | | | | | | |
| Neuroleptic responsive | 237 | 150 | 63.3 | 56 | 23.6 | 22 | 9.3 | 9 | 3.8 | |
| Neuroleptic resistant | 165 | 114 | 69.1 | 37 | 22.4 | 11 | 6.7 | 3 | 1.8 | |

^aTotal differs from group total because of missing data.

^bExcluding current episode.

Herbert Y. Meltzer et al, Reduction of Suicidality During Clozapine Treatment of Neuroleptic-Resistant Schizophrenia: Impact on Risk-Benefit Assessment, 2006

Grafik 4

Table 5. Suicides, raw incidence rates, rate ratios (RR) and propensity score (PS) corrected hazard rates (HR)

| | N | Person-years | Rate | RR (95% CI) | PS corrected HR (95% CI) |
|------------|---|--------------|--------|------------------|--------------------------|
| Clozapine | 7 | 504 | 0.0139 | 0.65 (0.28–1.49) | 0.67 (0.16–2.85) |
| Olanzapine | 4 | 394 | 0.0101 | 0.47 (0.17–1.35) | 0.40 (0.11–1.44) |

Table 6. All-cause mortality, raw incidence rates, rate ratios (RR) and propensity score (PS) corrected hazard rates (HR)

| | N | Person-years | Rate | RR (95% CI) | PS corrected HR (95% CI) |
|------------|----|--------------|--------|------------------|--------------------------|
| Clozapine | 10 | 504 | 0.0198 | 0.40 (0.21–0.79) | 0.57 (0.19–1.71) |
| Olanzapine | 6 | 394 | 0.0152 | 0.31 (0.13–0.72) | 0.31 (0.12–0.79) |

Jari Haukka et al, Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia, 2008

3.5 erhöhte Mortalität unter Neuroleptika

Keine Studie konnte eine erhöhte Mortalität der Patienten unter Neuroleptika nachweisen, wenn diese einzeln verabreicht wurden. Anders sah dies für Patienten aus, die mehrere Neuroleptika gleichzeitig erhielten. In der Studie „Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality“ konnte nicht nur eine negative Korrelation zwischen dem HDL-Spiegel und der Anzahl der zu Beginn der Studie verschriebener Neuroleptika nachgewiesen werden ($r = -0.31$, $p=0.007$), sondern auch eine deutliche Verschlechterung der SMRs für

Patienten die mehr als ein Neuroleptikum einnahmen (Joukamaa 2006). Dargestellt wird dies in Grafik 5. In dem retrospektiven Vergleich von Woltersdorf nahm die Gruppe der Suizidenten hochsignifikant mehr als zwei Neuroleptika in der letzten Woche vor dem Suizid (Woltersdorf 2003). In der Gruppe der Suizidenten zeigten 42% Nebenwirkungen (Akathisie, neuroleptisches Parkinsonsyndrom, Einschlafstörungen etc), in der Kontrollgruppe nur 16%. In einer Kohortenstudie an 88 Patienten mit Schizophrenie war die Anzahl der gleichzeitig verschriebenen Neuroleptika starker Vorhersagewert ($p=0.03$) für die Überlebenszeit der Patienten (Waddington 1998).

Grafik 5

| Anzahl Neuroleptika | SMR (CI 95%) Gesamtmortalität |
|---------------------|-------------------------------|
| 1 | 1.69 (0.42-6.80) |
| 2 | 4.75 (1.95-11.53) |
| 3 | 2.53 (0.63-10.21) |
| mehr als 3 | 5.35 (1.33-21.55) |

Manfred Woltersdorf et al, Schizophrenie – Ergebnisse eines Kontrollgruppenvergleichs bei durch Suizid während stationärer psychiatrischer Behandlung verstorbenen schizophrenen Patienten, 2003

4. Diskussion

Mehrere Aspekte der zentralen Thematik dieser systematischen Review konnten geklärt werden. Die ausgewerteten Studien haben klar gezeigt, dass Patienten mit Schizophrenie eine erhöhte Mortalität zeigen. Sie haben weiterhin darstellen können, dass Neuroleptika eine probates Mittel sind diese erhöhte Mortalität positiv zu beeinflussen. Gewisse Fragen bleiben bei der Bewertung von Clozapin offen. Die Ergebnisse zu diesem Teilaspekt sollten zum besseren Verständnis im Zusammenhang mit anderen Veröffentlichungen betrachtet werden. Ebenso bedarf das Problem der

erhöhten Mortalität unter der Einnahme von mehreren Neuroleptika einer Betrachtung über die reinen Zahlenergebnisse hinaus.

4.1 Ist Clozapin überlegen in der Reduktion der Suizidrate?

Zwei der neun eingeschlossenen Studien machen nicht nur eine Aussage über die Möglichkeit eine erhöhte Mortalität durch eine Senkung der Suizidrate zu beeinflussen, sondern bewerten auch Clozapin in seiner Wirkung, im direkten Vergleich zu Olanzapin. Die Arbeitsgruppe um Jari Haukka zeigte in der 2008 veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie eine stärkere Senkung des relativen Risikos für Suizid und Gesamtmortalität durch Olanzapin, als durch Clozapin. Zumindest was die Suizidgefahr betrifft widerspricht die einzige RCT-Studie zu diesem Thema diesen Ergebnissen (Meltzer 2003). In einer weiteren Studie von Herbert Y. Meltzer von 1995, deren Ergebnisse ebenfalls in diese Review einfließen, zeigt sich eine Korrelation zwischen dem Grad der Depression der Patienten und ihrer Suizidgefahr. Hier sieht der Autor die größte Hebelwirkung für Clozapin. Zusätzlich glaubt der Autor, dass schon allein die im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika reduzierten Nebenwirkungen von Clozapin eine Überlegenheit darstellen und eine verbesserte Verminderung des Suizidrisikos verursachen. Frühere Studien unterstützen diese Annahme (Van Putten 1978, Knight 1979). Ein interessanter Gedanke taucht sowohl in der Studie von Herbert Y. Meltzer von 1995, als auch in dem Kontrollgruppenvergleich von Wolterdorf auf (Woltersdorf 2003). Könnte Clozapin schon deshalb besser das Suizidrisiko als klassische Neuroleptika oder andere Neuroleptika der zweiten Generation senken, weil seine Verabreichung einen häufigeren Kontakt zwischen Ärzten und Patienten nötig macht, um die Gefahr der Agranulozytose zu kontrollieren? Eine abschließende Klärung dieser Thematik ist in dieser Übersichtsarbeit nicht möglich und bedarf der weiteren Forschung.

4.2. Mehrfachmedikation bei Neuroleptika

Im Ergebnisteil konnte anhand der ausgewerteten Studien gezeigt werden, dass eine Mehrfachmedikation mit Neuroleptika zu einer erhöhten Gesamtmortalität führt. Zur richtigen Bewertung dieses Ergebnisses ist

allerdings zur Kenntnis zu nehmen, dass die Studien dieses Ergebnis selbst einschränken. Zunächst besteht die Möglichkeit, dass eine schwerere Verlaufsform der Schizophrenie bereits eine höhere Mortalität bedingt und eine höhere Dosis bzw. eine Mehrfachmedikation nach sich zieht (Joukamaa 2005). Auch als Teil einer präsuizidalen Krisenintervention könnten Ärzte dazu neigen mehr als ein Neuroleptikum zu verschreiben (Woltersdorf 2003). Eine rückblickend entstehende Korrelation wäre dann trügerisch. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist auch dadurch eingeschränkt, dass die Art der verwendeten Neuroleptika nicht klar aufgeschlüsselt wurde. Eine erhöhte Gesamtmortalität, die durch den mehrfachen Einsatz von klassischen Neuroleptika verursacht wird, kann nicht auf Neuroleptika der zweiten Generation und Clozapin übertragen werden (Waddington 1998). Es gibt Studien die eine Beziehung zwischen den Nebenwirkungen klassischer Neuroleptika und einer erhöhten Mortalität darstellen (Floru 1975).

4.3. Einschränkungen und offene Fragestellungen

Einleitend wurden im Methodenteil die Eingrenzungskriterien bei der Suche in Pubmed aufgeführt. Es ist nicht auszuschließen, dass eine breiter angelegte Review zu anderen Ergebnissen kommen würde. Als Hauptlimitation muß allerdings der noch immer vorhandene Klärungsbedarf in vielen Aspekten dieser Thematik gelten. Wirklich abschließend geklärt und sicher bewiesen ist nur, dass eine erhöhte Mortalität für natürliche und unnatürliche Todesursachen besteht und dass die Suizidgefahr durch Neuroleptika gesenkt werden kann. Wünschenswert sind mehr RCT-Studien, mit langer Beobachtungszeit und großen Populationen, um in einem gut kontrollierten Gruppenvergleich unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, CPZ-Index, Art und Dauer nichtmedikamentöser Therapie CI im direkten Vergleich zu anderen Neuroleptika und eventuell Placebos zu bewerten; um so die Wirkungsvorteile dieses Medikaments gegen seine Höheren Kosten präzise abwägen zu können. Ebenso bedarf es weiterer Studien, die nicht nur isoliert die Wirkungen von Neuroleptika auf den Suizid, sondern auch gleichzeitig auf andere unnatürliche und natürliche Todesarten untersuchen.

5. Zusammenfassung:

Aufgabe: Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit war es folgende Frage zu beantworten: Senken Neuroleptika, im speziellen Clozapin, durch eine Beeinflussung der Suizidrate die Mortalität bei Schizophreniepatienten oder ist diese unter Neuroleptika sogar erhöht? *Methoden:* Eine Literaturrecherche über Pubmed wurde durchgeführt. Jede thematisch relevante Primärliteratur aus dem Zeitraum 01.01.1989-23.03.2009, die in Deutsch oder Englisch verfaßt wurde, wurde einbezogen. Dies beinhaltete 9 Studien mit verschiedenen Themenschwerpunkten und Designs. Eine thematisch gegliederte Auswertung der Ergebnisse fand statt. *Ergebnisse:* Neuroleptika stellen ein probates Mittel zur Senkung der Suizidrate und der Gesamtmortalität dar. Eine Überlegenheit von Clozapin gegenüber klassischen Neuroleptika und Neuroleptika der zweiten Generation scheint vorhanden zu sein. Das Thema muß aber noch weiter beforscht werden und ist nicht abschließend geklärt. Eine Korrelation zwischen der Einnahme mehrerer Neuroleptika gleichzeitig und einer kürzeren Überlebensdauer von Patienten konnte nachgewiesen werden, jedoch keinem speziellen Neuroleptikum zugeordnet werden. Insgesamt bestätigt diese Übersichtsarbeit Neuroleptika als Mittel zur Senkung der Suizidrate und damit der erhöhten Gesamtmortalität bei Schizophreniepatienten.

6. Literaturverzeichnis

Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. Schizophr Bull 1989;15(1):81-89.

Alstrom, C.H. Mortality in mental hospitals with especial regard to tuberculosis. Acta Psychiatrica et Neurologica 1942; Suppl. 42.

Arieti S. Einleitung. Clausen & Bosse, Leck. Schizophrenie Ursachen, Verlauf, Therapie, Hilfen für Betroffene. München: R. Piper GmbH & Co. KG, 1995:17.

- Auquier P, Lancon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2006;15:873–879
- Brown S, Inskip HZ, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2007;177:212–217.
- Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:697–701.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Brit J Psychiat* 1997;171:502–508.
- Floru L, Heinrich K, Wittek F: The problems of post-psychotic schizophrenic depressions and their pharmacological induction. *Int Pharmacopsychiatry* 1975;10:230-239.
- Gaertner I, Gilot C, Heidrich P, Gaertner HJ. A Case Control Study on Psychopharmacotherapy before Suicide Committed by 61 Psychiatric Inpatients. *Psychopharmacopsychiatry* 2002;35(2):37-43.
- Goff DC, Cather C, Evins AE, et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:183–194.
- Goldacre MJ, Kurina LM, Wotton CJ, Yeates D, Seagroat V. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. *Br J Psychiatry* 2005;187:334-338.
- Haukka J, Tiihonen J, Harkanen, Lonnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008;17:686–696.
- Inskip HM, Harris C, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1998;172:35-37.
- Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122-127.
- Knights A, Okasha MS, Salih MA, Hirsch SR: Depressive and extrapyramidal symptoms and clinical effects: a trial of fluphenazine versus flupenthixol in maintenance of schizophrenic out-patients. *Br J Psychiatry* 1979;135:515-523.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international suicide prevention trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82–91.

Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995;152(2):183–190.

Malzberg B. *Mortality Among Patients With Mental Disease*. New York State Hospital Press 1934.

Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;81:372-377.

Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry* 1993;163:183-189.

Munk Laursen T, Munk-Olsen, Nordentoft M, Mortensen PB. Increased Mortality Among Patients Admitted With Major Psychiatric Disorders: A Register-Based Study Comparing Mortality in Unipolar Depressive Disorder, Bipolar Affective Disorder, Schizoaffective Disorder, and Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:899–907.

Ødegard, O. The excess mortality of the insane. *Acta Psychiatrica et Neurologica* 1952;27:353-367.

Palmer B, Shane Pankratz V, Bostwick JM, The Lifetime Risk of Suicide in Schizophrenia - A Reexamination. *Arch Gen Psychiatry*.2005;62:247-253

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *Plos Med* 2005;2(5):e141.

Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(10):1123-1131

Van Putten T, May PRA: A kinetic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1101-1107

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia: antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998;173:325-329.

Wolfersdorf M, Neher F, Arbeitsgemeinschaft "Suizidalität und Psychiatrisches Krankenhaus". Schizophrenie und Suizid - Ergebnisse eines Kontrollgruppenvergleiches bei durch Suizid während stationärer psychiatrischer Behandlung verstorbenen schizophrenen Patienten. *Psychiat Prax* 2003; 30:272-278