

Mortalität in der Vor-Neuroleptika-Ära

Wolfgang TRAPP¹, Gerd LAUX², Karl-Ludwig TÄSCHNER³, Wilfried GÜNTHER¹
für die Arbeitsgruppe „Wissenschaft und Forschung“ der Bundesdirektorenkonferenz

¹Sozialstiftung Bamberg, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Bamberg

²Inn-Salzach-Klinikum, Wasserburg am Inn

³Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Stuttgart

Korrespondierender Autor:

Dr. Wolfgang Trapp

Diplom-Psychologe

Sozialstiftung Bamberg

saludis. Die ambulante Reha

Buger Str. 82

96049 Bamberg

Telefon: 0951-503-53832

Telefax: 0951-503-53825

Email: wolfgang.trapp@sozialstiftung-bamberg.de

Zusammenfassung

Schizophrene Patienten haben ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko und eine kürzere Lebenserwartung. Im historischen Verlauf ist zwar das absolute Sterblichkeitsrisiko gesunken, relativ hat die Sterblichkeit aber zugenommen. Neuroleptika stehen im Verdacht, zu dieser Zunahme beigetragen zu haben, da diese mittelbar über eine Verstärkung des metabolischen Syndroms und negative Beeinflussung des Gesundheitsverhaltens wirken könnten. Untersuchungen an Patienten aus der Vor-Neuroleptika-Ära und Vergleiche von neuroleptikabehandelten mit nicht medikamentös behandelten Patienten lassen aber den Schluss zu, dass die Behandlung mit Neuroleptika eher einen Schutzfaktor gegen eine erhöhte Sterblichkeit darstellt.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Mortalität, Neuroleptika, Antipsychotika

Mortality in the Pre-neuroleptic Era

Schizophrenia patients have an increased risk of mortality and die earlier. In the course of history the absolute risk of mortality has declined while relative mortality has increased. Antipsychotic drugs are suspected to indirectly contribute to this increase by strengthening of the metabolic syndrome and by a negative influence on health behavior. By studies of patients from the pre-neuroleptic era and comparisons of drug-treated with drug-free patients however it can be concluded that treatment with antipsychotic drugs seems to protect against excess mortality.

Keywords: schizophrenia, mortality, neuroleptics, antipsychotics

Einleitung

Zunehmende Sterblichkeit schizophrener Patienten?

Schizophrene Patienten haben ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko und ihre Lebenserwartung ist im Schnitt um ca. 25 Jahre kürzer (19). Ursachen für einen vorzeitigen Tod sind neben Suiziden, die etwa 40 % der Todesfälle ausmachen, verschiedene „natürliche Todesursachen, darunter u.a. koronare Herzerkrankungen, cerebrovaskuläre Gefäßerkrankungen und Diabetes.

Das relative Gesamtsterblichkeitsrisiko liegt ungefähr bei 2.5; Schizophrene sterben also zweieinhalbfach häufiger, als im Normalfall zu erwarten wäre. Betrachtet man das Risiko im Zeitverlauf, so entsteht zudem der Eindruck, als sei das mit Schizophrenie verbundene Sterblichkeitsrisiko in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen (22).

Relatives und absolutes Risiko

Allerdings handelt es sich bei diesen Zahlen um relative Risiken, also um einen Vergleich der Sterblichkeit in einer Risikopopulation mit der Sterblichkeit in der Gesamtbevölkerung. Betrachtet man hingegen die absoluten Zahlen in der am häufigsten zitierten aktuellen Metaanalyse (22), so findet man sogar eine leichte Abnahme der Anzahl der Todesfälle in den letzten drei Jahrzehnten. Dieser scheinbare Widerspruch ist wiederum am ehesten dadurch zu erklären, dass die Gesamtsterblichkeit in den meisten Ländern (14) – vermutlich durch Verbesserungen in der medizinischen Versorgung - gesunken ist. Dies bedeutet dann allerdings, dass Schizophrene vom medizinischen Fortschritt offensichtlich in geringerem Maße profitiert haben.

Gründe für eine erhöhte Sterblichkeit

Ungesündere Lebensweise

Warum aber ist das so? Die naheliegendste Erklärung könnte im Gesundheitsverhalten der betroffenen Patienten gesucht werden: Tatsächlich ist es so, dass Schizophrene einen ungesünderen Lebensstil, der durch Bewegungsmangel, exzessives Rauchen, Substanzmissbrauch, fehlende medizinische Compliance und geringere Bereitschaft, ärztlich-medizinische Versorgung wahrzunehmen, gekennzeichnet ist, pflegen (13). So blieben zum Beispiel alleine in der oft zitierten CATIE-Studie (Clinical Antipsychotic Tri-

als of Intervention Effectiveness) 88, 62 bzw. 38% derjenigen Patienten, die an Dyslipidämie, Bluthochdruck bzw. Diabetes litten, ohne entsprechende medizinische Behandlung (15).

Metabolisches Syndrom

Ursächlich für viele der oben erwähnten Erkrankungen ist die in der Bevölkerung zunehmende „Volkskrankheit metabolisches Syndrom“: Dabei handelt es sich um eine Symptomgruppe, welche mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Eine einheitliche Definition steht zwar noch aus, gemeinsam nennen aber die populärsten Festlegungen Adipositas, Diabetes oder zumindest ein Insulinresistenzsyndrom, Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck als definitorische Symptome (1,6,7). Leider ist auch für das metabolische Syndrom die Studienlage inzwischen eindeutig: in der Population der Schizophreniepatienten findet sich ein höherer Prozentsatz an Patienten mit metabolischem Syndrom, als dies aufgrund der Zahlen in der Gesamtbevölkerung zu erwarten wäre (5).

Zur Rolle der Neuroleptika

Inzwischen existieren für alle bislang erwähnten Themenbereiche Arbeiten, die eine Verschlechterung der Symptomatik bzw. Erhöhung der Mortalität mit Neuroleptikakonsum in Beziehung setzen. So scheint auch nach statistischer Kontrolle verschiedenster Erkrankungen und Einflussfaktoren, wie Blutdruck, Body Mass Index, Nikotin- und Alkoholkonsum, Cholesterinspiegel, Ausmaß an körperlicher Bewegung und Ausbildungsstand immer noch ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko für schizophrene Patienten zu bestehen, das zudem steigt, je mehr Neuroleptika verordnet werden (10). Zusätzlich zu den bekannten durch QTc-Intervall – Verlängerungen hervorgerufenen Risiken (21) finden sich beispielsweise Hinweise auf eine Verschlimmerung des metabolischen Syndroms (3) und Diabetes (9) sowie auf eine Erhöhung des Risikos, an plötzlichem Herztod zu versterben (20).

Zu allem Überfluss scheint sogar die Anzahl konsumierter Zigaretten mit dem Ausmaß der (striatären) D2-Rezeptorblockade durch Antipsychotika zu korrelieren (4). Das höchste Suizidrisiko findet sich schließlich in den ersten beiden Monaten nach Beendigung eines stationären Aufenthaltes und nach Ab-

oder Umsetzen eines Antipsychotikums; die Suizidraten haben sich zudem verglichen mit der Vor-Neuroleptikazeit erhöht.

Schaden oder Nutzen der Neuroleptika-behandlung hinsichtlich der Sterblichkeit?

Die Einführung der Neuroleptika stellt unbestritten einen dramatischen Wendepunkt in der Behandlung an Schizophrenie erkrankter Personen dar, an den sich z.B. Heinz Lehmann, ein Pionier in der Anwendung von Chlorpromazin mit folgenden Worten erinnert:

„Es ist unbegreiflich. Wir sahen das Undenkbare: Halluzinationen und Wahnvorstellungen eliminiert durch eine Tablette! Ich glaube, wenn den Leuten erzählt worden wäre, sie müssten in zwei Jahren sterben; sie wären trotzdem der Meinung gewesen, dass es das wert sei. Es war so undenkbar und so neu und so wundervoll!“ (zitiert nach (8), Übers. d.d. Verf.)

Eine Möglichkeit, diese Frage zu beantworten, bietet die Untersuchung von Patientendaten, die nicht neuroleptisch behandelt wurden:

In insgesamt neun Studien aus der Vor-Neuroleptika-Ära mit Untersuchungszeiträumen zwischen 1900 und 1962 zeigten sich ebenfalls erhöhte (relative!) Sterblichkeitsraten, die insgesamt deutlich höher als die oben referierten aktuellen Zahlen liegen (die entsprechenden sog. „Standardized Mortality Ratios“, welche die Anzahl der Todesfälle in der untersuchten schizophrenen Population an der in der Gesamtbevölkerung zu erwartenden Sterblichkeit relativieren, liegen zwischen 1.82 und 6.1, vgl. zusammenfassend (24)).

Nun sind diese Studien in ihrer methodischen Qualität sicher nicht mit aktuellen Publikationen vergleichbar; die Zahlen in den meisten Arbeiten beziehen sich schlicht auf Todesfälle während des stationären Aufenthaltes in einem oder mehreren psychiatrischen Instituten. Lediglich einer Arbeit liegen Mortalitätszahlen von allen aus einer geographischen Region stammenden Erkrankten zugrunde; interessanterweise finden sich für diese Publikation die relativ hohen SMRs von 4.8 für Frauen und 3.2 für Männer (17,18).

Ebenso existieren Hinweise, dass auch unbehandelte Schizophrene und deren Verwandte ersten Grades ein erhöhtes Risiko,

ein metabolisches Syndrom bzw. Diabetes zu entwickeln, aufweisen(12, 16).

Eine aktuell publizierte, sehr umfangreiche Studie zum Langzeiteffekt neuroleptischer Behandlung (23), die alle in Finnland stationär behandelten schizophrenen Patienten zwischen 1996 und 2006 einschließt, berichtet zudem, dass eine Behandlung mit Antipsychotika verglichen mit keiner medikamentösen Behandlung das Sterblichkeitsrisiko deutlich verringert (relatives Risiko 0.68 zugunsten der behandelten Patienten), ähnliche Ergebnisse finden sich auch in Analysen der Placebogruppen in klinischen Trials zur Wirksamkeit antipsychotischer Substanzen (11).

Fazit

Neben der Verordnung von möglichst geringen wirksamen Dosen, sollte ein regelmäßiges Monitoring von Gewicht, Blutzucker und Lipiden stattfinden. Dies ist durchaus im Einklang mit aktuellen Guidelines: So rät etwa die aktuelle S3 Leitlinie zur Behandlung der Schizophrenie der DGPPN ausdrücklich von Polypharmazie ab und empfiehlt neben EKG und EEG-Untersuchungen umfangreiche metabolische Untersuchungen.

Bereits Heinz Lehmann betonte, dass Schizophrenie nicht ausschließlich mit Medikamenten behandelt werden sollte: „Deshalb bin ich als ‚Psychopharmakologe‘ charakterisiert worden, aber diese Tatsache hat meine Philosophie nicht wirklich verändert – für mich sind Medikamente nur Hilfen, sehr wirksame praktische Hilfen, aber Psychiatrie ist keine Psychopharmakologie und ich glaube nicht das sie das jemals sein wird.“ (zitiert nach (8) Übers. d.d. Verf.)

Nicht zuletzt durch sorgfältige psychoedukative Maßnahmen, deren Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung von Rückfällen inzwischen gut belegt ist (2) und durch regelmäßige – evtl. auch aufsuchende - Kontakte sollte sichergestellt werden, dass sich die Patienten auch aktiv um ihre eigene Gesundheit kümmern.

Literatur

1. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med* 2006;23:469-80.
2. Bäuml J, Pitschel-Walz G. Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen. 2003, Stuttgart: Schattauer.
3. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res.* 2007;89(1-3):91-100.
4. De Haan L, Booij J, Lavalaye J, van Amelsvoort T, Linszen D. Occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. *Psychopharmacology.* 2006;183(4):500-5.
5. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, VAN Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry.* 2009; 8(1):15-22.
6. Expert Panel on Detection and Evaluation of Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
8. Healy D. Neuroleptics and mortality: a 50-year cycle: Invited commentary on... Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry.* 2006;188:128.
9. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, Freudenreich O, Evins AE, Cather C, Goff DC. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1116-21.
10. Joukamaa M., Heliövaara M., Knekt P. et al (2006) Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *British Journal of Psychiatry,* 188,122-127.
11. Khan A et al. Mortality risk in patients with schizophrenia participating in premarketing atypical antipsychotic clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1828-1833
12. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry* 2004;184:64-6.
13. Mitchell AJ, Malone D. Physical health and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2006 Jul;19(4):432-7.
14. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997 May 24;349(9064):1498-504.
15. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006;86:15-22.
16. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19:1-93.
17. Odegard O. Mortality in norwegian mental hospitals 1926-1941. *Acta Gen Psychiat* 1951; 2: 141-173
18. Odegard O. The excess mortality of the insane. *Acta Psychiat Scand* 1952; 27:353-336
19. Parks J, Svendsen D, Singer P, Foti M. Morbidity and Mortality in People with Serious Mental Illness. National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) Medical Directors Council. 2006, Alexandria
20. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 2009, 15;360(3):225-35.
21. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet.* 2000, 25;355(9209):1048-52.
22. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(10):1123-31.
23. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet.* 2009;374(9690):620-7.
24. Walz W. Mortalität und Todesursachen bei psychiatrisch hospitalisierten schizophrenen Patienten. Inaugural-Diss Zürich 1991