

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

DISSERTATION

**Die medikamentöse Behandlung
klinikentlassener schizophrener Patienten
in der Routineversorgung.
Leitlinienempfehlungen und Wiederaufnahmen.**

Pharmacological treatment of
schizophrenic patients after hospital discharge
in routine treatment settings.
Guideline recommendations and rehospitalisation.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nikolay Ivanov

Datum der Promotion: 30.06.2024

	<u>Seiten</u>
Inhaltsverzeichnis	1 – 4
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abstrakt / Abstract	7 – 8
Vorbemerkung	9
1. Einleitung	9
1.1 Behandlungsleitlinien und klinische Praxis	9
1.2 Die DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie	11
1.3 Die Evidenzhierarchie der Bewertungen und Empfehlungen in der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie	11
1.4 Die medikamentöse Therapie der Schizophrenie: Behandlungsempfehlungen und Behandlungsvarianten in der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie	14
1.4.1 Kontinuierliche antipsychotische Medikation	14
1.4.2 First-Generation (FGA) versus Second-Generation (SGA) Antipsychotika	14
1.4.3 Unterschiedliche antipsychotische Substanzen	15
1.4.4 Behandlung mit Clozapin	15
1.4.5 Dosierung	16
1.4.6 Polypharmazie	17
1.4.7 Depotbehandlung	18
1.4.8 Augmentation von Antidepressiva	18
1.4.9 Augmentation von stimmungsstabilisierenden Substanzen	19
1.5 Fragestellungen	20
2. Methoden	21
2.1 Datenerhebung	21
2.2 Stichproben und Design	22
2.2.1 Fragestellung 1	22
2.2.2 Fragestellung 2	22
2.3 Benutzte Leitlinie	25
2.4 Statistische Auswertung	26
3. Ergebnisse	28
3.1 Stichproben	28
3.2 Stichprobenmerkmale	28
3.2.1 Demographische Merkmale und rechtlicher Status	29

	<u>Seiten</u>
3.2.2 Schizophreniediagnosen F20.XX	29
3.2.3 Komorbiditäten: Sucht und Intelligenzminderung	32
3.2.4 Stationäre Behandlungen: Anzahl und Dauer des Indexaufenthaltes, Erstaufenthalte	32
3.3 Entlassungsmedikation mit Psychopharmaka	35
3.3.1 Antipsychotika	35
3.3.2 Antidepressiva	38
3.3.3 Stimmungsstabilisierer	39
3.3.4 Andere Begleitmedikation	40
3.3.5 Andere Merkmale der Psychopharmakamedikation	42
3.4 Entlassungsmedikation und Behandlungsempfehlungen der Leitlinie	44
3.4.1 Kontinuierliche antipsychotische Medikation	44
3.4.2 First-Generation und Second-Generation Antipsychotika	45
3.4.3 Rangfolge antipsychotischer Substanzen	45
3.4.4 Clozapin	46
3.4.5 Dosierungen	46
3.4.6 Polypharmazie	48
3.4.7 Depotmedikation	50
3.4.8 Augmentation von Antidepressiva	51
3.4.9 Augmentation von stimmungsstabilisierenden Substanzen	51
3.5 Übersicht: Behandlungsvarianten, Leitlinienempfehlung und Erfüllungsgrad	53
3.6 Behandlungsvarianten und Rehospitalisierung	55
3.6.1 Kontinuierliche antipsychotische Medikation	55
3.6.2 SGA – in Monotherapie	55
3.6.3 Unterschiedliche antipsychotische Substanzen: Amisulprid	56
3.6.4 Behandlung mit Clozapin	58
3.6.5 Dosierung	60
3.6.6 Polypharmazie	60
3.6.6.1 Antipsychotika-Monotherapie vs. Kombinationsbehandlung	60
3.6.6.2 Komplexe Polypharmazie	62
3.6.7 Depotbehandlung	64
3.6.8 Augmentation von Antidepressiva	65
3.6.9 Augmentation von stimmungsstabilisierenden Substanzen	66
3.7 Übersicht zum Zusammenhang zwischen Behandlungsempfehlungen und Rehospitalisierungsraten	68

	<u>Seiten</u>
4. Diskussion	69
4.1 Die Evidenzgraduierung und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse von Metaanalysen und RCTs in die klinische Praxis	69
4.2 Leitlinienadhärenz	73
4.2.1 Kontinuierliche antipsychotische Medikation	73
4.2.2 First-Generation und Second-Generation Antipsychotika	74
4.2.3 Rangfolge antipsychotischer Substanzen	75
4.2.4 Behandlung mit Clozapin	76
4.2.5 Dosierungen	79
4.2.6 Polypharmazie	80
4.2.6.1 Polypharmazie: Antipsychotika – Kombinationsbehandlung	81
4.2.6.2 Polypharmazie: Augmentation anderer Psychopharmaka	84
4.2.7 Augmentation niederpotenter Neuroleptika	86
4.2.8 Augmentation von Benzodiazepinen	87
4.2.9 Augmentation von Gabapentin und Pregabalin	88
4.2.10 Augmentation von Antiparkinsonmitteln	89
4.2.11 Depotbehandlung	89
4.2.12 Augmentation von Antidepressiva	90
4.2.13 Augmentation von Stimmungsstabilisierern	91
4.3 Behandlungsempfehlungen und Rehospitalisierung	92
4.3.1 Kontinuierliche antipsychotische Medikation	93
4.3.2 SGA vs. FGA, Amisulprid	93
4.3.3 Clozapin	93
4.3.4 Hochdosierung	94
4.3.5 Polypharmazie	94
4.3.5.1 Kombinationbehandlung	94
4.3.5.2 Komplexe Psychopharmakotherapie	95
4.3.6 Depotbehandlung	95
4.3.7 Augmentation von Antidepressiva	96
4.3.8 Augmentation von Stimmungsstabilisierern	96
4.4 Methodische Grenzen dieser Arbeit	97
4.4.1 Leitlinienadhärenz	97
4.4.2 Rehospitalisierung und Behandlungsvarianten	98
5. Zusammenfassung	99

	<u>Seiten</u>
6. Literatur	101
Eidesstattliche Versicherung	112
Lebenslauf	113
Danksagung	115
Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin	116

Abbildungen

<i>Abbildung 1</i>	Evidenzhierarchie der Studienbewertung in der DGGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie	12
<i>Abbildung 2</i>	Evidenzgrad und Behandlungsempfehlungen in der DGGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie	13
<i>Abbildung 3</i>	Dosierungen von Antipsychotika in der DGGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie	17
<i>Abbildung 4</i>	Stichproben der Untersuchung	24
<i>Abbildung 5</i>	Antipsychotika-Behandlung	44
<i>Abbildung 6</i>	FGA und SGA-Antipsychotika – NICHT Clozapin	45
<i>Abbildung 7</i>	Orale Antipsychotika	45
<i>Abbildung 8</i>	Depotantipsychotika	46
<i>Abbildung 9</i>	Clozapin	46
<i>Abbildung 10</i>	Polypharmazie: Kombinationsbehandlung mit Antipsychotika – NICHT Clozapin	48
<i>Abbildung 11</i>	Polypharmazie: Augmentation von Psychopharmaka	49
<i>Abbildung 12</i>	Andere Begleitmedikation	50
<i>Abbildung 13</i>	Depotmedikation	50
<i>Abbildung 14</i>	Antidepressiva Augmentation	51
<i>Abbildung 15</i>	Stimmungsstabilisierer Augmentation	52
	<u>Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier</u>	
<i>Abbildung 16</i>	Amisulprid versus andere Antipsychotika	57
<i>Abbildung 17</i>	Behandlungen mit Clozapin	59
<i>Abbildung 18</i>	Antipsychotika-Monotherapie und Kombinationsbehandlung	61
<i>Abbildung 19</i>	Komplexe Polypharmazie	63
<i>Abbildung 20</i>	Depotbehandlung	64
<i>Abbildung 21</i>	Antidepressiva Augmentation	65
<i>Abbildung 22</i>	Augmentation mit Stimmungsstabilisierern	67

Tabellen

<i>Tabelle 1</i>	Demographische Daten und rechtlicher Status	30
<i>Tabelle 2</i>	Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen	31
<i>Tabelle 3</i>	Komorbiditäten Sucht und Intelligenzminderung	33
<i>Tabelle 4</i>	Stationäre Behandlungen 2016-17 Indexaufenthalt, Erstaufenthalte, ambulantes Behandlungssetting	34
<i>Tabelle 5a</i>	Stichprobe 1: Antipsychotische Entlassungsmedikation	36
<i>Tabelle 5b</i>	Stichprobe 1: Anzahl Antipsychotika, FGA vs. SGA, Medikation mit Clozapin, Stimmungsstabilisierer und Benzodiazepine als Zusatzmedikation, Depotmedikation	37
<i>Tabelle 6</i>	Stichprobe 1: Antidepressive Entlassungsmedikation	39
<i>Tabelle 7a</i>	Stichprobe 1: Stimmungsstabilisierer als Komedikation für Antipsychotika	40
<i>Tabelle 7b</i>	Stichprobe 1: Stimmungsstabilisierer bei F25 und anderen F2-Diagnosegruppen	40
<i>Tabelle 8</i>	Stichprobe 1: Andere Begleitmedikation bei Antipsychotika	41
<i>Tabelle 9</i>	Lorazepam-Medikation bei katatonen Patienten	42
<i>Tabelle 10</i>	Stichprobe 1: Anzahl der Psychopharmaka	43
<i>Tabelle 11</i>	Amisulprid-Dosis im Vergleich erstaufgenommener und mehrfach aufgenommener Patienten	47

Abstrakt

Bei allen mit einer Schizophrenie-Diagnose (F20.XX) entlassenen Patienten eines psychiatrischen Krankenhauses der Pflichtversorgung im Jahre 2016 (N=246) wurde die Übereinstimmung der Entlassungsmedikation mit Psychopharmaka mit den aktuellen *S3-Leitlinien Schizophrenie* der *Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde* in Bezug auf neun Behandlungsempfehlungen ermittelt. Diese betreffen: 1) Eine kontinuierliche antipsychotische Medikation, 2) First-Generation und Second-Generation Antipsychotika, 3) unterschiedliche antipsychotische Substanzen, 4) die Behandlung mit Clozapin, 5) Dosierung, 6) Polypharmazie, 7) Depotpräparate, 8) Antidepressiva, 9) stimmungsstabilisierende Substanzen.

In einem zweiten Schritt wurde der Zusammenhang zwischen der Beachtung der Leitlinienempfehlungen und dem Zeitraum bis zur ersten stationären Wiederaufnahme innerhalb eines Jahres nach Entlassung aus stationärer Behandlung anhand von Survival-Analysen untersucht.

Die Adhärenz mit den Leitlinienempfehlungen entspricht in unserer Stichprobe in etwa den Ergebnissen anderer, vergleichbarer Studien. Eine Ausnahme liegt in der häufigeren Augmentation mit Valproinsäure.

Die Survival-Analysen zeigten einen negativen Einfluss der auch in den Leitlinien kritisch bewerteten Augmentation von Valproinsäure und einer komplexen Polypharmazie mit vier und mehr Psychopharmaka auf die Dauer bis zur ersten stationären Wiederaufnahme innerhalb eines Jahres.

Abstract

Concordance of psychopharmacological discharge-medication with regard to nine recommendations of the current *S3 Guidelines Schizophrenia* of the *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde* was analysed for all patients with a diagnosis of schizophrenia (F20.XX) who had been discharged during 2016 from a psychiatric hospital assigned with regional compulsory care (N=246). These recommendations refer to: 1) Continuous antipsychotic medication, 2) first and second-generation-antipsychotics, 3) different antipsychotic substances, 4) treatment with Clozapin, 5) dosage, 6) polypharmacy, 7) longacting injections, 8) antidepressants, 9) augmentation of mood stabilisers.

In a second step we analysed by using of survival analyses the connection between compliance with guideline recommendations and the time to first re-hospitalisation after discharge within one year.

The adherence to guideline recommendations for our sample compares to other studies from comparable settings with the exception in our sample of the more frequent augmentation of valproate.

Survival analyses exhibited a negative influence to re-hospitalisation within one year after discharge of valproate augmentation and of complex polypharmacy with four or more substances which are assessed as non-satisfactory in the guidelines as well.

Vorbemerkung

Die in dieser Arbeit im Folgenden verwendete männliche Form bezieht selbstverständlich die weibliche Form und die diverse Form mit ein. Auf die wiederholende Verwendung aller drei Geschlechtsformen wird aber mit Blick auf die bessere Lesbarkeit des Textes verzichtet. Der Text ist geschlechtsneutral und wertfrei zu verstehen.

1. Einleitung

1.1 Behandlungsleitlinien und klinische Praxis

Gute klinische Praxis in der Medizin orientiert sich im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin neben der Beachtung der üblichen ‚medizinischen Standards‘ an den dafür zur Verfügung stehenden evidenzbasierten Behandlungsleitlinien (Carstensen 1989, Ollenschläger 2004). Diese fassen die für den einzelnen Behandler nicht mehr übersehbare wissenschaftliche Evidenz zusammen und geben Behandlungsempfehlungen für die klinische Praxis in der Behandlung von Erkrankungen. Wie für die somatischen Erkrankungen wird diese Absicht auch für die psychiatrischen Erkrankungen und die für die einzelnen Erkrankungen erarbeiteten Behandlungsleitlinien formuliert: „Erstes Ziel einer Behandlungsleitlinie ist es, allen in der Krankenversorgung Tätigen genau jenes Wissen zur Verfügung zu stellen, um in Diagnostik und Therapie die bestmögliche Alternative wählen zu können.“ (Wobrock et al. 2010: S.1041)

Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) veröffentlicht auf Ihrer Website aktuell 13 unterschiedliche psychiatrische Erkrankungen oder spezifische Gruppen von Störungen, für die Leitlinien existieren, an denen die Gesellschaft „federführend oder maßgeblich“ beteiligt war. (DGPPN 2021)

Die „S3-Leitlinie-Schizophrenie“ (DGPPN 2019a-c) und deren Bedeutung in der klinischen Routineversorgung ist im Folgenden der Gegenstand dieser Arbeit.

Überraschenderweise hat die Forschung sich bislang nämlich – zumindest auf psychiatrischem Gebiet – nur vergleichsweise wenig mit der Adhärenz der Leitlinien und ihren Effekten beschäftigt. In der vorerst letzten Übersichtsarbeit zum Thema der Leitlinienadhärenz auf dem Gebiet der Psychosenbehandlung von Girlanda et al. (2017)

stellen die Autoren fest, dass der Transfer von Leitlinien in die Alltagspraxis sowie die Effekte für die Gesundung der Patienten bislang wenig und nur selten mit überzeugenden Ergebnissen bearbeitet worden sind: “ ... (this) ... is still a neglected research area and ... convincing evidence for beneficial effects of guideline implementation is scant.“ (Girlanda et al. 2017: S.27)

Immerhin zeigt das Review der Autorengruppe von 19 Studien über Behandlungsleitlinien in der Behandlung von Patienten mit einer ‚severe mental illness‘ („a primary diagnosis of schizophrenia or related psychotic disorder, unipolar and bipolar affective disorders and severe depression“ – S.24) einen konsistenten Effekt der Implementation der Leitlinien in der klinischen Praxis: “ ... the studies showed a more or less consistent positive effect of guideline implementation on patient outcomes, i.e. clinical condition, remission rate and satisfaction with care.“ (Girlanda et al. 2017: S. 28)

Frühere Arbeiten im deutschen Sprachraum (Weinmann et al. 2005) hatten zum Ergebnis, dass die pharmakologische Behandlung von etwa einem Drittel von N=508 Schizophrenie-Patienten aus drei deutschen Kliniken (darunter eine Universitätsklinik) nicht mit fünf wesentlichen Behandlungsempfehlungen zur Psychopharmakotherapie der Schizophrenie aus zu diesem Zeitpunkt relevanten Leitlinien (APA-Leitlinien, DGPPN-Behandlungsleitlinie, PORT-Leitlinien) übereinstimmten. Patienten mit einer chronischen Erkrankung und stärker ausgeprägter Symptomatik hatten dabei ein höheres Risiko einer nicht leitliniengerechten Behandlung.

Von Interesse ist somit, welche Behandlungsempfehlungen der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie Beachtung finden und welche nicht, und welche Effekte die Adhärenz oder Nicht-Adhärenz hat.

1.2 Die DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie

Die für die Behandlung der Schizophrenie „als eine der schwersten psychiatrischen Erkrankungen“ (Hasan et al. 2020a: S.412) in Deutschland derzeit dominierende Behandlungsleitlinie ist die im Jahre 2019 revidierte und in einer Lang- und Kurzfassung

erschienene S-3 Leitlinie Schizophrenie.¹ (DGPPN 2019a-c). Diese Version der Leitlinie ersetzte ihre Vorgänger-Versionen aus dem Jahre 2006 (DGPPN 2006), die im Verlauf mit Updates zur Pharmakotherapie versehen worden waren (Hasan et al. 2013).

Als generelles Ziel wird formuliert, dass Pharmakotherapie, Psychotherapie und psychosoziale Therapien unter Einbeziehung der Betroffenen, ihrer Angehörigen und der Bezugspersonen erfolgen. Wesentlicher Angelpunkt der Behandlung ist dabei die Pharmakotherapie, die allerdings von psycho-sozialen Therapien flankiert werden muss: „Eine alleinige antipsychotische Behandlung (gemeint ist die pharmakologische Behandlung – N.I.) ist dabei in der Regel nach Evidenz- und Konsenslage nicht ausreichend, ebenso wenig der prinzipielle Verzicht auf eine antipsychotische Pharmakotherapie.“ (Hasan et al. 2020a: S.415)

1.3 Die Evidenzhierarchie der Bewertungen und Empfehlungen in der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie

Die Bewertung der für die DGPPN-Leitlinie grundlegenden wissenschaftlichen Evidenz folgt einer Hierarchie, an deren Spitze Systematische Reviews und Metaanalysen als gefilterte Quellen wissenschaftlicher Evidenz und die Ergebnisse von qualitativ hochrangigen Random-Control-Studies (RCT) als deren direkte Quellen stehen. Auf der untersten Stufe steht die ‚Expertenmeinung‘ (vgl. Abbildung 1 auf der folgenden Seite).

¹ Im Folgenden meist abgekürzt bezeichnet als DGPPN-S3-Leitlinie, manchmal auch nur ‚Leitlinie‘. - Zur Problematik des Gebrauchs des Krankheitsbegriffs Schizophrenie in der Singularform erläutern die Autoren: „Klinisch ist die Erkrankung durch einen heterogenen Phänotyp mit verschiedenen Verlaufsformen charakterisiert, weshalb von der Erkrankungsgruppe der Schizophrenien im Plural gesprochen werden sollte. Entsprechend der Diagnose- und Klassifikationskriterien wurde für die Leitlinie jedoch der Singularbegriff der Schizophrenie verwendet.“ (Hasan et al. 2020a: S.412)

Abbildung 1. Evidenzhierarchie der Studienbewertung in der DGGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie ¹

1++	Qualitativ hochwertige Meta-Analysen oder systematische Reviews von „randomized controlled trials“ (RCTs), oder RCTs mit einem sehr geringen Risiko für Bias
1+	Gut durchgeführte Meta-Analysen oder systematische Reviews von RCTs, oder RCTs mit einem geringen Risiko für Bias
1-*	Meta-Analysen oder systematische Reviews von RCTs oder RCTs mit einem hohen Risiko für Bias
2++	Qualitativ hochwertige systematische Reviews von Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, oder nicht-randomisierten kontrollierten Studien, oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, oder nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit einem sehr geringen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien oder nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit einem geringen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einer moderaten Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist
2-*	Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien oder nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit einem hohen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einem erheblichen Risiko, dass der Zusammenhang nicht kausal ist
3	Fallberichte, Fallserien, nicht-randomisierte unkontrollierte Studien
4	Expertenmeinung

*1- und 2- Studien sollten aufgrund ihres hohen Bias-Risikos nicht als Grundlage für Empfehlungen herangezogen werden.

Diese Bewertungen zur Evidenz der vorhandenen Studienlage werden mit ebenfalls graduierten Behandlungsempfehlungen verbunden. Deren Erläuterung erfolgt in einer Verbindung von Evidenzgrad, Empfehlungsgrad und wörtlicher Umformulierung der drei Empfehlungsgrade. An deren Spitze steht die Empfehlung A („Starke Empfehlung = soll“) auf der Basis von Metaanalysen. Auf der untersten Stufe steht die Empfehlung „KKP = Expertenkonsens“. (s. Abbildung 2 auf der Folgeseite)

¹ DGGPPN 2019c: S.19

Abbildung 2. Evidenzgrad und Behandlungsempfehlungen in der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie ¹

Evidenzgrad (siehe Tabelle 1)	Empfehlungsgrad	Beschreibung
1++, 1+	A	Starke Empfehlung („soll“)
2++, 2+ oder Herabstufung von 1++ / 1+, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt	B	Empfehlung („sollte“)
3, 4 oder Herabstufung von 2++/2+. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren.	0	Empfehlung offen („kann“)
-	KKP*	Expertenkonsens

Erläutert wird zum Empfehlungsgrad KKP: „Klinischer Konsenspunkt, entspricht Empfehlungen, die im Expertenkonsens ausgesprochen und ohne formalisierte Evidenzbasierung konsentiert wurden. Es handelt sich um Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine systematische Recherche der Literatur als notwendig oder sinnvoll erachtet wird.“ (DGPPN 2019c: S.21).

In der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie gibt es im Modul 4a insgesamt 33 Empfehlungen (Empfehlungen 15 bis 47) zur Pharmakotherapie der Schizophrenie. Eine Evidenzbasierung im Sinne der Kategorie A, d.h. einer völligen Überlegenheit in hochwertigen Metanalysen von randomisierten Studien oder hochwertigen RCTs, oder der Kategorie B, d.h. einer begrenzten Überlegenheit in Fallkontroll- und Kohortenstudien und deren Reviews, ist für (N=15) 45,5% der Empfehlungen zur Pharmakotherapie gegeben. Mehr als die Hälfte der Empfehlungen beruht ausschließlich auf einem ‚klinischen Konsenspunkt‘ KKP. Erklärend heißt es dazu: „Die relative hohe Anzahl an sogenannten "KKP"-Empfehlungen (Klinischer Konsensus-Punkt) verdeutlicht, dass trotz umfassender Forschung weiterhin viele Bereiche in der Diagnostik, Behandlung und Versorgung von Menschen mit einer Schizophrenie weiterhin im Sinne einer "Guten Klinischen Praxis" auf klinischem Konsens beruhen und auch weiterhin der wissenschaftlichen Überprüfung bedürfen.“ (DGPPN 2019a: S.10)

¹ DGPPN 2019c: S.21

1.4 Die medikamentöse Therapie der Schizophrenie: Behandlungsempfehlungen und Behandlungsvarianten in der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie

In der DGPPN-Leitlinie sind neun wesentliche Behandlungsempfehlungen und dazu gehörige Behandlungsvarianten zur Pharmakotherapie der Schizophrenie enthalten. Dies betrifft sechs Empfehlungen, die die DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie (DGPPN 2019a; DGPPN 2019b) in ihrer aktualisierten Form im Modul 4a zur Pharmakotherapie gibt und drei Empfehlungen, die dem Modul 4c über Komorbiditäten und deren Behandlung entstammen.

Es handelt sich um folgende Empfehlungen:

1.4.1 Kontinuierliche antipsychotische Medikation

Empfohlen wird in der Behandlung der Schizophrenie eine kontinuierliche antipsychotische Behandlung sowohl für Erst- wie mehrfach Erkrankte mit der höchstmöglichen Evidenzgraduierung A: „Menschen mit einer Schizophrenie (Ersterkrankte und Mehrfacherkrankte) soll nach individueller Risiko-Nutzen-Evaluation eine Behandlung mit Antipsychotika zur Rezidivprophylaxe angeboten werden.“ (DGPPN 2019b: Empfehlung 36 – S.33)

Spezifische Hinweise zur Behandlung von Patienten mit katatoner Schizophrenie werden in der DGPPN-S3-Leitlinie nicht im Modul 4a (Pharmakotherapie) sondern im Modul 4c (Komorbiditäten) gegeben. In der Empfehlung 94 wird dort Lorazepam in Kombination mit einem Antipsychotikum mit geringem Risiko für die Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms mit dem Empfehlungsgrad 0 („kann“) für eine zeitlich begrenzte Dauer empfohlen. (DGPPN 2019a: S.162).

1.4.2 First-Generation (FGA) versus Second-Generation Antipsychotika (SGA)¹

¹ Die Bezeichnungen First-Generation-Antipsychotics (FGA) und Second-Generation-Antipsychotics (SGA) in dieser Arbeit folgt den Empfehlungen der deutschen DGPPN-S3-Leitlinie (DGPPN 2019a: S.53) zur Terminologie. Als Kriterium der Unterscheidung wird unter Verzicht auf den widersprüchlichen Begriffs des ‚atypischen Antipsychotikums‘ aus pragmatischen Gründen eine Unterscheidung nach dem Zeitpunkt der Entwicklung des Präparates vorgeschlagen – d.h. vor und nach 1990. Clozapin hat dabei eine Sonderrolle und Aripiprazol – häufig als ein Präparat der ‚dritten Generation‘ bezeichnet – wird zu den Second-Generation Antipsychotika gezählt.

Bezüglich der Priorisierung von FGA versus SGA gibt es keine eindeutige Festlegung. In der Langfassung der Leitlinie wird explizit auf eine nicht nachgewiesene Überlegenheit der SGA in Bezug auf Negativsymptomatik und kognitive Defizite hingewiesen (DGPPN 2019a: S.52). In den Empfehlungen zur Wahl eines geeigneten Antipsychotikums wird nicht die Entscheidung für eine Substanzgruppe oder bestimmte Substanz, sondern eine Orientierung an Zielsymptomatik, Nebenwirkungen und Vorerfahrungen zum Maßstab empfohlen (DGPPN 2019b: S.25 - Empfehlung 18).

1.4.3 Unterschiedliche, antipsychotische Substanzen

Im Zusammenhang mit dem Verzicht auf die Priorisierung einer Substanzgruppe wird eine insgesamt gleiche Effektivität verschiedener antipsychotischer Substanzen unterstellt. Für die Auswahl einer spezifischen Substanz wird die Orientierung am Nebenwirkungsprofil in den Vordergrund gestellt: „Aufgrund geringer Wirksamkeitsunterschiede der einzelnen Präparate und allgemein hohen Ansprechraten bei der Ersterkrankung soll die Auswahl primär an den Nebenwirkungen orientiert erfolgen.“ (DGPPN 2019a: S.32 – Empfehlung 34) Erwähnt werden für die Langzeitbehandlung zusätzlich die individuellen Vorerfahrungen für die Auswahl eines Antipsychotikums. (DGPPN 2019b: S.33 – Empfehlung 37)

1.4.4 Behandlung mit Clozapin

Bei Therapieresistenz wird die Behandlung mit Clozapin empfohlen. Die Empfehlung 42 spezifiziert die Ermittlung der Therapieresistenz: „Vor Diagnose einer medikamentösen Behandlungsresistenz soll eine Pseudotherapieresistenz ausgeschlossen werden. Hierbei sollen folgende Merkmale beachtet werden: Adhärenz, Gebrauch von illegalen Substanzen, das Vorhandensein von belastenden Nebenwirkungen, Komorbiditäten (z.B. Trauma), die effektive Dosierung (inkl. Serumspiegelmessung und Interaktionsprüfung) und Umweltfaktoren (z.B. Stress, High Expressed Emotions“. (DGPPN 2019a: S.86)

Im Text der Langversion der DGPPN-S3-Leitlinie werden „bei weitestgehend unklare(r) Evidenzlage ... prinzipiell möglich Kombinationsbehandlungen mit Clozapin“ (DGPPN 2019a: S.93) und einem andere Antipsychotikum als möglich beschrieben. Genannt werden als Partnersubstanzen: Amisulprid, Aripiprazol, Risperidon – aber auch solche mit ähnlichen Rezeptorbindungsprofilen: Olanzapin, Quetiapin oder Ziprasidon.

Die Augmentation mit den Antiepiletika Lamotrigin und Topiramamat wird mit Verweis auf die Metaanalyse von Sommer et al. (2012) nicht empfohlen. Valproat wird als Augmentationssubstanz bei Clozapin nicht gesondert erwähnt. Summarisch wird festgestellt: „Falls in besonderen Einzelfällen Kombinations- oder Augmentationsstrategien mit Clozapin angewendet werden, ist eine Aufklärung über die weitestgehend unklare Evidenzlage, die Gefahr einer Zunahme der Nebenwirkungen und die Möglichkeit von Interaktionen notwendig.“ (DGPPN 2019a: S.93)

1.4.5 Dosierung

Dosierungen werden innerhalb des jeweils zugelassenen Dosisbereiches „so niedrig wie möglich und so hoch wie nötig“ (DGPPN 2019a: S.30 – Empfehlung 22) empfohlen – für Ersterkrankungen eine Dosierung im unteren Dosisbereich. Zwischen Akut- und Erhaltungstherapie wird nicht grundsätzlich unterschieden. Zusätzlich wird eine Tabelle mit empfohlenen Dosisbereichen zur Verfügung gestellt (DGPPN 2019a: S.57). Darin wird zwischen „empfohlener Höchstdosis“ und „zugelassener Höchstdosis“ unterschieden (siehe Abbildung 3 auf der Folgeseite).

Abbildung 3. Dosierungen von Antipsychotika in der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie: Dosisintervall, Minimale effektive Dosis, Startdosis, Dosisbereiche, Empfohlene Höchstdosis, Zugelassene Höchstdosis ¹

	Dosisintervall ¹	Minimale effektive Dosis ²	Startdosis ^{3,4} (mg/d)	Ø Dosisbereiche ^{3,4} (mg/d)	Empfohlene Höchstdosis ⁵ (mg/d)	Zugelassene Höchstdosis ⁶ (mg/d)
Amisulprid	(1) – 2	-	100	200 – 800	1000	1200
Aripiprazol	1	10	5 – 10	7,5 – 30	30	30
Cariprazin	1	1,5	1,5	1,5 – 6	6	6
Clozapin	2 – (4)	300	12,5	150 – 500	800	900
Flupentixol	1 – (2)	-	3	5 – 12	18	60
Fluphenazin	2 – (3)	-	3	5 – 15	20	40
Haloperidol	1 – (2)	4 ¹	3	2 – 10	10	20 ¹
Lurasidon ⁸	1	40	40	40 – 160	160	160
Melperon	1 – 2	-	50	25 – 100	200	400
Olanzapin	1	7,5	5	5 – 20	20	20
Paliperidon	1	3	3	3 – 9	12	12
Perphenazin	1 – 2	-	8	8 – 12	24	24
Pipamperon	1 – 3	-	20	20 – 120	120 – 260	360
Quetiapin	2	150	100	150 – 750	750	750
Risperidon	1 – (2)	2	2	2 – 6	8	16
Sertindol	1	12	4	12 – 20	20	24
Ziprasidon	2	40	40	120 – 160	160	160
Zuclopenthixol	1 – 3	-	20	20 – 60	75	75

Eine Überschreitung der zugelassenen Höchstdosis i.S. einer Dosisescalation soll möglichst nicht erfolgen. Davon soll nur in „besonderen Einzelfällen ... (Ultrarapid-Metabolizer)“ und unter Beachtung „besonderer Maßnahmen“ abgewichen werden. (DGPPN 2019a: S.89 – Empfehlung 45)

1.4.6 Polypharmazie

Priorisiert wird die Behandlung mit einem Antipsychotikum in Monotherapie (DGPPN 2019a: S.71 - Empfehlung 32). Antipsychotische Polypharmazie i.S. einer Kombinationsbehandlung wird erwogen nach Therapieresistenz für drei Antipsychotika unter der Voraussetzung und dem Einschluß einer Vorbehandlung mit Clozapin als zeitlich zunächst begrenzter Behandlungsversuch: „Die Kombination aus zwei Antipsychotika kann unter Kontrolle der Nebenwirkungen und Interaktionen angeboten werden, wenn eine Monotherapie mit drei verschiedenen Antipsychotika unter Einschluss von Clozapin kein ausreichendes Ansprechen bewirkt hat (KKP). Dieses Vorgehen soll dokumentiert und im Falle eines weiteren fehlenden Ansprechens wieder eingestellt werden. (KKP)“ (DGPPN 2019a: S.91 - Empfehlung 46) – Der Kommentar zur aktuellen Version weist darauf hin, dass dieses Vorgehen eine Neuerung gegenüber der Vorgängerversion darstellt. (Hasan et al. 2020: S.28)

¹ DGPPN 2019a: S.57

Die Empfehlung 40 empfiehlt zusätzlich: „Bei prädominanten Negativsymptomen sollte Amisulprid (in niedriger Dosis) oder Olanzapin angeboten werden. Generell sollte auf eine starke Blockade des D2-Rezeptors durch die Wahl entsprechender Präparate oder die Applikation hoher Dosierungen in dieser Indikation verzichtet werden.“ (DGPPN 2019b: S.34 – Empfehlung 40)

Weitere Erläuterungen der DGPPN-S3-Leitlinie über die antipsychotische Polypharmazie i.S. einer ‚Kombinationsbehandlung‘ hinaus finden sich im Abschnitt über ‚Augmentations- und Kombinationsstrategien‘ (DGPPN 2019a: S.90 f.):

Zunächst wird von antipsychotischer Polypharmazie gesprochen: Damit ist die gleichzeitige Verwendung mehrerer Antipsychotika als Kombinationsbehandlung in antipsychotischer Indikation gemeint. In diesem Abschnitt wird allerdings auch die zusätzliche Verwendung niedropotenter Antipsychotika in nicht antipsychotischer Indikation – nämlich zur Sedierung und Schlafregulierung – erwähnt.

Davon unterschieden wird Polypharmazie als Augmentationsbehandlung bei Antipsychotikatherapie. Damit ist eine gleichzeitige Behandlung mit Antipsychotika und Substanzen anderer Gruppen (wie z.B. Benzodiazepinen, Antidepressiva, Hypnotika, Phasenprophylaktika etc.) gemeint.

1.4.7 Depotbehandlung

Depotantipsychotika werden in der DGPPN-S3-Leitlinie als eine Alternative zur oralen Medikation, die „angeboten werden sollte“, bezeichnet. Es wird aber gleichzeitig festgehalten: „Depotantipsychotika sind wie auch die oralen Antipsychotika wirksam in Hinblick auf die Rezidivprophylaxe ohne relevante Unterschiede in der Wirksamkeit.“ (DGPPN 2019b: S.34 – Empfehlung 38)

1.4.8 Augmentation von Antidepressiva

Empfohlen wird bei Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik bei antipsychotischer Monotherapie neben der Gabe von Amisulprid oder Olanzapin in niedriger Dosis die Augmentation eines Antidepressivums (DGPPN 2019b: S.34 – Empfehlung 41). Verwiesen wird auf die Metaanalyse von Helfer et al. (2016), die eine überlegene Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung von depressiven Symptomen,

negativen Symptomen, Allgemeinsymptomen, der Lebensqualität und eine Zunahme der Response-Wahrscheinlichkeit gegenüber einer antipsychotischen Monotherapie zeigten. Die Augmentation von Antidepressiva wird auch im Leitlinienkapitel 4c, in dem Komorbiditäten behandelt werden (DGPPN 2019a: S. 154 ff.), in der Empfehlung 102 mit dem Empfehlungsgrad A für Patienten „mit persistierenden depressiven Symptomen ... sofern die Kriterien für eine depressive Episode erfüllt sind“ (DGPPN 2019a: S.166) vorgeschlagen.

1.4.9 Augmentation von stimmungsstabilisierenden Substanzen

Für die Akutbehandlung wird eine zeitlich begrenzte Augmentation von Phasenprophylaktika¹ für möglich und unter bestimmten Bedingungen für empfehlenswert gehalten: „Eine Indikation hierzu kann sich bei unzureichender antipsychotischer Akut-Response, zur Behandlung von Begleitwirkungen oder speziellen Zielsymptomen (z.B. akute Erregung, Angst, Depression) ergeben, die nicht durch die Antipsychotika abgedeckt werden. In aller Regel empfiehlt sich im weiteren Vorgehen eine antipsychotische Basismedikation beizubehalten.“ (DGPPN 2019a: S.90)

Gewarnt wird in der Empfehlung 46 aber ausdrücklich mit dem Empfehlungsgrad A vor einem regelhaften Einsatz von Phasenprophylaktika: „Bei medikamentöser Behandlungsresistenz soll eine augmentative Behandlung mit Carbamazepin, Lithium, Lamotrigin oder Valproat zur Verbesserung der Allgemeinsymptome, Positivsymptome, Negativsymptome oder Aggressivität nicht als Regelbehandlung angeboten werden.“ (DGPPN 2019a: S.91)

Ebenfalls gewarnt wird im Kapitel 4c in über Komorbiditäten in der Empfehlung 103 (Empfehlungsgrad B) vor dem Einsatz dieser Substanzen bei der Behandlung depressiver Symptome: „Lithium, Carbamazepin oder Valproinsäure sollte Menschen mit Schizophrenie zur Therapie depressiver Symptomatik nicht angeboten werden.“ (DGPPN 2019a, S.167)

¹ Im Sprachgebrauch des klinischen Alltags ist der Begriff ‚Stimmungsstabilisierer‘ dafür inzwischen gebräuchlicher und wird deshalb in dieser Arbeit auch gleichbedeutend mit dem Begriff ‚Phasenprophylaktika‘ verwendet.

1.5 Fragestellungen

Wir haben schon darauf hingewiesen, dass Leitlinienempfehlungen in der Versorgungsrealität offenbar in unterschiedlichem Ausmaß Beachtung finden. Von Interesse ist deshalb, welche Leitlinienempfehlungen im Einzelnen in welchem Ausmaß Beachtung finden.

Für die Analyse des Effektes in der Beachtung der Leitlinienempfehlungen ist von großem Interesse, ob die Beachtung der Leitlinienempfehlungen in einem Zusammenhang zur Rehospitalisierung steht. Diese hat erhebliche Konsequenzen für die Kosten der Krankenbehandlung und auch im Fall allzu kurzfristiger Wiederaufnahme nach der Entlassung für die Erlöse der stationären Einrichtungen. Eine Evaluierung anhand der anderen Indizes wissenschaftlicher Studien (Patientenzufriedenheit, spezielle Psychopathologie, etc.) würde einen Aufwand in der Datenerhebung (Durchführung strukturierter Interviews, etc.) erfordern, der für größere Patientengruppen (wie etwa die ca. 250 Schizophrenie-Patienten eines Entlassungs-Jahrgangs) im Rahmen einer individuellen Arbeit wie der vorliegenden nicht geleistet werden kann.

Wir haben deshalb im Folgenden Adhärenz der DGPPN-S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie und die Effekte von deren Beachtung/Nicht-Beachtung untersucht indem wir bei einer Kohorte aller schizophrener Patienten, die im Laufe eines Jahres aus stationärer Behandlung aus einem Krankenhaus der Routineversorgung entlassen wurden, die Adhärenz von neun Empfehlungen zur pharmakologischen Behandlung/Behandlungsvarianten gemäß der DGPPN-Leitlinie anhand der Entlassungsmedikation ermittelt haben. In einem zweiten Schritt haben wir die Zusammenhänge zwischen der Beachtung/Nicht-Beachtung der einzelnen Leitlinienempfehlungen und der Dauer bis zu einer ersten stationären Wiederaufnahme innerhalb eines Jahres untersucht.

Die Fragestellungen lauteten im Einzelnen:

Fragestellung 1:

In welchem Ausmaß finden neun Empfehlungen der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie bei der Verordnung der Entlassungsmedikation nach stationärer Behandlung Beachtung?

Fragestellung 2:

Gibt es einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen der Rehospitalisierungsrate der Stichprobe im Verlauf eines Jahres nach Entlassung aus Indexbehandlung und der Beachtung/Nicht-Beachtung der neuen Leitlinienempfehlungen?

2. Methoden

2.1 Datenerhebung

Als Datenquellen wurden die Krankenakten aller Patienten mit der Entlassungsdiagnose ICD 10 F20.xx des ASKLEPIOS FACHKLINIKUMS BRANDENBURG, die zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2016 aus stationärer Behandlung entlassen worden waren und bis 1 Jahr nach der Entlassung wieder stationär aufgenommen worden, in Papierform und elektronisch benutzt.

Berücksichtigt wurden nur Wiederaufnahmen in der entlassenden Klinik. Da das ASKLEPIOS FACHKLINIKUM ein großes Pflichtversorgungsgebiet hat und die Rückverlegung in die vormals entlassende Klinik hier und in den angrenzenden Gebieten die Regel ist, glauben wir, den größten Teil aller Wiederaufnahmen erfasst zu haben. Einzelne Ausnahmen sind aber möglich.

Anhand der Entlassungsbriefe wurden folgende Variablen ermittelt: Diagnosen (ICD 10), demographische und rechtliche Daten (Unterbringung, Gesetzliche Betreuung), die Entlassungsmedikation, die bestehende Medikation bei der Wiederaufnahme auf der Basis der in den Briefen enthaltenen Mitteilungen über das Absetzen oder Verändern der Entlassungsmedikation bei der Wiederaufnahme.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Erfüllung der in den Leitlinien angesprochenen Prozessvariablen der Behandlung mit Psychopharmaka, d.h. die Behandlung unter spezifisch operationalisierten Vorbedingungen – z.B. Behandlungsresistenz bei Clozapin-Behandlung) und die Angemessenheit der Medikation in Bezug auf die Psychopathologie (z.B. Indikation zu einer Augmentation von Antidepressiva) anhand der uns zur Verfügung stehenden Daten nicht beurteilt werden kann, weil wir uns in der Analyse auf die mit der Entlassungsmedikation aus stationärer Behandlung gegebenen Merkmale zu beschränken hatten.

2.2 Stichproben und Design

2.2.1 Fragestellung 1

Einschluss in die Stichprobe der untersuchten Probanden fanden für die Untersuchung der Fragestellung 1 alle, zwischen dem 01.01.2016 und 31.12.2016 aus stationärer Behandlung des ASKLEPIOS FACXHKLINIKUMSs BRANDENBURG entlassenen Patienten mit der ICD 10-Diagnose-Kategorie F20.xx als Erstdiagnose im Entlassungsbrief.¹

Diese Stichprobe wird im folgenden Stichprobe 1 genannt.

Die Entlassungsmedikation und ihre Übereinstimmung mit den neun DGPPN-S3-Leitlinien-Empfehlungen und den damit verbundenen Behandlungsvarianten werden deskriptiv dargestellt.

2.2.2 Fragestellung 2

Eine stationäre Wiederaufnahme dieser Kohorte im Laufe eines Jahres nach ihrer Entlassung aus stationärer Behandlung wurde bis spätestens zum 31.12.2017 ermittelt. Eine Wiederaufnahme wurde nur ab dem 10. Tag nach Entlassung eingeschlossen. Wiederaufnahmen unterhalb dieser Spanne wurden als misslungene Entlassung gewertet.

In die Stichprobe zu Untersuchung der Fragestellung 2 wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die bei ihrer Entlassung aus stationärer Behandlung eine Medikation mit antipsychotischen Medikamenten erhalten hatten und bei ihrer Wiederaufnahme angaben, diese Entlassungsmedikation weiter beibehalten zu haben. Nur bei diesen Patienten ist die Analyse eines möglichen Einflusses von Behandlungsvarianten in der Entlassmedikation auf die Wiederaufnahmeraten sinnvoll und möglich.

¹ Es ist darauf hinzuweisen, dass eine Besonderheit der Klinik in einer Spezialstation für Menschen mit geistiger Behinderung besteht. Dort werden Patienten aller Schweregrade geistiger Behinderung behandelt, die psychisch erkrankt oder psychosozial auffällig sind. Die häufigsten psychiatrischen Diagnosen sind schizophrene Erkrankungen, affektive, autistische und Anpassungsstörungen.

Diese Patientengruppe wird im Folgenden Stichprobe 2 genannt.

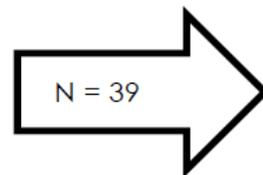
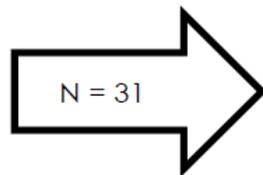
Ausgeschlossen wurden somit aus dieser Analyse Patienten, die bei der Wiederaufnahme die Entlassmedikation eigenständig abgesetzt hatten und jene, bei denen es – eigenmächtig oder im Zusammenhang mit Veränderungen der Medikation durch den ambulanten Behandler – zu substantiellen Änderungen der Entlassmedikation gekommen war. Ausgeschlossen wurden außerdem die Patienten, die bei der Entlassung keine antipsychotische Medikation erhalten hatte und jene, bei denen die Wiederaufnahme als misslungene Entlassung gewertet wurde (s. Abbildung 4 auf der Folgeseite).

Abbildung 4. Stichproben der Untersuchung

Einschluss

Stichprobe 1 (N = 246)

Alle zwischen dem 01.01.2016 und 31.12.2016 mit einer Diagnose der Diagnose-Kategorie F20.XX (Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen) aus stationärer Behandlung entlassene Patienten.



Stichprobe 2 (N = 176)

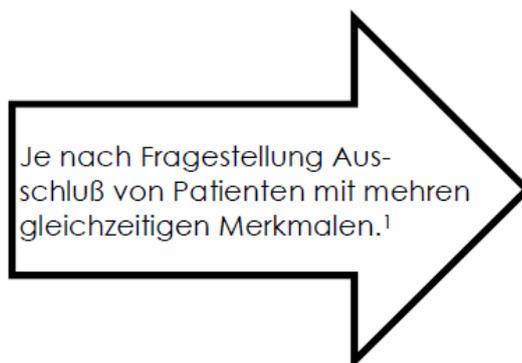
Alle mit antipsychotischer Medikation entlassene Patienten und bei wiederaufgenommenen Patienten jene mit beibehaltener Entlassungsmedikation.

Ausschluss

Stichprobe 3 (N = 70)

N = 13 : Ohne antipsychotische Medikation entlassen.
 N = 14 : Wiederaufnahme 1-9 Tage nach Entlassung.
 N = 2 : Rückverlegungen aus neurologischer Behandlung.
 N = 2 : Tagesklinische Wiederaufnahme

N = 26 : Patienten, die bei der Wiederaufnahme ihre Medikation abgesetzt hatten.
 N = 13 : Patienten, bei denen bei Wiederaufnahme die Entlassungsmedikation substantiell verändert war.



¹ z.B. Ausschluss von Patienten mit Clozapin-Medikation, Antidepressiva- und Stimmungsstabilisierer-Augmentation bei der Analyse der Second-Generation Antipsychotika. – Generell sind die Ausschlusskriterien jeweils vor jeder Analyse dargestellt.

Im Design einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurde in Überlebenszeitanalysen der Einfluss der verschiedenen Behandlungsempfehlungen auf die Rehospitalisierung untersucht. Dazu ist zu erläutern:

In vielen Analysen in der Medizin ist der Zeitpunkt bis zum Eintreffen eines Ereignisses nach erfolgter Behandlung von Interesse – in unserer Studie ist das der Zusammenhang zwischen der Entlassungsmedikation und der ersten Wiederaufnahme nach Entlassung aus Indexbehandlung. Die Zeit zwischen dem Startzeitpunkt (Entlassung) und dem Ereigniszeitpunkt (Wiederaufnahme nach Entlassung) wird üblicherweise als ‚Überlebenszeit‘¹ bezeichnet (vgl. Zwiener et al. 2011).

Bei den Überlebenszeitanalysen zu den verschiedenen Behandlungsempfehlungen war es teilweise nötig, die untersuchte Teilstichprobe so zu definieren, dass keine Überschneidungen und damit eine Konfundierung mit anderen Behandlungsempfehlungen vorkamen. So wurden zum Beispiel in die Gruppe ‚Monotherapie SGA‘ nur die Patienten eingeschlossen, die bei ihrer Entlassung nicht gleichzeitig ein Antidepressivum oder einen Stimmungsstabilisierer verordnet bekommen hatten. Die Stichprobe 2 mußte somit bei einzelnen Untersuchungen reduziert werden. Dies wird bei den Ergebnissen im Einzelnen berichtet.

2.3 Benutzte Leitlinie

Als im deutschen Sprachraum und für die Bewertung der Entlassungsmedikation sowie die Beschreibung von Behandlungsvarianten dominierende Leitlinie wurden die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie Schizophrenie der Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde in ihrer Langform (DGPPN 2019a) und in ihrer Kurzfassung (DGPPN 2019b) benutzt. In der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie in ihrer neuesten Version aus dem Jahre 2019 (DGPPN 2019a, 2019b) bestehen gegenüber der zum Zeitpunkt der Verordnung der Medikation in der untersuchten Stichprobe im Jahr 2016 gültigen Vorgängerversion (DGPPN 2006, Hasan et al. 2013) in Bezug auf die Pharmakotherapie drei Modifikationen (Hasan et al. 2020a, 2020b):

- 1) Responsebewertung schon nach 2 Wochen,

¹ Damit ist selbstverständlich nicht das Überleben im sonstigen medizinischen oder allgemeinen Sprachgebrauch gemeint.

- 2) Monotherapie mit Clozapin vor dem Beginn einer Behandlung mit zwei Antipsychotika gleichzeitig (Kombinationsbehandlung),
- 3) keine Festlegung der Behandlungsdauer.

Die ersten beiden Modifikationen betreffen Algorithmen für den Verlauf der pharmakologischen Behandlung, die nicht Gegenstand unserer Untersuchung waren. Eine Medikation mit Antipsychotika wurde auch in der Vorgängerversion der Leitlinie als Entlassungsmedikation für ein Jahr empfohlen. Es gab deshalb kein Hindernis, die aktuelle Leitlinie von 2019 in der Bewertung der Leitlinienadhärenz von Medikationen, bei Entlassung aus stationärer Behandlung im Jahre 2016 verordnet worden waren, zu benutzen und deren Effekt über die Dauer eines Jahres zu evaluieren.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen bestanden bei proportionalen Vergleichen in Chi-Quadrat Tests. Im Fall zu kleiner Zellenbesetzungen wurde Fisher's Exact Test durchgeführt. Mittelwertvergleiche wurden je nach Skalenniveau mit T-Tests oder verteilungsfreien Methoden überprüft.

Die Wiederaufnahmeraten wurden in Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier (Kleinbaum und Klein 2005; Zwiener et al. 2011) analysiert, bei denen unterschiedliche Behandlungsvarianten faktoriell verglichen wurden.

Mit Kaplan-Meier Survival-Analysen wird die Verteilung der Zeiten zwischen zwei Ereignissen untersucht, wie z. B. in unserer Analyse die Dauer einer Zeitraumes (Zeit zwischen Entlassung und erster Wiederaufnahme). Zensierte Fälle sind solche Fälle, für die das zweite Ereignis nicht aufgezeichnet wird (Patienten die nicht wiederaufgenommen wurden). Die Prozedur "Kaplan-Meier" stellt eine Methode dar, um Modelle, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses angeben, in Gegenwart zensierter Fälle zu schätzen. Das Kaplan-Meier-Modell basiert auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten zu jedem Zeitpunkt eines auftretenden Ereignisses und auf der Bildung des Produktgrenzwerts dieser Wahrscheinlichkeiten zur Schätzung der Überlebensrate zu jedem Zeitpunkt.

Die Gleichheit der Überlebensverteilungen kann für die verschiedenen Stufen eines Faktors (in unserer Arbeit: die unterschiedlichen Behandlungsvarianten) getestet werden. Die unterschiedlichen Überlebenszeiten wurden mit Log-Rank-Tests (Mantel-Cox) zufallskritisch überprüft.

Der Chi-Quadrat-Wert der Log-Rank-Tests wurde mit dem von Lenhard und Lenhard (2016) entwickelten Online-Rechner in Cohen's d (Cohen 1988) als Maß der Effektstärke in ,d' transformiert. Die Klassifizierung der Effektstärke folgt Cohen's Klassifizierung von d: Klein $\geq 0,20$, mittel $\geq 0,50$, groß $\geq 0,80$.

Außer der Chi-Quadrat-Transformation in d mit dem Psychometrika Online-Rechner (Lenhard und Lenhard 2016) wurden alle statistischen Analysen mit dem Programm SPSS Version 22 durchgeführt (IBM Corporation 2013).

3. Ergebnisse

3.1 Stichproben

Zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2016 wurden insgesamt N=246 Patienten mit der Hauptdiagnose F20.XX (ICD 10) aus stationärer Behandlung des ASKLEPIOS FACHKLINIKUMs BRANDENBURG entlassen: Stichprobe 1.

Für die Bildung der Stichprobe 2 waren davon zunächst folgende N=31 Patienten abzuziehen:

- N = 13: Ohne antipsychotische Medikation entlassen,
- N = 14: Wiederaufnahme 1-9 Tage nach Entlassung,
- N = 2 : Aufnahme nach Rückverlegung aus neurologischer Behandlung,
- N = 2 : Tagesklinische Wiederaufnahme.

Bei den verbleibenden N=215 Patienten kam es bei N=86 (40%) im Verlauf eines Jahres zu mindestens einer stationären Wiederaufnahme mehr als 10 Tage nach der Entlassung. N=129 (60%) Patienten wurden im Verlauf eines Jahres nach der Entlassung nicht wieder stationär aufgenommen.

Von der Patientengruppe mit Wiederaufnahmen waren die Patienten abzuziehen, die ihre Entlassungsmedikation unabgesprochen abgesetzt hatten (N=26), und jene, bei denen es – sowohl durch den ambulant behandelnden Arzt wie eigenmächtig – zu einer substanziellen Veränderung der Entlassungsmedikation gekommen war (N=13).

Zur Analyse der Fragestellung 2 waren demnach von der Stichprobe 1 insgesamt N=70 Patienten abzuziehen (Stichprobe 3).

Die Stichprobenauswahl ist in der Abbildung 4 auf der vorangehenden Seite 22 dieser Arbeit schon einmal als Diagramm dargestellt worden.

3.2 Stichprobenmerkmale

Neben der Darstellung der Stichprobenmerkmale wird jeweils berichtet, ob es durch den oben beschriebenen Ausschluß von N=70 Patienten (Stichprobe 3) gegenüber den für die weitere Analyse in der Stichprobe 2 gegenüber den N=176 eingeschlossenen

Patienten zu signifikanten Unterschieden zwischen ein- und ausgeschlossenen Patienten kam.

3.2.1 Demographische Merkmale und rechtlicher Status

Bei den Stichproben bestanden für das Alter bei der Index-Aufnahme in die stationäre Behandlung 2016 die folgenden Mittelwerte (Abkürzungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung/Standard Deviation):

- Stichprobe 1 (N=246): 42,98 Jahre (SD=13,55),
- Stichprobe 2 (N=176): 43,75 Jahre (SD=13,26),
- Stichprobe 3 (N=70): 41,05 Jahre (SD=14,15).

In die Stichprobe 2 ein- und ausgeschlossene Patienten unterschieden sich im Alter nicht signifikant ($t=1,417[df=244]$ / $p=,158$).

Die übrigen demographischen Daten sowie das Bestehen einer Gesetzlichen Betreuung und der Aufenthaltsstatus des Indexaufenthaltes für die jeweiligen Stichproben sind in der Tabelle 1 auf der Folgeseite S.28 dargestellt.

Die in die Stichprobe 2 ein- und ausgeschlossenen Patienten zeigten hinsichtlich des Geschlechts einen Unterschied auf dem (nicht als signifikant bewerteten) Neun Prozent-Level der Irrtumswahrscheinlichkeit. Auch ansonsten unterschieden sich in diesen Variablen die beiden Patientengruppen nicht signifikant.

3.2.2 Schizophreniediagnosen F20.XX

Tabelle 2 (siehe Folgeseite 29) zeigt die Verteilung der ICD 10-F20.XX-Hauptdiagnosen für alle, im Untersuchungszeitraum im Jahr 2016 entlassenen Patienten (Stichprobe 1) sowie für die Patienten der Stichprobe 2 und die aus dieser Stichprobe ausgeschlossenen Patienten (Stichprobe 3). Es bestehen keine signifikante Differenzen zwischen den in die Stichprobe 2 ein- und ausgeschlossenen Patienten.

Tabelle 1. Demographische Daten und rechtlicher Status

	<u>Stichprobe 1</u> (N=246)		<u>Stichprobe 2</u> (N=176)		<u>Stichprobe 3</u> (aus Stichpr. 2 ausgeschlossen) (N=70)		Unterschiede Stichprobe 2 vs. Stichprobe 3 ¹	
	<u>MW</u>	<u>SD</u>	<u>MW</u>	<u>SD</u>	<u>MW</u>	<u>SD</u>	<u>t[df]</u>	<u>p</u>
Alter	43,0	13,5	43,7	13,3	41,0	14,2	1,42 [244]	,158
	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>χ²</u>	<u>p</u>
<u>Geschlecht</u>							2,92	,087
Frauen	109	44,3%	84	47,7%	25	35,7%		
Männer	137	55,7%	92	52,3%	45	64,3%		
<u>Familienstand</u>							3,893	,269
Ledig	184	74,8%	130	73,9%	54	77,1%		
Ehe/Partnersch.	28	11,4%	24	13,6%	4	5,7%		
Geschieden	26	10,6%	17	9,7%	9	12,9%		
Verwitwet	8	3,3%	5	2,8%	3	4,3%		
<u>Beruf. Status</u>							6,135	,185
In Ausbildung	9	3,7%	5	2,8%	4	5,7%		
In Arbeit	40	16,3%	29	16,5%	11	15,7%		
Arbeitslos	69	28,0%	43	24,4%	26	37,1%		
Berentet	91	37,0%	70	39,8%	21	30,0%		
Keine Angaben	37	15,0%	29	16,5%	8	11,4%		
Gesetzliche Betreuung	124	50,4%	94	53,4%	30	42,9%	2,231	,158
<u>Unterbringungs- status</u>							,746	,787
Freiwillig	216	87,8%	156	85,7%	60	85,7%		
PsychKG	26	10,6%	17	12,9%	9	12,9%		
BGB	3	1,6%	1	1,4%	1	1,4%		

¹ T-Test: Alter | Chi-Quadrat-Tests/Pearson-Chi-Quadrat - asymptotisch: Geschlecht, Gesetzliche Betreuung | Fisher's Exact Test: Familienstand, Arbeit, Unterbringungsstatus

Tabelle 2. ICD 10 F20.XX: Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen

	<u>Stichprobe 1</u> (N=246)		<u>Stichprobe 2</u> (N=176)		<u>Stichprobe 3</u> (aus Stichpr. 2 ausgeschlossen) (N=70)		Unterschiede Stichprobe 2 vs. Stichprobe 3 ¹	
	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	χ^2	<u>p</u>
<u>Unterformen</u>							5,742	,774
Paranoide Sch. F20.0	85	34,6%	58	33,0%	27	38,6%		
Hebephrene S. F20.1	13	5,3%	10	5,7%	3	4,3%		
Katatone Sch. F20.2	15	6,1%	12	6,8%	3	4,3%		
Postsch. Depr. F20.4	1	0,4%	1	0,6%	0	0,0%		
Sonstige Sch. F20.8	2	0,8%	2	1,2%	0	0,0%		
Wahnhaftige Str. F22.0	17	6,9%	10	5,7%	7	10,0%		
Akute, polym. Störung ohne Schizophrenie- symptome F23.0	46	18,7%	32	18,2%	14	20,0%		
Akute, polym. Störung mit Schizophrenie- symptomen F23.1	19	7,7%	14	8,0%	5	7,1%		
Schizomanische Störung F25.0	10	4,1%	6	3,4%	4	5,7%		
Schizodepressive Störung F25.1	15	6,1%	12	6,8%	3	4,3%		
Gemischte, schizoaffektive Störung F25.2	23	9,3%	19	10,8%	4	5,7%		

¹ Chi-Quadrat-Test (Fisher's Exact Test)

3.2.3 Komorbiditäten: Sucht und Intelligenzminderung

Die Tabelle 3 (siehe Folgeseite 32) zeigt zusätzlich die Verteilung der Merkmale Suchtkomorbidität und Intelligenzminderung in den beiden Stichproben. - Suchtkomorbidität wurde angenommen, wenn bei den Nebendiagnosen des Entlassungsbriefes eine der Diagnosen aus der Diagnosegruppe F1X.XX enthalten war. Bei der Stichprobe 2 bestand zwischen ein- und ausgeschlossenen Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen, der insbesondere auf den vergleichsweise hohen Anteil von ausgeschlossenen Patienten mit multiplem Konsum zurückzuführen ist, die häufig nach mißlungener Entlassung in einem Zeitraum < 10 Tagen wiederaufgenommen wurden.

In der Tabelle 3 ist ebenfalls die Verteilung der Zusatzdiagnose Intelligenzminderung (F7X.XX-Diagnose) dargestellt. Hier bestanden keine Verteilungsunterschiede zwischen ein- und ausgeschlossenen Patienten der Stichprobe 2.

3.2.4 Stationäre Behandlungen: Anzahl, Dauer des Indexaufenthaltes, Erstaufenthalte

In der Tabelle 4 (siehe Folgeseite S.33) wird die Gesamtzahl stationärer Behandlungen im Beobachtungszeitraum 01.01.2016 bis 31.12.2017, die mittlere Dauer des Indexaufenthaltes, der Anteil der Erstaufenthalte und das bei der Entlassung angegebene ambulante Behandlungssetting dargestellt. (Die Werte beziehen sich auf die stationären Aufenthalte im ASKLEPIOS FACHKLINIKUM BRANDENBURG.)

Bei den in die Stichprobe 2 ein- und ausgeschlossenen Patienten gab es signifikante Unterschiede in Bezug auf die Gesamtzahl stationärer Behandlungen 2016-2017 und die Dauer des Indexaufenthaltes. Die aus der Analyse für die Stichprobe ausgeschlossenen Patienten waren im Untersuchungszeitraum häufiger und beim Indexaufenthalt kürzer in stationärer Behandlung. Beide Unterschiede ergeben sich wegen der höheren Anzahl kurzfristiger Wiederaufnahmen nach mißlungener Entlassung in dieser Gruppe.

Patienten mit Erstaufenthalten wurden seltener in die Stichprobe 2 eingeschlossen. Das ambulante Behandlungssetting war in allen Stichproben gleich verteilt.

Tabelle 3. Komorbiditäten Sucht und Intelligenzminderung

	<u>Stichprobe 1</u> (N=246)		<u>Stichprobe 2</u> (N=176)		<u>Stichprobe 3</u> (aus Stichpr. 2 ausgeschlossen) ↓ (N=70)		Unterschiede Stichprobe 2 vs. Stichprobe 3 ¹	
	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	χ^2	p
F1 <u>Suchtkomorbidität</u> ²	53	21,5%	32	18,2%	21	30,0%	4,138	,042
F10 Alkohol	27	11,0%	16	9,1%	6	8,6%		
F11 Opioide	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%		
F12 Cannabis	21	8,5%	12	6,8%	4	5,7%		
F13 Benzodiaz.	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%		
F15 Amphetam.	3	1,2%	1	0,6%	1	0,6%		
F19 Multipler Kons.	14	5,7%	7	4,0%	10	14,3%		
F7 <u>Intelligenz- minderung</u>	36	14,6%	29	16,5%	7	10,0%	,195	,234
F70 leicht	16	6,5%	11	6,3%	5	7,1%		
F71 mittelgradig	12	4,9%	11	6,3%	1	1,4%		
F72 schwer	7	2,8%	6	3,4%	1	10,4%		
F73 schwerst	1	0,4%	1	0,6%	0	0,0%		

¹ Chi-Quadrat-Tests (Pearson-Chi-Quadrat)² Angegeben wird der Anteil der Patienten der Gesamtstichprobe, der die Merkmale erfüllt.

Tabelle 4. Stationäre Behandlungen 2016-17, Dauer des Indexaufenthaltes, Erstaufenthalte, ambulantes Behandlungssetting

	<u>Stichprobe 1</u> (N=246)		<u>Stichprobe 2</u> (N=176)		<u>Stichprobe 3</u> (aus Stichpr. 2 ausgeschlossen) (N=70)		Unterschiede Stichprobe 2 vs. Stichprobe 3 ¹	
	<u>MW</u>	<u>SD</u>	<u>MW</u>	<u>SD</u>	<u>MW</u>	<u>SD</u>	<u>t [df]</u>	<u>p</u>
Anzahl stationärer Aufenthalte 2016 – 2017 ²	1,68	1,08	1,39	0,79	2,41	1,36	-5,96 [87,97]	,000
Dauer des Indexaufenthalts in Tagen	30,29	23,77	32,80	23,41	24,0	23,68	2,65 [244]	,009
	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>χ²</u>	
Erstaufenthalte	37	15,0%	21	11,9%	16	22,9%	4,678	,031
Ambulantes Behandlungs- setting							,310	,958
Hausarzt	45	18,3%	31	17,6%	14	20,0%		
Nervenarzt	61	24,8%	45	25,6%	16	22,9%		
PIA	115	46,7%	82	46,6%	33	47,1%		
Keine Angabe	25	10,2%	18	10,2%	7	10,0%		

¹ T-Tests: Anzahl und Dauer stationärer Aufenthalte - Chi-Quadrat-Tests (Pearson-Chi-Quadrat): Erstaufenthalte und ambulantes Behandlungssetting

² Varianzhomogenität nicht gegeben (F=11,27/p=,001)

3.3 Entlassungsmedikation mit Psychopharmaka (N=246)

3.3.1 Antipsychotika

In der Tabelle 5a (siehe Folgeseite 35) wird die Rangfolge der bei der Entlassung aus stationärer Behandlung mit antipsychotischer Indikation verordneten Antipsychotika in oraler Applikation und als Depotpräparate sowie die mittlere Dosis und die Spannweite der verordneten Dosierungen dargestellt.

(Die zur Schlafregulierung und Sedierung verordneten ‚schwach potenten Neuroleptika‘ Pipamperon, Promethazin, Melperon und Levomepromazin finden sich in der Tabelle 8 auf Seite 40 dieser Arbeit.)

N=235 (95,5%) Patienten der Stichprobe wurden mit der Verordnung mindestens eines Antipsychotikums entlassen.

Bei N=8 Patienten wird die in den DGPPN-S3-Leitlinien ‚empfohlene Höchstdosis‘ überschritten: Amisulprid: N=1, Haloperidol: N=4, Benperidol: N=3. Die Dosierungen liegen aber noch innerhalb des Bereichs bis zur ‚zugelassenen Höchstdosis‘. (Vgl. auch Abbildung 3)

Von den Patienten mit Antipsychotika-Verordnungen erhielten N=227 (96,6%) ein orales Antipsychotikum. N=19 (8,1%) erhielten ein Depotpräparat.

N=11 (4,5 %) der Patienten hatten zum Entlassungszeitpunkt kein Antipsychotikum verordnet bekommen. Dafür wurden in den Entlassbriefen die folgenden Gründe genannt:

- N=7 lehnten antipsychotische Medikation aus Gründen der Krankheitsuneinsichtigkeit ab.
- Eine Patientin lehnte die Einnahme von Antipsychotika wegen gleichzeitiger Einnahme von Tamoxifen ab. (Sie erhielt Clonazepam.)
- Bei einem Patienten war Amisulprid wegen Unverträglichkeit abgesetzt worden und noch keine Neueinstellung erfolgt.
- Ein Patient wurde ohne Eindosierung eines Medikaments nach einem Tag nach einer Notaufnahme in die zuständige Klinik verlegt.
- Ein Patient zeigte bei gleichrangiger Suchtproblematik keine psychotische Akutsymptomatik. (Er erhielt Pipamperon in niedriger Dosis.

Tabelle 5a. Stichprobe 1: Antipsychotische Entlassungsmedikation

Patienten mit Antipsychotika ¹	<u>N</u> 235	<u>% von N=235</u> In Klammern Anteil an der gesamten Stichprobe N=246	<u>Mittlere</u> <u>Dosis in mg</u>	<u>Spannweite</u> <u>der Dosierung</u> <u>in mg</u> (Über der „empfohlenen“ und „zugelassenen Höchstdosis“ (s.S.11) liegende Dosierungen s.Anmerkungen)
<u>Orale Applikation</u>	227	96,6% (92,3%)		
Amisulprid	132	56,2% (53,7%)	513	100 – 1200 ²
Clozapin	40	17,0% (16,3%)	286	100 – 700
Olanzapin	18	7,7% (7,3%)	12,5	2,5 – 20
Risperidon	17	7,2% (6,9%)	3	1 – 6
Aripiprazol	16	6,8% (6,5%)	11	2,5 – 20
Quetiapin	13	5,5% (5,3%)	381	50 – 700
Haloperidol	6	2,6% (2,4%)	13	2,5 – 20 ³
Flupentixol	5	2,1% (2,0%)	10	6 – 14
Benperidol	3	1,3% (1,2%)	13	10 – 20 ⁴
Ziprasidon	3	1,3% (1,2%)	80	80 – 80
Ciatyl-Z	1	0,4% (0,4%)	4	
Chlorprotixen	1	0,4% (0,4%)	20	
Sulpirid	1	0,4% (0,4%)	300	
<u>Depotmedikation</u>	19	8,1% (7,7%)		
Paliperidon	6	2,6% (2,4%)	100	100 – 100 (3-4 Wochen)
Flupentixoldecanoat	5	2,1% (2,0%)	52	30 – 80 (2-4 Wochen)
Risperidon Consta	4	1,7% (1,6%)	47	37,5 – 50 (2 Wochen)
Haldoldecanoat	2	0,9% (0,8%)	150	150 – 150 (2 u. 3 Wochen)
Fluphenazindecanoat	1	0,4% (0,4%)	50	(3 Wochen)
Aripiprazoldepot	1	0,4% (0,4%)	300	(4 Wochen)

¹ Anzahl und Applikation der Antipsychotika siehe Tabelle 5 b

² In der Fachinformation wird ein Dosisbereich von 400–800 mg angegeben. Als höchste Dosis werden 1200 mg genannt: „Da die Verträglichkeit von Dosen über 1.200 mg Amisulprid täglich nicht hinreichend belegt ist, sollten solche Dosen nicht zur Anwendung kommen.“ (Sanofi 2019) – Die DGPP-S3-Leitlinien empfehlen als Höchstdosis 1000 mg (s.S. 12).

³ „empfohlene Höchstdosis“ = 10 mg, „zugelassene Höchstdosis“ = 20 mg

⁴ In der Fachinformation Höchstdosis für akute psychotische Syndrome: 40 mg. – Erhaltungsdosis: 1 – 6 mg. (Benperidol-Fachinformation 2015). In der Dosierungstabelle der DGPPN-S3-Leitlinien nicht erwähnt.

Tabelle 5b. Stichprobe 1: Anzahl Antipsychotika, FGA vs. SGA, Medikation mit Clozapin, Stimmungsstabilisierern und Benzodiazepinen als Zusatzmedikation, Depotmedikation

Patienten mit Antipsychotika	<u>N</u> 235	<u>% von N=235</u> In Klammern Anteil an der gesamten Stichprobe N=246
<i>Antipsychotika</i> <u>(NICHT Clozapin)</u>	195	83,0% (79,3%)
Ein AP	170	72,3% (69,1%)
Zwei AP	25	10,6% (10,2%)
Nur FGA	14	6,0% (5,7%)
Nur SGA	172	73,2% (69,9%)
FGA + SGA	9	3,8% (3,7%)
<u>Clozapin</u>	40	17,0 % (6,9%)
Monotherapie	11	4,7% (4,5%)
+ 2.Antipsychotikum ¹	15	6,4% (6,1%)
+ Stimmungsstabilisierer ²	16	6,8% (6,5%)
+ Stimmungstab <u>u.</u> Benzo. ³	6	2,6% (2,4%)
<u>Depotmedikation</u>	19	8,1% (7,7%)
Monotherapie	6	2,6% (2,4%)
Monotherapie + Valproat	2	0,9% (0,8%)
Zweites orales AP ⁴	11	4,7% (4,5%)

¹ Amisulprid: N=4; Paliperidon: N=4; Flupentixol: N=2;
Aripiprazol, Haldol, Risperidon: N=1

² Valproat: N=11; Lithium: N=4; Lamotrigin: N=1

³ Lorazepam: N=4; Clonazepam: N=2

⁴ Clozapin: N=4; Amisulprid, Olanzapin; N=2; Aripiprazol, Quetiapin, Ziprasidon: N=1

Tabelle 5b auf der vorangegangenen Seite 36 zeigt die Anzahl der verordneten Antipsychotika, die Verteilung von First- und Second-Generation-Antipsychotika (FGA/SGA), die Merkmale der Medikation mit Clozapin und die bei einer Depotmedikation.

Bei ca. $\frac{3}{4}$ der Patienten (73,2%) wurden ausschließlich SGA verordnet, bei 17% Clozapin (alleine, in Kombination mit anderen Antipsychotika oder mit Augmentation) und bei 10% FGA, alleine oder in Kombination mit einem SGA.

Blei gleichzeitiger Berücksichtigung von Clozapin und der anderen Antipsychotika erhalten N=195 Patienten (83% von N=235) eine antipsychotische Monotherapie. Der Anteil von Patienten, die zwei Antipsychotika erhalten (Kombinationstherapie), ist bei den Patienten mit Clozapin (N=15/37,5% von N=40) signifikant höher als bei den mit anderen Antipsychotika medizierten Patienten (N=25/12,8% von N=195): $p = .000 / \chi^2 = 14,313$.

Clozapin wird nur in der Minderzahl der Fälle in Monotherapie verabreicht. Etwa gleichhäufig ist die Kombination mit einem zweiten Antipsychotikum oder einem Stimmungsstabilisierer. Letzteres betrifft N=22/55% der mit Clozapin behandelten Patienten. Bei einer nicht unerheblichen Anzahl von Patienten (N=6) wird neben dem Stimmungsstabilisierer noch zusätzlich ein Benzodiazepin verordnet.

Depotmedikation wird nur zu einem Drittel in Monotherapie verordnet und häufig (N=11/58%) mit einem zweiten, oralen Antipsychotikum kombiniert, seltener augmentiert (N=2) mit Valproat.

3.3.2 Antidepressiva

Antidepressiva erhielten insgesamt N=31 (13,2%) der Patienten mit Antipsychotika-Verordnungen – davon N=2 zwei Präparate gleichzeitig. Die Rangfolge der Antidepressiva in der Häufigkeit der Verordnungen und die Dosierungen sind in der Tabelle 6 (Folgeseite S.38) aufgeführt.

Tabelle 6. Stichprobe 1: Antidepressive Entlassungsmedikation

Antidepressiva ¹	<u>N</u> 31	<u>% von N=235</u> In Klammern Anteil an der gesamten Stichprobe N=246	<u>Mittlere</u> <u>Dosis in</u> <u>mg</u>	<u>Spannweite</u> <u>der Dosierung</u> <u>in mg</u> (Alle Dosierungen liegen innerhalb der in der Fach- information angegebenen Spannweite.)
Venlafaxin	9	3,8% (3,7%)	142	75 – 225
Mirtazapin	6	2,6% (2,4%)	21	7,5 – 30
Duloxetin	3	1,3% (1,2%)	60	30 – 90
Escitalopram	3	1,3% (1,2%)	50	10 – 20
Citalopram	2	0,9% (0,8%)	10	10 – 10
Paroxetin	2	0,9% (0,8%)	20	20 -20
Sertralin	2	0,9% (0,8%)	75	50 – 100
Amitriptylin	1	0,4% (0,4%)	50	
Bupropion	1	0,4% (0,4%)	300	
Doxepin	1	0,4% (0,4%)	75	
Fluvoxamin	1	0,4% (0,4%)	100	
Trimipramin	1	0,4% (0,4%)	75	

¹ N=2 erhielten 2 Präparate

3.3.3 Stimmungsstabilisierer

Sogenannte stimmungsstabilisierende Substanzen (Carbamazepin, Lamotrigin, Lithium, Valproinsäure) erhielten insgesamt N=65 (27,7 %) der Patienten mit antipsychotischer Medikation – davon N=3 zwei Stimmungsstabilisierer gleichzeitig. Die Rangfolge der Stimmungsstabilisierer als Komedikation für Antipsychotika, bei der Valproinsäure deutlich überwiegt, ist der Tabelle 7a (siehe Folgeseite S.38) zu entnehmen.

Stimmungsstabilisierer werden in der Gruppe der Patienten mit schizoaffektiven Störungen (F25.XX) signifikant häufiger verordnet als in den übrigen F2X.XX-Diagnosegruppen – siehe Tabelle 7b (siehe Folgeseite S.38).

Tabelle 7a. Stichprobe 1: Stimmungsstabilisierer als Komedikation für Antipsychotika

Stimmungsstabilisierer ¹ und Antipsychotika	<u>N</u>	<u>% von N=235</u> In Klammern Anteil an der gesamten Stichprobe N=246	<u>Mittlere</u> <u>Dosis in mg</u>	<u>Spannweite</u> <u>der Dosierung</u> <u>in mg</u> (Alle Dosierungen liegen innerhalb der in der Fach- information angegebenen Spannweite)
Valproinsäure	50	21,3% (20,3%)	1242	600 – 2000
Lithium	11	4,7% (4,5%)	798	450 – 1125
Lamotrigin	5	2,1% (2,0%)	100	25 – 200
Carbamazepin	2	0,9% (0,8%)	600	600 – 600

¹ Eine Substanz: N=62 (95,4%) / Zwei Substanzen: N=3 (4,6%)

Tabelle 7b. Stichprobe 1: Stimmungsstabilisierer bei F25 und andere F2-Diagnosegruppen

	<u>F25</u> (N=46)		<u>Andere F20.x</u> (N=189)		Chi-Quadrat Test	
	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>χ^2</u>	<u>p</u>
Stimmungsstabilisierer	31	67,4%	34	18%	45,124	,000
<u>Keine</u> Stimmungstab.	15	32,6%	155	32%		

3.3.4 Andere Begleitmedikation

In der Tabelle 8 (auf der Folgeseite S.40) sind die sonstigen, zur Regulierung von Nebenwirkungen, zur Schlafregulierung und zur Sedierung eingesetzten psychotropen

Medikamente aufgeführt: Antiepileptika, Antiparkinsonmittel, Benzodiazepine und sogenannte ‚schwach potente Neuroleptika‘.

Tabelle 8. Stichprobe 1: Andere Begleitmedikation bei Antipsychotika

Begleitmedikation ¹	<u>N</u> 111	<u>% von N=235</u> In Klammern Anteil an der gesamten Stichprobe N=246
<u>Schwach potente Neuroleptika</u>	<u>64</u>	27,2% (26,0%)
Pipamperon	39	16,6% (15,9%)
Promethazin	16	6,8% (6,5%)
Melperon	6	2,6% (2,4%)
Levomepromazin	3	1,3% (1,2%)
<u>Benzodiazepine</u>	<u>56</u>	23,8% (20,3%)
Lorazepam ²	40	17,0% (16,3%)
Clonazepam	13	5,5% (5,3%)
Diazepam	3	1,3% (1,2%)
<u>Antiepileptika</u>	<u>11</u>	4,7% (4,5%)
Gabapentin	1	0,4% (0,4%)
Pregabalin	10	4,3% (4,1%)
<u>Antiparkinsonmittel</u>	<u>11</u>	4,7% (4,5%)
Biperiden	5	2,1% (2,0%)
Trihexyphenidyl	6	2,6% (2,4%)

¹ N=84 (75,7%) davon erhielten eine Substanz, N=19 (17,1%) erhielten 2 Substanzen und N=8 (7,2%) 3 Substanzen.

² darunter N=15 Patienten mit katatoner Schizophrenie. – Vgl. folgende Tabelle 9

Die Anzahl der Verordnungen dieser Präparate übersteigt die Anzahl der Patienten, bei denen dies der Fall war (N=111), da ein Viertel der Patienten dieser Gruppe 2 bis 3 Präparate gleichzeitig erhielten.

Vorrangig werden als Begleitmedikation schwach potente Neuroleptika verordnet (27%), gefolgt von Benzodiazepinen (24%) und mit jeweils 5% Antiepileptika und Antiparkinsonmitteln.

Bei Benzodiazepinen muss hinsichtlich der Zielsymptomatik unterschieden werden zwischen den Patienten mit einer katatonen Schizophrenie und den Patienten der anderen Diagnosegruppen.

Von N=40 Patienten mit Lorazepam-Begleitmedikation lautet bei N=15 Patienten die Diagnose katatone Schizophrenie (F20.2). In dieser Diagnosegruppe wird Lorazepam bei 60 % hochsignifikant häufiger verordnet als bei den anderen F2X.XX-Unterformen bei 14% (vgl. die folgende Tabelle 9).

Tabelle 9. Lorazepam-Medikation bei katatonen Patienten

	<u>F20.2</u> (N=15) ¹		<u>Andere</u> <u>F2X.XX</u> (N=220)		Fisher's Exact Test	
	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	χ^2	<u>p</u>
Lorazepam	9	60,0%	31	14,1%	20,955	,000
<u>Kein</u> Lorazepam	6	40,0%	189	85,9%		

¹ Das sind 6,1% aller N=246 Patienten.

3.3.5 Andere Merkmale der Psychopharmakamedikation

Keinerlei Medikation mit Psychopharmaka erhielten bei der Entlassung N=9 (3,7%) der Patienten. Es gab N=2 Patienten mit Psychopharmakamedikation, aber nicht Antipsychotika. Von diesen erhielten eine Patientin ausschließlich Clonazepam und ein weiterer Patient ausschließlich Pipamperon zur Schlafregulierung in einer Dosierung von 80 mg/d.

Somit erhielten N=235 (95,5%) der entlassenen Patienten Antipsychotika und N=237 (96,3%) eine Medikation mit Psychopharmaka.

Tabelle 10 zeigt die Anzahl verabreichter Psychopharmaka aller Gruppen.

Unter dem Gesichtspunkt der Behandlung mit Psychopharmaka insgesamt (Antipsychotika, Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer, Begleitmedikation) erhielten N=71 (30%) eine Monotherapie und N=166 (70%) eine Behandlung mit 2 oder mehr Psychopharmaka. N=28 (11,8%) erhielten 4 bis 7 Psychopharmaka gleichzeitig.

Tabelle 10. Stichprobe 1: Anzahl der Psychopharmaka

	<u>N</u>	<u>% von N=237</u> In Klammern Anteil an der gesamten Stichprobe N=246
Patienten mit Psychopharmaka	237	
<u>Anzahl der Substanzen</u>		
1	71	30,0% (28,9%)
2	87	36,7% (35,4%)
3	51	21,5% (20,7%)
4 – 7	28	11,8% (11,4%)
<u>Wirkstoffklassen</u>		
Antipsychotika	235	99,2% (95,5%)
Antidepressiva	31	13,1% (12,6%)
Stimmungsstabilisierer ¹	65	27,5% (26,4%)
Benzodiazepine	56	23,6% (22,8%)
Schwach potente AP	64	27,0% (26,0%)
Antiepileptika ²	11	4,6% (4,5%)
Antiparkinsonmittel ³	11	4,6% (4,5%)

¹ Carbamazepin, Lamotrigin, Lithium, Valproat

² Gabapentin, Pregabalin

³ Biperiden, Parkopan (Trihexyphenidylhydrochlorid)

3.4 Entlassungsmedikation und Behandlungsempfehlungen der Leitlinie

Im Folgenden werden die Merkmale der Entlassungsmedikation in Bezug auf die im Abschnitt 1.3 dargestellten Behandlungsvarianten berichtet.

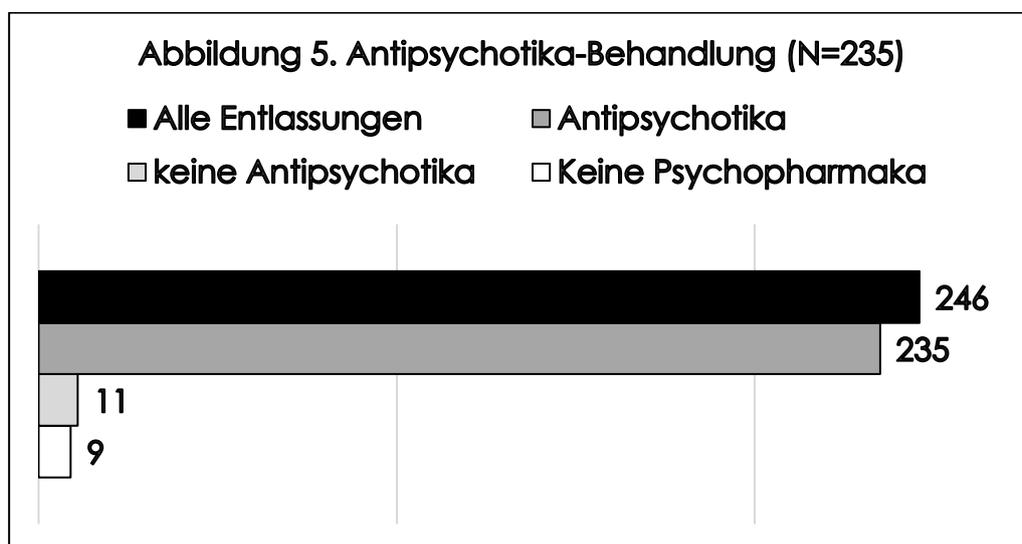
Im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit der Realisierung der bei der Entlassung empfohlenen Weiterbehandlung soll an dieser Stelle nochmals erwähnt werden, dass für nahezu 90% aller entlassenen Patienten eine ärztliche Weiterbehandlung angegeben war - N=221 (89,8%)(vgl. auch Tabelle 4):

- Psychiatrische Institutsambulanz (PIA): N=115 (46,7%),
- Niedergelassener Psychiater: N=61 (24,8%),
- Hausarzt: N=45 (18,3%).

3.4.1 Kontinuierliche antipsychotische Behandlung

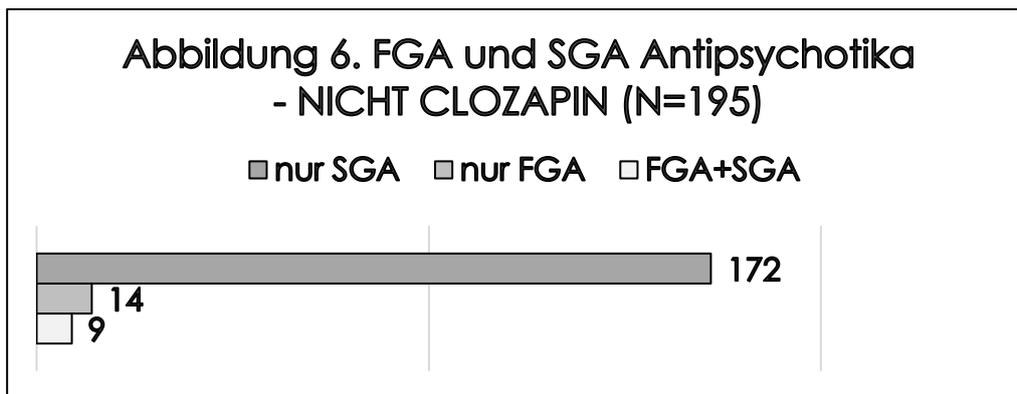
N=235 (95,5%%) der Patienten mit einer Schizophreniediagnose erhielten zum Entlassungszeitpunkt eine als kontinuierlich empfohlene Behandlung mit einem Antipsychotikum.

Die Behandlung bei N=2 Patienten mit Psychopharmaka ohne Antipsychotika wurde im vorangehenden Abschnitt berichtet. N=9 (3,7%) erhielten keinerlei Psychopharmakon (siehe Abbildung 5).



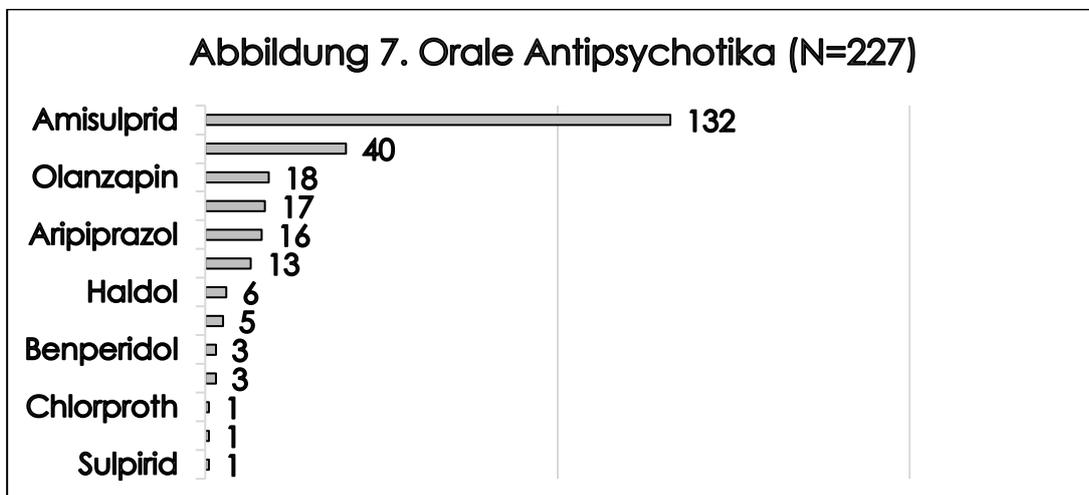
3.4.2 First und Second-Generation Antipsychotika

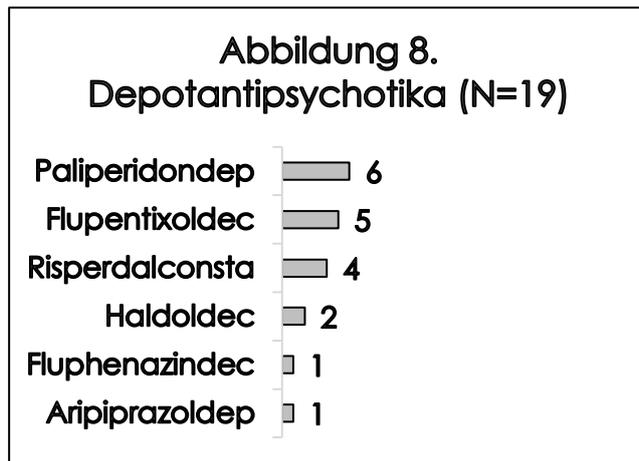
Von N=235 Patienten, die Antipsychotika erhielten, wurden – abzüglich der mit Clozapin behandelten Patienten (N=40/17%) – N=195 (83%) antipsychotisch behandelt. Davon N=14 (6%) ausschließlich mit einem First-Generation Antipsychotikum, N=172 (73,2%) ausschließlich mit einem SGA und N=9 (3,8%) mit einer Kombination aus beiden (siehe Abbildung 6).



3.4.3 Rangfolge der antipsychotischen Substanzen

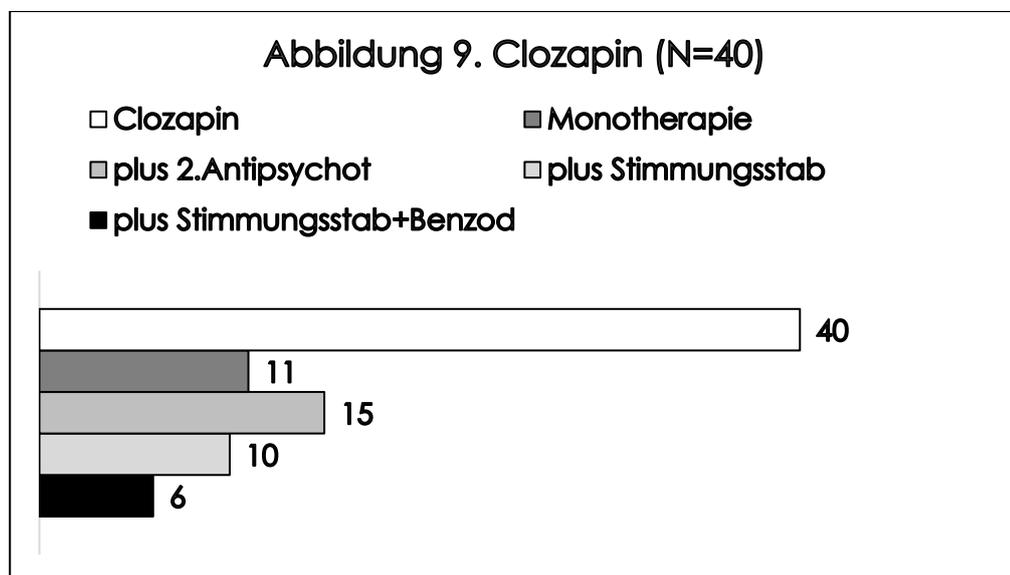
Bei den verwendeten, antipsychotischen Substanzen (bei N=235) überwog bei oraler Applikation (N=227/96,6%) eindeutig Amisulprid bei N=132 (56,2%) (siehe Abbildungen 7 und 8). Die Reihenfolge der Substanzen in oraler Applikation wie als Depot und die Dosierungen im Einzelnen ist ansonsten auch der Tabelle 5a (Seite 35 dieser Arbeit) zu entnehmen.





3.4.4 Clozapin

Clozapin war das am zweithäufigsten verordnete Antipsychotikum bei N=40 (17%) von N=235. Davon bei N=11 (27,5% von N=40) als Monotherapie, bei N=13 (32,5%) mit einem zweiten Antipsychotikum, bei N=10 (25%) augmentiert mit einem Stimmungsstabilisierer und bei N=6 (15%) mit einem Stimmungsstabilisierer und einem Benzodiazepin.



3.4.5 Dosierungen

Oberhalb der in der DGPPN-S3-Leitlinie empfohlenen Höchstdosis (DGPPN 2019a: S.57) lagen insgesamt N=5 (2,1%) von 235 Verordnungen von Antipsychotika:

- N=1 mit Amisulprid 1200 mg/d (empfohlene Höchstdosis: 1000 mg),
- N=4 mit Haloperidol-Dosierungen zwischen 13 und 20 mg/d (empfohlene Höchstdosis: 10 mg).

Benperidol ist in der DGPPN-S3-Dosierungstabelle nicht erwähnt. Behandelt wurden damit N=3 (1,3%) Patienten in einem Dosisbereich zwischen 10 und 20 mg.

Die Fachinformation (Benperidol 2015) empfiehlt für die Erhaltungsmedikation einen Dosisbereich zwischen 1 und 6 mg, nennt aber als maximal mögliche Dosis in der Akutbehandlung 20 mg.

Die oben genannten, die Empfehlungen der Leitlinien überschreitenden Dosierungen von Amisulprid und Haloperidol liegen noch im Bereich bis zur, in der DGPPN-S-3-Tabelle angegebenen zugelassenen Höchstdosis, überschreiten allerdings deren empfohlene Höchstdosis.

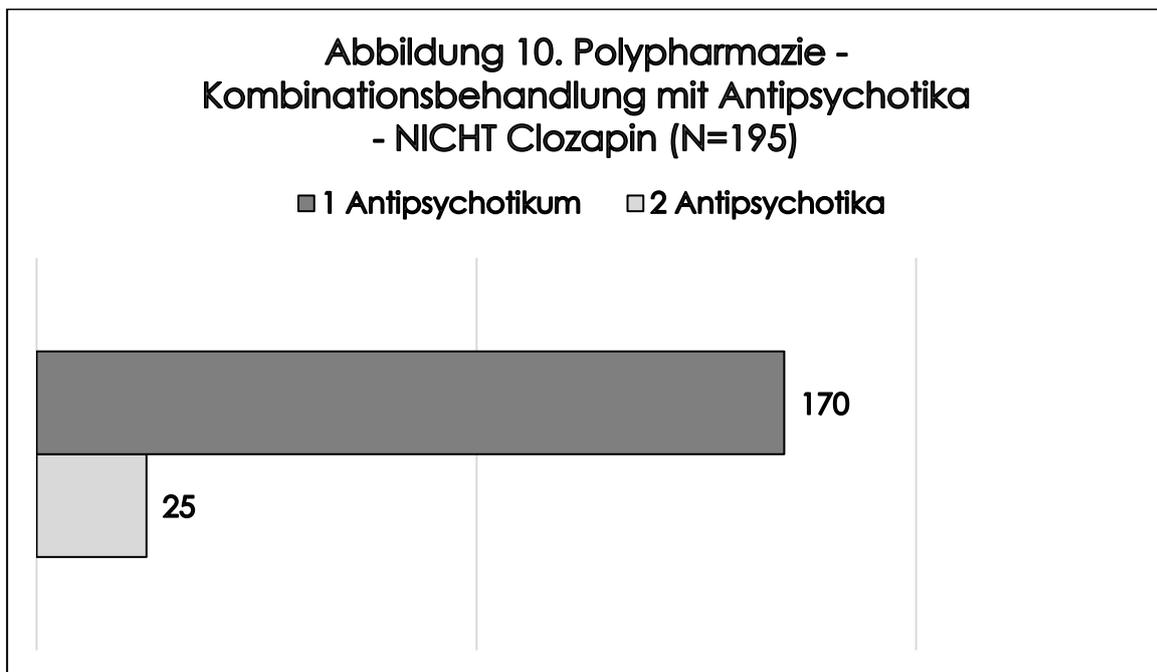
Für die Ermittlung des Unterschieds in der Dosierung bei Erst- und Mehrfacherkrankten bot sich ein Vergleich bei der am häufigsten verwendeten Substanz Amisulprid (N=132) an: Patienten mit Erstaufenthalt (N=31) wurden mit einer im Mittel leicht niedrigeren (481 mg), aber nicht signifikant unterschiedlichen Dosis (523 mg) gegenüber mehrfach aufgenommenen Patienten (N=101) entlassen – siehe Tabelle 11.

Tabelle 11. Amisulprid-Dosis im Vergleich erstaufgenommener und mehrfach aufgenommener Patienten (N=132)

	<u>Erstaufnahmen</u> (N=31)		<u>Mehrfach-</u> <u>aufnahmen</u> (N=101)		T-Test	
	<u>MW</u>	<u>SD</u>	<u>MW</u>	<u>SD</u>	t [df=130]	p
Amisulprid-Dosis in mg	481	142	523	186	-1,152	,252

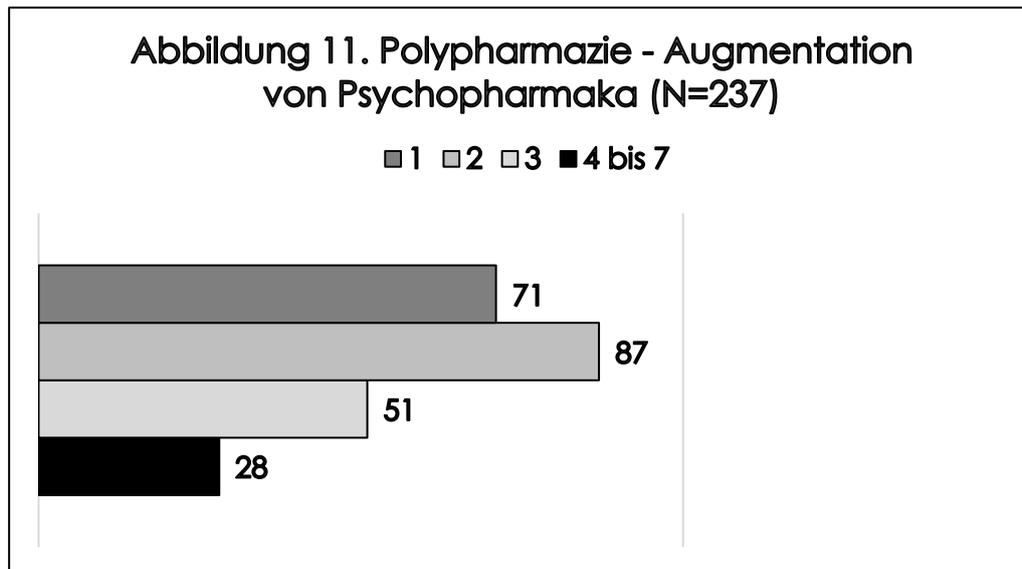
3.4.6 Polypharmazie

Mit einem Antipsychotikum und nicht Clozapin wurden N=170 (72,3%%) der Patienten mit Antipsychotika entlassen. N=25 (10,6%) erhielten in Kombinationsbehandlung zwei Antipsychotika (siehe Abbildung 10).



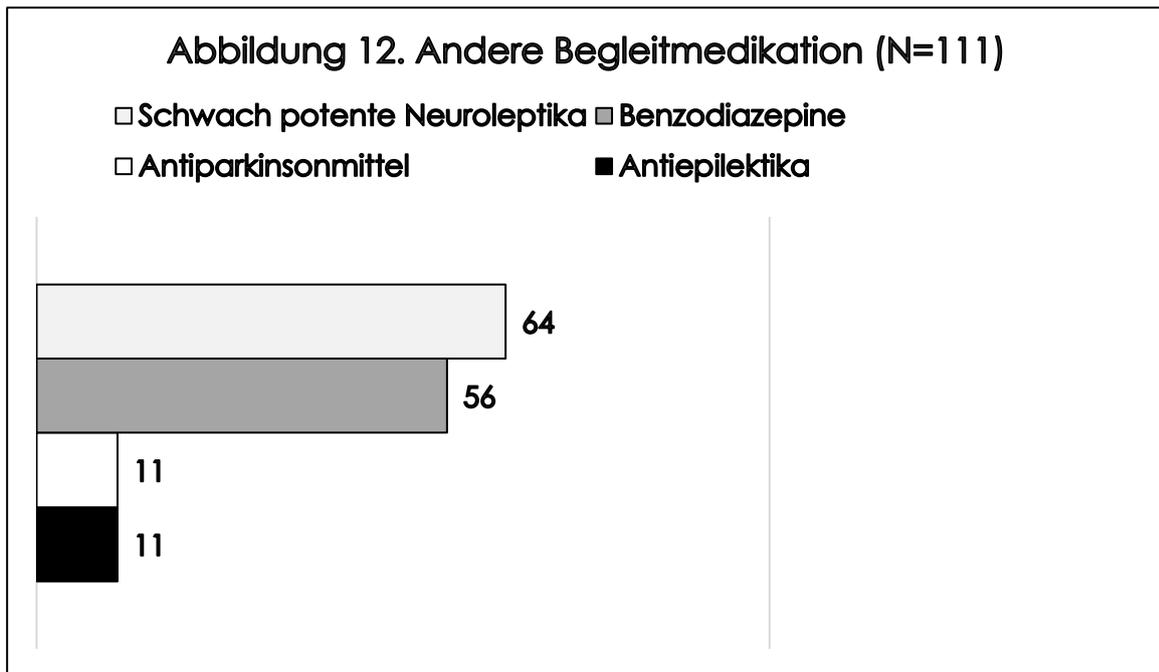
Neben antipsychotischer Polypharmazie (Kombinationsbehandlung) muß auch die augmentative Behandlung mit Psychopharmaka überhaupt (Antipsychotika, Antidepressiva, Antiparkinson-mittel, Benzodiazepine, sog. schwach potente Neuroleptika, Stimmungsstabilisierer) betrachtet werden (siehe Abbildung 11 auf der Folgeseite).

Hier fällt auf, dass 12% der mit Psychopharmaka behandelten Patienten 4 bis 7 Substanzen gleichzeitig erhielten (‘Komplexe Polypharmazie’ oder ‘Exzess-Polypharmazie’ nach Gaudiano et al. 2018) – siehe auch Tabelle 10 (auf Seite 42 dieser Arbeit). Im Mittel erhielten die Patienten 2,20 unterschiedliche Substanzen (SD=1,11).



Psychopharmaka, die neben Antipsychotika, Antidepressiva und Stimmungsstabilisierern (siehe die folgenden Abschnitte) verwendet wurden, waren in der Reihenfolge der Häufigkeit: Lorazepam, Pipamperon, Promethazin, Clonazepam, Pregabalin, Melperon, Parkopan, Biperiden, Diazepam, Levomepromazin, Gabapentin (siehe auch Tabelle 8 / S.40).

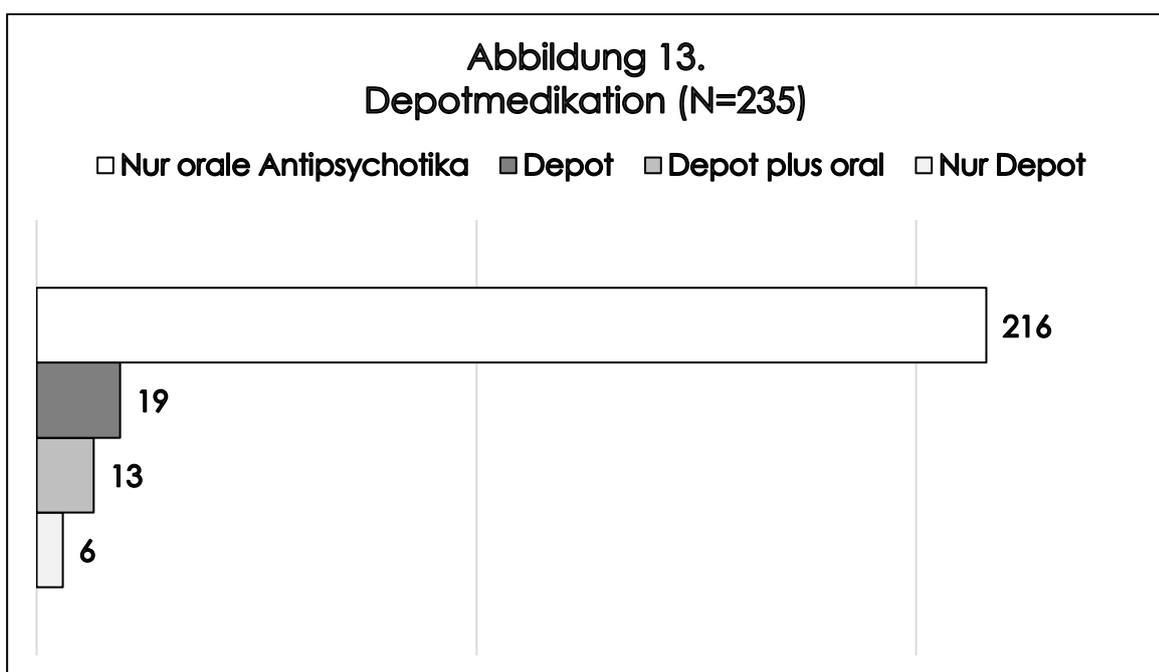
Unter den Wirkstoffgruppen dominierten bei den Patienten mit anderer psychotroper Begleitmedikation (N=111) die schwach potenten Neuroleptika (57,7%), die hier aufgeführt werden, da sie in nicht antipsychotischer sondern sedierender und schlafregulierender Indikation verordnet wurden (siehe Abbildung 12 auf der Folgeseite). An zweiter Stelle stehen die Benzodiazepine (50,5%), gefolgt von Antiepileptika (9,9%) und Antiparkinsonmitteln (9,9%) – siehe auch die Tabellen 8 und 10 / S.40 und 42).



3.4.7 Depotmedikation

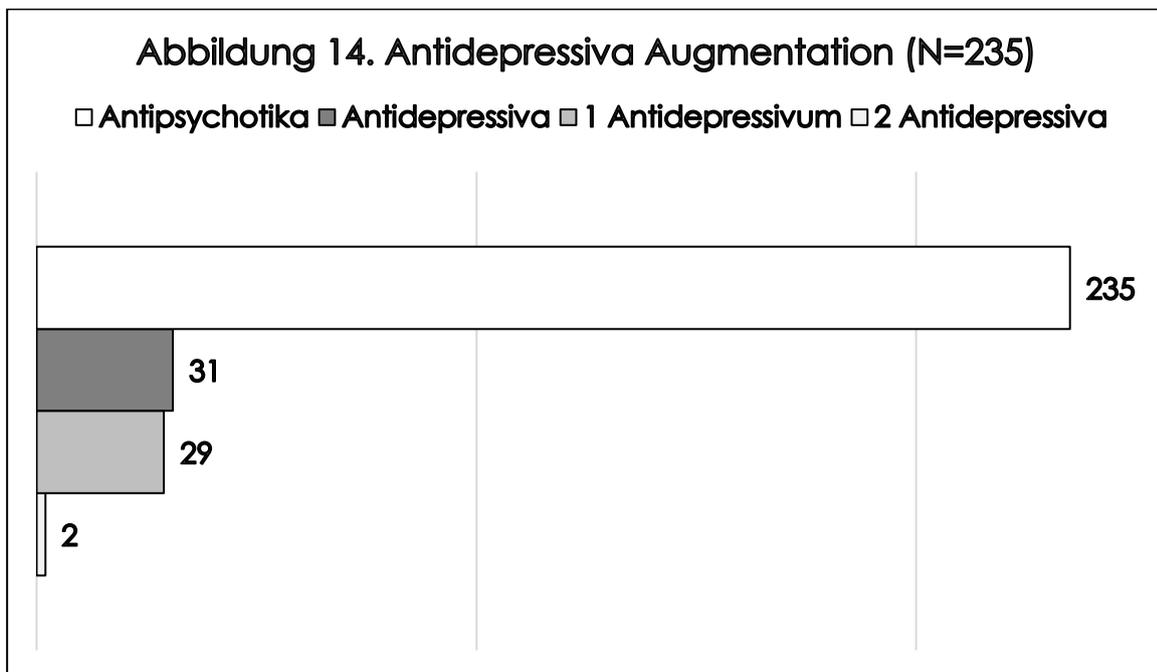
Ausschließlich orale Antipsychotika erhielten N=216 (92%) der antipsychotisch behandelten Patienten. Mit Depotpräparaten wurden N=19 (8%) behandelt.

Ein Kombination aus einem oralen Präparat und einem Depotpräparat erhielten N=13 (5,5%). Ausschließlich ein Depotpräparat als antipsychotische Monotherapie erhielten N=6 (2,6%) – siehe [Abbildung 13](#) und auch die [Tabellen 5a und 5b](#) / Seite 35 – 36.



3.4.8 Augmentation von Antidepressiva

Ein Antidepressivum zusätzlich zur antipsychotischen Behandlung wurde bei N=29 (12,3%) der Patienten verordnet. N=2 (0,9%) erhielten zwei antidepressive Präparate gleichzeitig (s. Abbildung 14).

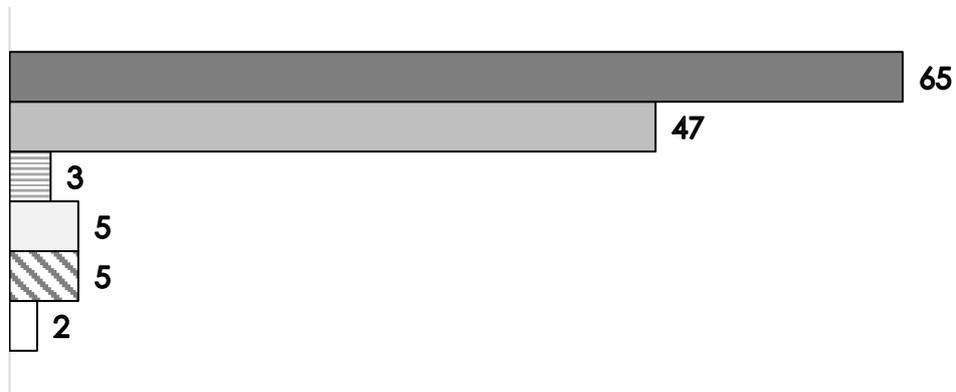


3.4.9 Augmentation von stimmungsstabilisierenden Substanzen

Ein Stimmungsstabilisierer (Carbamazepin, Lamotrigin, Lithium, Valproinsäure) wurde bei N=65 (27,7%) der Patienten mit Antipsychotika zusätzlich verordnet – davon bei N=3 (1,3%) zwei Substanzen gleichzeitig. - Bei N=50 (77%) der Patienten mit einem Stimmungsstabilisierer wurde Valproinsäure verordnet, in drei Fällen in Kombination mit Lithium. - Lithium überhaupt wurde bei N=8 (12,3%) verordnet, Lamotrigin: N=5 (7,7%), Carbamazepin: N=2 (3,1%). Vgl. Abbildung 15 auf der Folgeseite.

Abbildung 15. Stimmungsstabilisierer Augmentation
(N=65)

■ Stimmungsstabilisierer □ Valproinsäure ▨ Valproinsäure+Lithium
□ Lithium □ Lamotrigin □ CBZ



3.5 Übersicht Behandlungsvarianten, Leitlinienempfehlung, Erfüllungsgrad

In der folgenden tabellarischen Zusammenstellung wird der Erfüllungsgrad der Entlassungsmedikation in Bezug auf die Behandlungsvarianten prozentual dargestellt. Dabei wird auch der Bezug der Behandlungsvarianten zu den DGPPN-S3-Leitlinienempfehlungen erwähnt:

<u>Behandlungsvariante</u>	<u>Leitlinienempfehlung (Nr. der Empfehlung/ Empfehlungsgrad)</u>	<u>Entlassungsmedikation in Prozent</u>
Kontinuierliche antipsychotische Medikation	Eine Behandlung mit Antipsychotika soll angeboten werden (23/B - 36/A).	95,5%
SGA (in Monotherapie)	keine Empfehlung: ‚geringe Wirksamkeitsunterschiede einzelner Präparate‘ (34/A)	88%
Amisulprid	keine Empfehlung (s.ob.)	56,2%
Clozapin	Bei gesicherter Behandlungsresistenz sollte eine Behandlung angeboten werden (43/A).	17%
Hochdosierung oberhalb der Empfehlung	Eine Dosisescalation über den Zulassungsbereich sollte nicht erfolgen (45/B).	2,6% ¹

¹ Oberhalb der in den S3-Leitlinien *empfohlenen* Höchstdosis, aber nicht oberhalb der in der Fachinformation *zugelassenen* Höchstdosis.

<u>Behandlungsvariante</u>	<u>Leitlinienempfehlung (Nr. der Empfehlung/ Empfehlungsgrad)</u>	<u>Entlassungsmedikation in Prozent</u>
Antipsychotika- Monotherapie	Soll als Monotherapie angeboten werden (32/A).	83%
Zwei Antipsychotika	Kann angeboten werden, wenn eine Monotherapie mit 3 Antipsychotika, einschließlich Clozapin kein ausreichendes Ansprechen bewirkte (46 – KKP/A).	17% *
Psychopharmaka- Polypharmazie	bei Indikation teilweise indiziert	69,6% *
Depotbehandlung	Sollte in der Rezidivprophylaxe als Behandlungsalternative angeboten werden (38/B).	8,1% *
Antidepressiva	Bei unzureichendem Ansprechen auf antipsychotische Monotherapie und dominanten Negativsymptomen (41/B).	13,2% *
Stimmungsstabilisierer	Eine augmentative Behandlung sollte <u>nicht</u> als Regelbehandlung angeboten werden (47/A).	27,7% **

* Die Prozentzahlen dürfen nicht als Maß der Leitlinien-Erfüllung missverstanden werden. Die Leitlinien enthalten jeweils mehr oder weniger operationalisierte, differentielle Kriterien, nach denen der jeweilige Behandlungsmodus angeboten werden ‚kann‘ oder ‚sollte‘.

** Hinsichtlich der längerfristigen Augmentation von Stimmungsstabilisierern „zur Verbesserung der Allgemeinsymptome, Positivsymptome, Negativsymptome oder Aggressivität“ ist die Leitlinie eindeutig: „sollte nicht als Regelbehandlung angeboten werden“.

3.6 Behandlungsvarianten und Rehospitalisierung

Bei allen Patienten mit einer Entlassungsmedikation mit Antipsychotika und jenen, die diese bei der Wiederaufnahme beibehalten hatten (Stichprobe 2: N=176 – siehe auch Abbildung 4), wurde in Kaplan-Meier-Survival-Analysen ein möglicher Einfluss der Behandlungsempfehlungen der DGPPN-S3-Leitlinie im Zusammenhang der Wiederaufnahmen untersucht.¹

Wie im Abschnitt 2.3 dieser Arbeit erläutert, war es bei den Survivalanalysen je nach Fragestellung nötig, die 'Experimentalgruppe' um die Patienten mit der gleichzeitigen Realisierung anderer Behandlungsempfehlungen zu reduzieren. Dies wird im Folgenden, bei jeder der Behandlungsvarianten berichtet.

Auf den Weiterbehandlungsstatus mit einer bei 90% der Entlassenen angegebenen ambulanten, ärztlichen Weiterbehandlung wurde schon hingewiesen (s. auch Tabelle 4 auf Seite 33 dieser Arbeit).

3.6.1 Kontinuierliche Behandlung mit Antipsychotika

Alle Patienten mit einer Entlassung ohne antipsychotische Medikation (N=11) fanden keinen Einschluss in die Stichprobe 2. Insofern kann der Effekt eines Verzichtes auf eine Antipsychotika-Behandlung unter der Perspektive der Fragestellung 2 nicht untersucht werden.

3.6.2 SGA – in Monotherapie

Ausgeschlossen wurden für diese Analyse wegen der Gefahr einer möglichen Konfundierung der Ergebnisse:

- 1) Patienten bei gleichzeitiger Therapie mit einer Stimmungsstabilisierer,
- 2) Patienten mit zusätzlicher Antidepressiva-Behandlung,
- 3) Patienten mit einer Behandlung mit Clozapin.

¹ Für die Erläuterung der Terminologie der Kaplan-Meier-Survival-Analysen verweisen wir noch einmal auf das Kapitel 2.4 (S.25 f.) der vorliegenden Arbeit. Dort wird z.B. auch der Terminus „zensiert“, der in den Abbildungen 13 – 19 vorkommt, erklärt.

Es verblieben N= 94 Patienten für die Überlebenszeitanalyse.

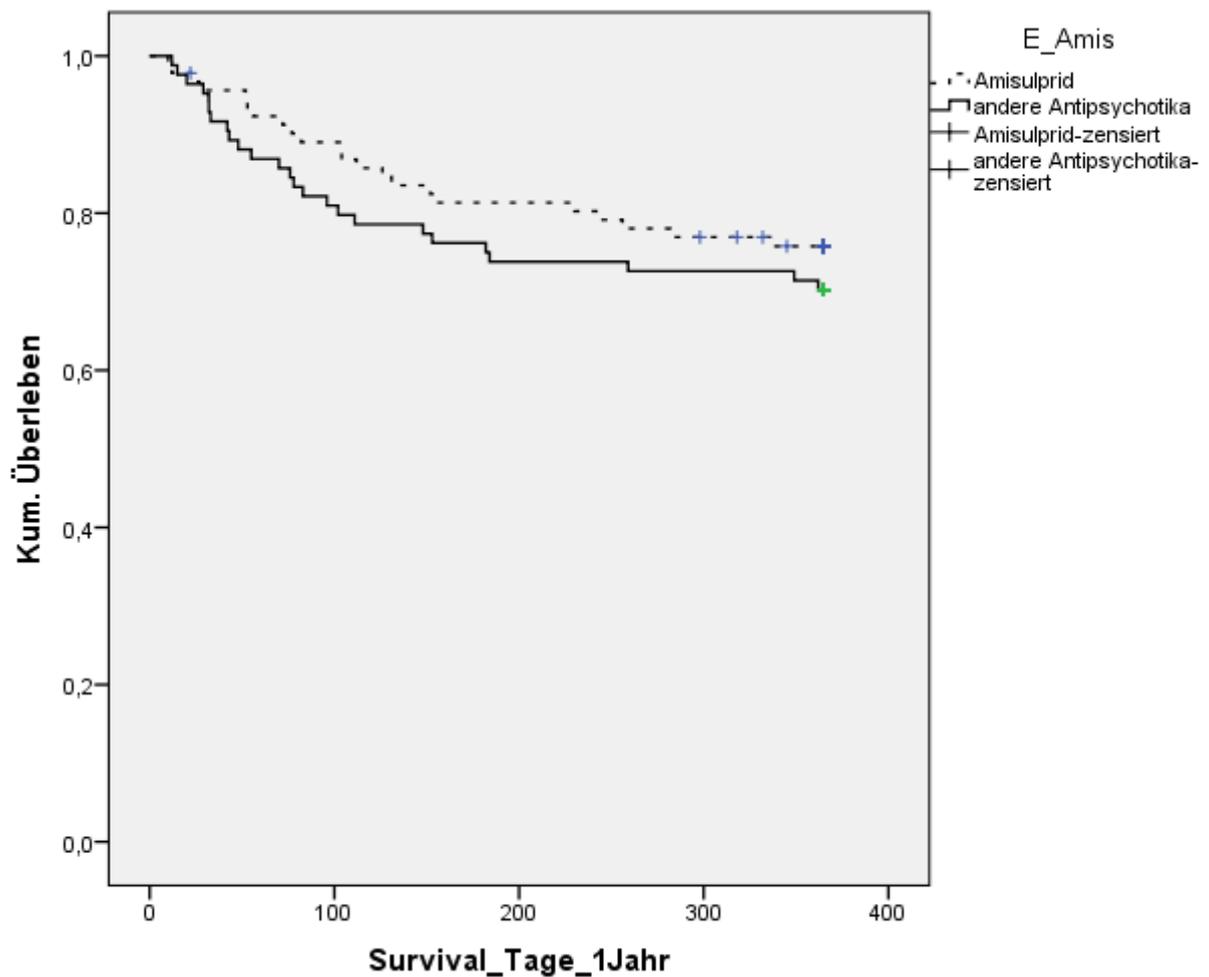
Die Anzahl der jeweils in Monotherapie behandelten Patienten war für einen Vergleich von SGS versus FGA zu gering (SGA: N=77, FGA: N=4).

3.6.3 Unterschiedliche antipsychotische Substanzen: Amisulprid

Da die weitaus größte Gruppe der antipsychotisch behandelten Patienten mit der Substanz Amisulprid behandelt wurde, bot sich für die Überlebenszeitanalysen in Bezug auf die Frage unterschiedlicher Effekte der verschiedenen Antipsychotika ein Vergleich der mit Amisulprid behandelten Patienten (N=92) zu den mit anderen Substanzen behandelten Patienten (N=84) an.

Zwar waren unter der Behandlung mit Amisulprid etwas weniger Wiederaufnahmen zu verzeichnen, eine signifikante Überlegenheit des Präparates ergab sich aber nicht: Siehe Abbildung 16 auf der Folgeseite 56.

Abbildung 16. Amisulprid versus andere Antipsychotika



Fallverarbeitung

	Gesamt- zahl	Wieder- aufnahmen	Mittelwert der geschätzten Überlebenszeit (in Tagen)	Gesamt- Vergleiche (Log-Rank- Test)	
Amisulprid	92	22 (23,9%)	306,5	χ^2	p
Andere Antipsychotika	84	25 (29,8%)	287,5		
Insgesamt	176	47 (26,7%)	297,4		

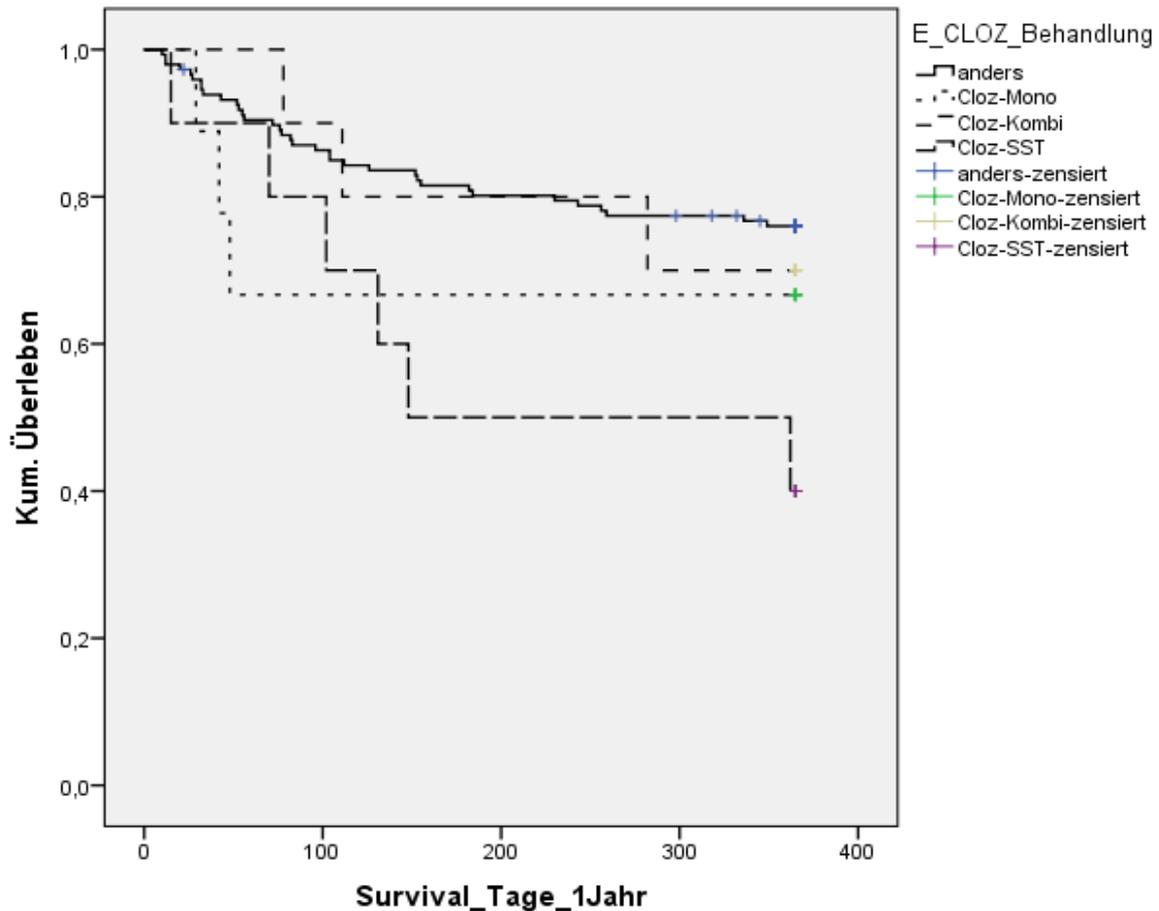
3.6.4 Behandlung mit Clozapin

Da neben den Patienten mit Clozapin in Monotherapie (in der Stichprobe 2: N=9) die Kombination mit einem anderen Antipsychotikum oder die Augmentation einem Stimmungsstabilisierer das vorwiegende Muster der Clozapinbehandlungen bestimmten (vgl. Tabelle 5b und Abbildung 9 / S.36 und 45), wurde diese Differenzierungen in die Analyse mit einbezogen.

Für die Differenzierung der Überlebenszeitanalysen siehe Abbildung 17 auf der Folgeseite 58: Wie dort deutlich wird ist der signifikant negative Effekt für die Clozapinmedikation über alle Faktorstufen des Behandlungsmodus durch die Gruppe der Patienten mit einer Augmentation von Clozapin mit einem Stimmungsstabilisierer bedingt. Die Kombinationsbehandlung mit einem anderen Antipsychotikum und die Clozapin-Monotherapie liegen mit Wiederaufnahmeraten zwischen 30 und 33% vergleichsweise nahe an der der Nicht-Clozapin-Patienten (24%) und nur bei der Augmentation mit Stimmungsstabilisierern ist die Wiederaufnahmerate mit 60% deutlich höher.

Bei Ausschluß der Patienten mit dieser Variante ist der Unterschied zwischen Clozapin und anders behandelten Patienten über die Faktorstufen der Behandlung nicht mehr signifikant.

Abbildung 17. Behandlungen mit Clozapin



Fallverarbeitung

	Gesamt- zahl	Wieder- aufnahmen	Mittelwert der geschätzten Überlebenszeit (in Tagen)	Gesamt- Vergleiche (Log-Rank- Test) Linearer Trend über Faktorstufen
Clozapin-Mono	9	3 (33,3%)	256,6	χ^2 p 5,30 ² ,021
Clozapin-Kombi	10	3 (30%)	302,6	
Clozapin-SST ¹	10	6 (60%)	228,8	
Andere				
Substanzen	147	35 (23,8%)	304,2	
Insgesamt	176	47 (26,7%)	297,4	

¹ Valproinsäure: N=5, Lithium: N=4, Lamotrigin: N=1. Bei Ausschluß dieser Faktorstufe (SST) ist das Ergebnis nicht signifikant: $\chi^2 = 3,345 / p = 0,557$.

² Der Chi-Quadrat-Wert entspricht bei der Transformation in Cohen's d (Cohen 1988) mit dem Psychometrika-Rechner von Lenhard & Lenhard (2016) einem Wert von: $d = 0,3524$ und damit einer „kleinen Effektstärke“.

3.6.5 Dosierung

Da nur eine geringe Anzahl von Patienten (N=8) mit Dosierungen oberhalb des empfohlenen Dosisbereichs entlassen wurde und von dieser Patientengruppe nur N=5 Einschluss in die Stichprobe 2 fanden, wurde auf einen Vergleich der Wiederaufnahmeraten wegen der zu geringen Stichprobengröße unter diesem Aspekt verzichtet.

3.6.6 Polypharmazie

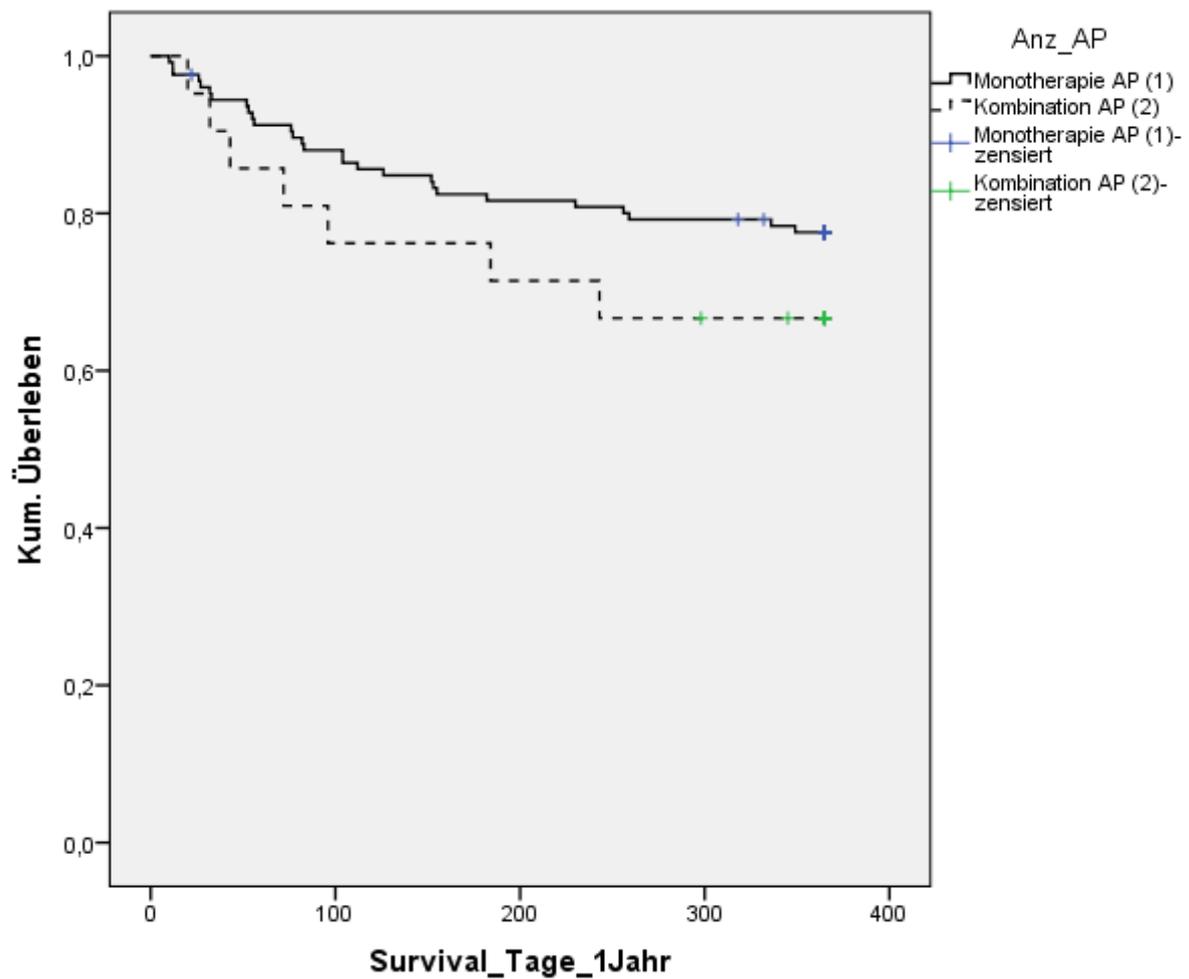
Bei der Betrachtung der Polypharmazie ist zu unterscheiden zwischen Monotherapie versus Kombinationsbehandlung mit Antipsychotika und Monotherapie vs. Polypharmazie als Folge der Augmentation mit Psychopharmaka insgesamt. Bei letzterer ist von besonderem Interesse die sogenannte ‚komplexe Polypharmazie‘ (Gaudio et al. 2018) mit 4 und mehr Präparaten.

3.6.6.1 Antipsychotika-Monotherapie versus Kombinationsbehandlung

Aus der Analyse ausgeschlossen wurden alle Patienten mit einer Clozapin-Behandlung. Es verblieben N=126 Patienten, die mit einem Antipsychotikum, das nicht Clozapin war, behandelt wurden und N=21 mit einer Behandlung mit 2 Antipsychotika.

Statistisch zeigte sich in der Überlebenszeit keine signifikante Überlegenheit der der Behandlung mit zwei Antipsychotika gegenüber einer Monotherapie: Siehe Abbildung 18 auf der Folgeseite 60.

Abbildung 18. Antipsychotika Monotherapie und Kombinationsbehandlung



Fallverarbeitung

	Gesamt- zahl	Wieder- aufnahmen	Mittelwert der geschätzten Überlebenszeit (in Tagen)	Gesamt- Vergleiche (Log-Rank- Test)	
Monotherapie Antipsychotika*	126	28 (22,2%)	308,9		
Zwei Antipsychotika*	21	7 (33,3%)	276,2	χ^2	p
Insgesamt	147	35 (23,%)	304,2	1,354	,245

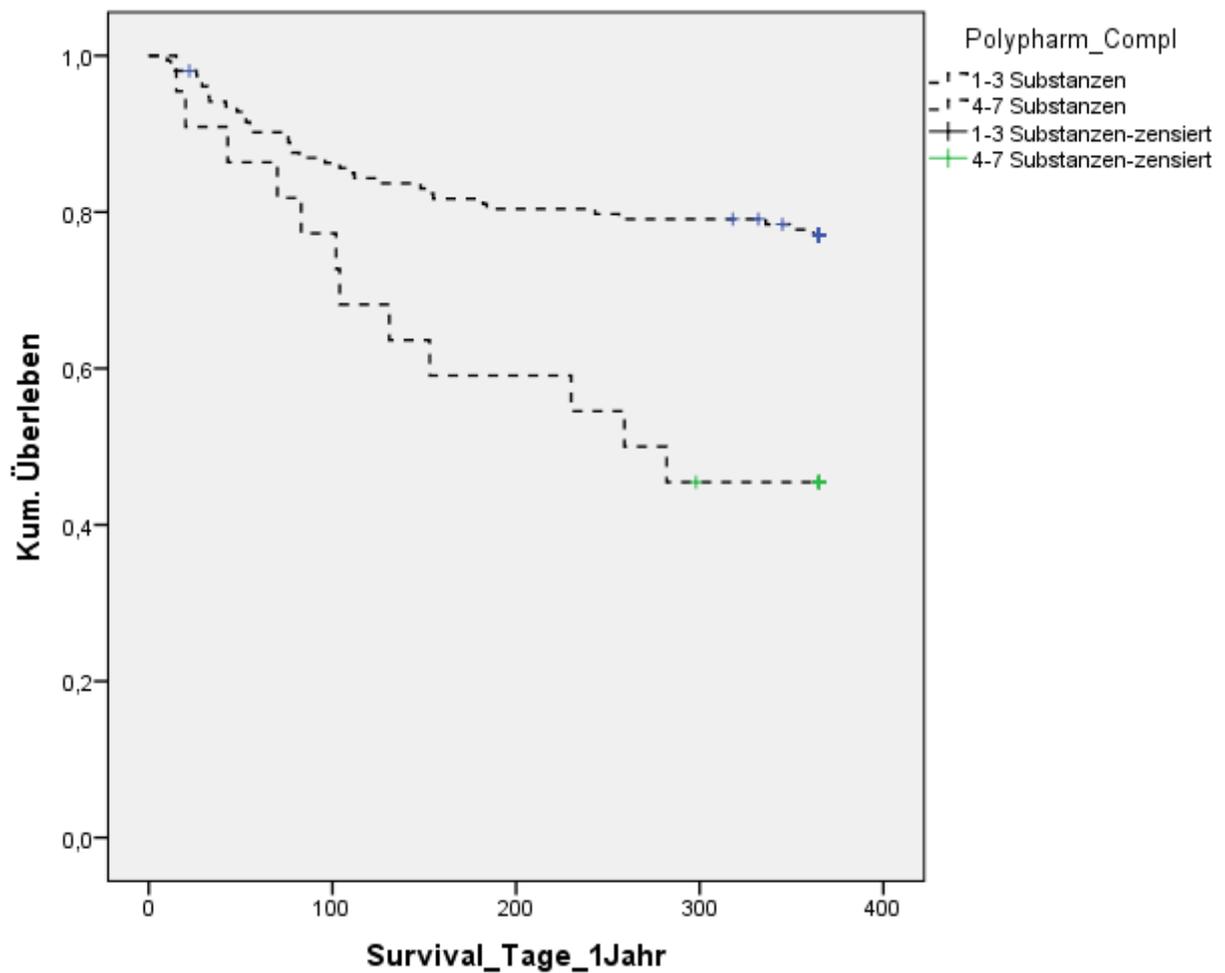
*nicht Clozapin

3.6.6.2 Komplexe Polypharmazie

In Bezug auf die Verabreichung von Psychopharmaka überhaupt (Antipsychotika, Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer, Begleitmedikation) wurden im Mittel 2,2 Pharmaka verordnet. N=22 (12,5%) der Patienten der Stichprobe 2 erhielten eine ‚komplexe Polypharmazie‘ (Gaudio et al. 2018) mit 4 bis 7 Substanzen gleichzeitig. (Vergl. auch Tabelle 10 auf Seite 42 und Abbildungen 14 und 15 / Seiten 50 und 51.)

Hier zeigt sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich der Parameter des ‚Überlebens‘ für die Patienten mit der Verordnung komplexer Polypharmazie - entsprechend einer großen Effektstärke für Cohen's $d > 0,5$ (0,5032): Siehe Abbildung 19 auf der Folgeseite 62.

Abbildung 19. Komplexe Psychopharmazie



Fallverarbeitung

	Gesamt- zahl	Wieder- aufnahmen	Mittelwert der geschätzten Überlebenszeit (in Tagen)	Gesamt- Vergleiche (Log-Rank- Test)
1 – 3 Substanzen	154	35 (22,7%)	306,5	
4 – 7 Substanzen	22	12 (54,6%)	233,7	χ^2 p
Insgesamt	176	47 (26,7%)	297,4	10,479 ₁ ,001

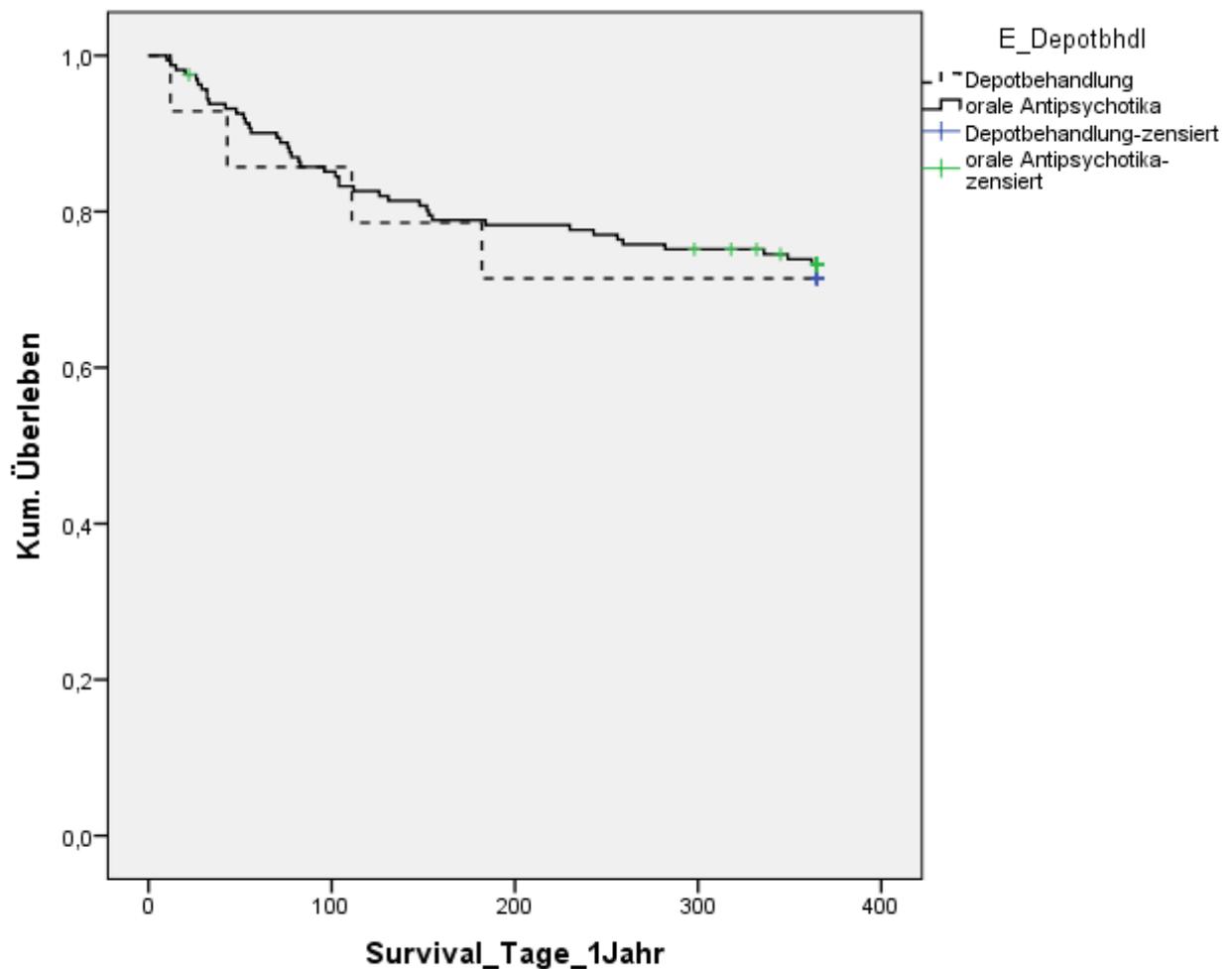
¹ Der Chi-Quadrat-Wert entspricht bei der Transformation in Cohen's d (Cohen 1988) mit dem Psychometrika-Rechner von Lenhard & Lenhard (2016) einem Wert von: $d = 0,5032$ und damit einer „mittleren Effektstärke“.

3.6.7 Depotbehandlung

In der Stichprobe 2 gab es N=14 (8%) Patienten mit Depotbehandlung – davon N=8 mit einem zusätzlichen, oralen Antipsychotikum.

Es findet sich keine Überlegenheit der Depotbehandlung im Hinblick auf die Wiederaufnahmeraten: Siehe Abbildung 20 im Folgenden.

Abbildung 20. Depotbehandlung



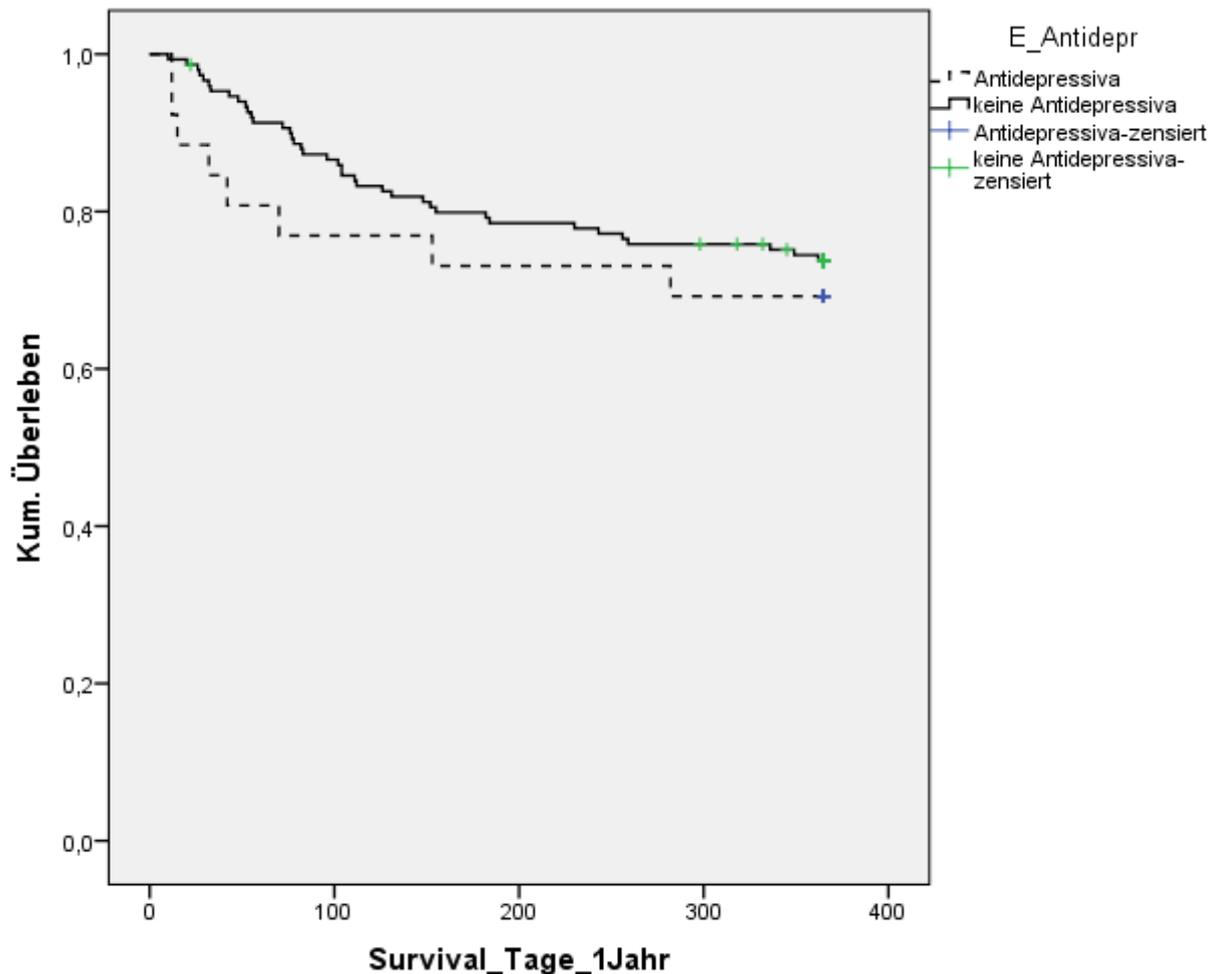
Fallverarbeitung

	Gesamtzahl	Wiederaufnahmen	Mittelwert der geschätzten Überlebenszeit (in Tagen)	Gesamt-Vergleiche (Log-Rank-Test)	
Depotbehandlung	14	4 (28,6%)	285,6	χ^2	p
Orale Behandlung	162	43 (26,5%)	298,4		
Insgesamt	176	47 (26,7%)	297,4		

3.6.8 Augmentation von Antidepressiva

Eine Augmentation mit Antidepressiva fand sich bei N=26 (14,8%) der Patienten der Stichprobe 2. - Auch hier finden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Rehospitalisierung je nach der Behandlung mit und ohne Antidepressiva: S. Abb. 21 im Folgenden.

Abbildung 21. Antidepressiva Augmentation



Fallverarbeitung

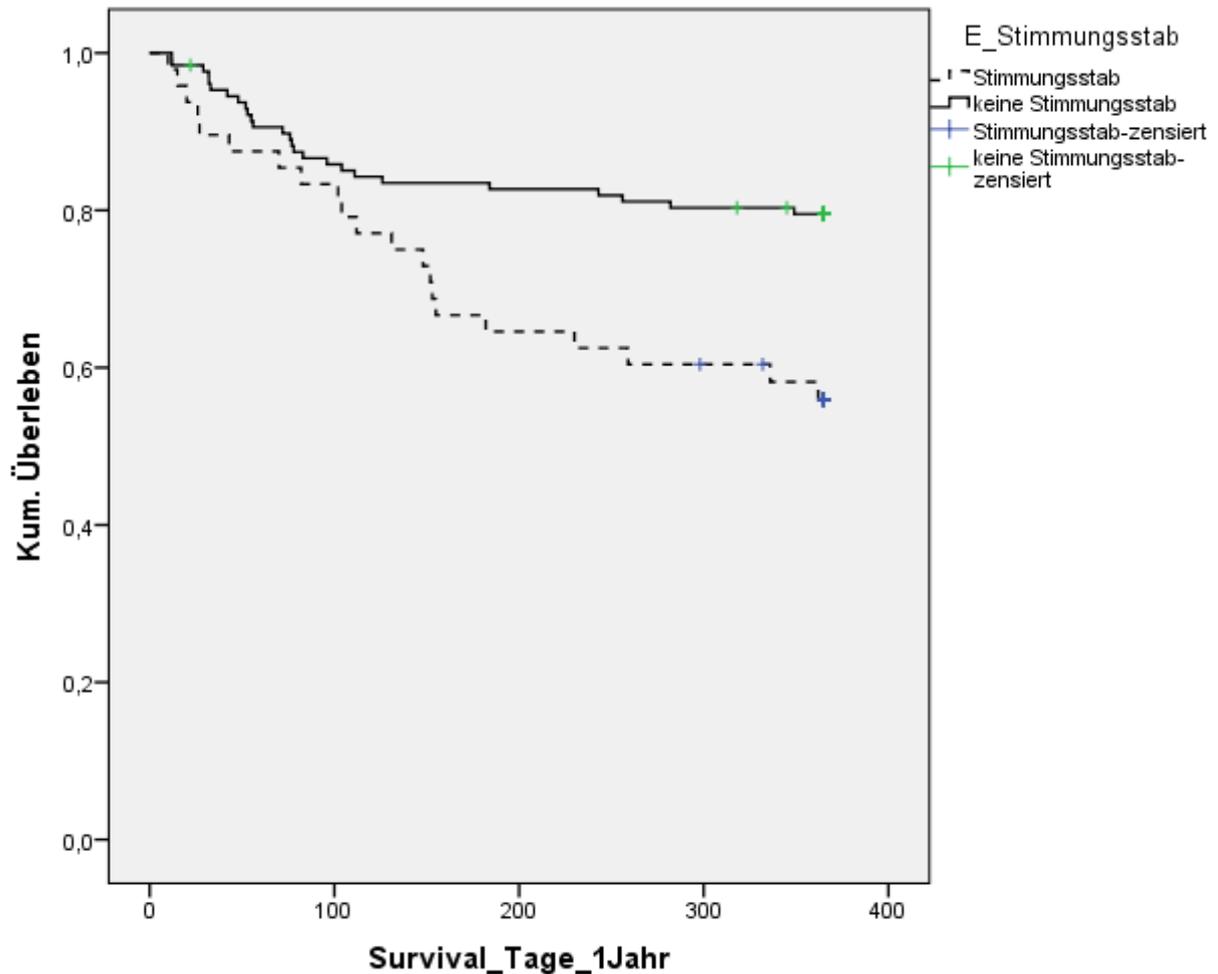
	Gesamtzahl	Wieder- aufnahmen	Mittelwert der geschätzten Überlebenszeit (in Tagen)	Gesamt- Vergleiche (Log-Rank- Test)	
Antidepressiva	26	8 (30,8%)	285,6	χ^2	p
Keine Antidepr.	150	39 (26,0%)	298,4		
Insgesamt	176	47 (26,7%)	297,4	,441	,507

3.6.9 Augmentation von stimmungsstabilisierenden Substanzen

Insgesamt fand bei N=48 (27,3%) der Patienten der Stichprobe 2 eine Augmentation mit einem Stimmungsstabilisierer statt. Dies schließt auch die Patienten mit Clozapin und einem Stimmungsstabilisierer ein.

Die Augmentation mit einem Stimmungsstabilisierer insgesamt korrelierte mit einer mehr als doppelt so hohen Rehospitalisierungsrate und zeigte zu den nicht mit einem Stimmungsstabilisierer behandelten Patienten einen sehr signifikanten Unterschied. Die Effektstärke ist mit $d=0,47$ noch knapp im Bereich eines kleinen Effektes: Siehe Abbildung 22 auf der Folgeseite 66.

Abbildung 22. Augmentation mit Stimmungsstabilisierern



Fallverarbeitung

Augmentation Stimmungs- stabilisierer	Gesamt- zahl	Wieder- aufnahmen	Mittelwert der geschätzten Überlebenszeit (in Tagen)	Gesamt- Vergleiche (Log-Rank- Test)
JA	48	21 (43,8%)	261,9	
NEIN	128	26 (20,3%)	310,7	χ^2 p
Insgesamt	176	35 (26,7%)	297,4	9,361 ¹ ,002

¹ Der Chi-Quadrat-Wert entspricht bei der Transformation in Cohen's d (Cohen 1988) mit dem Psychometrika-Rechner von Lenhard & Lenhard (2016) einem Wert von: $d = 0,474$ und damit einer „kleinen Effektstärke“.

3.7 Übersicht zum Zusammenhang von Behandlungsempfehlungen und Rehospitalisierungsraten

Im Folgenden wird der Bezug der Behandlungsvarianten zu den Rehospitalisierungsraten zusammenfassend in Tabellenform dargestellt. Im Fall eines signifikanten Zusammenhangs wird zusätzlich als Maß der Effektstärke der in Cohen's d transformierte Chi-Quadrat-Wert berichtet (d = klein $\geq 0,20$, mittel $\geq 0,50$, groß $\geq 0,80$):

<u>Behandlungsvariante</u>	<u>Wiederaufnahmerate</u>	<u>Signifikanz</u>	<u>Effektstärke</u>
		<u>p</u>	<u>d</u>
Keine kontinuierliche antipsychotische Medikation	Wegen zu geringer Fallzahl nicht untersucht	-	
SGA vs. FGA	Wegen zu geringer Fallzahl nicht untersucht	-	
Amisulprid	24% (AMS) vs. 30 % (andere AP) ¹	NS	
Clozapin	30% bis 60% (Clozapin) vs. 24 % (andere AP) ² (besonders Kombination mit Stimmungsstabilisierer!)	< .05	0,35
Hochdosierung	wegen zu geringer Fallzahl nicht untersucht	-	
Kombinationsbehandlung (nicht Clozapin)	Kein wesentlicher Unterschied 22% (Monoth.) vs 33% (2 Antipsychotika)	NS	
Komplexe Polypharmazie	55% (4-7 Substanzen) vs. 23% (1-3 Substanzen) ⁴	< .01	0,50
Depotbehandlung	29% (Depot) vs. 27% (nur oral) ⁵	NS	
Antidepressiva	31% (Antidepressiva) vs. 26% (keine AD) ⁶	NS	
Stimmungsstabilisierer	44% (Augmentation SST) vs. 20% (keine SST) ⁷	< .01	0,47

¹ siehe auch Abbildung 16

² siehe auch Abbildung 17: Clozapin-Monotherapie: 33%, Clozapin-Kombinationstherapie: 30%, Clozapin+SST: 60%

⁴ siehe Abbildung 19

⁵ siehe Abbildung 20

⁶ siehe Abbildung 21

⁷ siehe Abbildung 22

4. Diskussion

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, die Adhärenz von neun Leitlinienempfehlungen der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie zur pharmakologischen Behandlung bei einer Kohorte von Patienten, die im Laufe eines Jahres aus einer stationären Einrichtung der Routineversorgung entlassen worden waren, anhand der verordneten Entlassungsmedikation zu ermitteln. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen der Beachtung der Behandlungsempfehlungen der Leitlinie und einer stationären Wiederaufnahme innerhalb eines Jahres untersucht.

Im Ergebnis zeigt sich eine weitgehende Beachtung der Leitlinienempfehlungen. Verstöße dagegen hatten in Bezug auf eine ‚komplexe Polypharmazie‘ mit mehr als vier Psychopharmaka gleichzeitig ein auch sonst in der klinischen Praxis zu beobachtendes Ausmaß. Die Augmentation mit Stimmungsstabilisierern war insbesondere für Clozapin als Antipsychotikum höher als in Vergleichsstudien.

Bei diesen Merkmalen der Psychopharmakabehandlung zeigte sich auch ein signifikant negativer Zusammenhang mit dem Zeitraum bis zur ersten Wiederaufnahme nach der Entlassung.

Bevor wir zur Diskussion unserer Untersuchungsergebnisse im Einzelnen kommen, muss aber das Problem der Übertragbarkeit von Leitlinienempfehlungen in die klinische Routinepraxis diskutiert werden. Die Evidenzbasierung der meisten Leitlinien beruht auf einer Graduierung der Evidenz, an deren Spitze Metaanalysen und randomisierte Kontrollstudien (RCT) stehen. Es stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß die Ergebnisse auf Basis einer solchen Evidenzhierarchie für die klinische Routinepraxis generalisierbar sind?

4.1 Die Evidenzgraduierung von Leitlinien und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse von Metaanalysen und RCTs in die klinische Praxis

Leitlinien wie die in unserer Arbeit benutzte DGPPN-S-3 Leitlinie Schizophrenie beruhen auf einer Bewertung wissenschaftlicher Evidenz, die nach der Güte des Designs der für ihre Empfehlungen zugrunde gelegten Studien graduiert ist.

An der Spitze der Evidenzhierarchie stehen Metaanalysen (in der Regel von RCTs), gefolgt von randomisierten Kontrollstudien. Auf niedrigerem Level stehen Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien (d.h. meist retrospektive Vergleiche nicht-randomisiert verteilter exponierter und nicht exponierter Probanden). Auf der untersten Stufe der Hierarchie findet sich die Meinung von Experten (Expertenkonsens).

Auseinandersetzungen über die Rangfolge der Evidenz von methodisch höherwertigen Studien beschäftigten die evidenzbasierte Medizin seit ihren Anfängen und spielen auch im Kontext der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie eine Rolle (Bandelow et al. 2008; Möller und Maier 2007). Dabei liegt, wie schon in den Anfängen der evidenzbasierten Medizin diskutiert, ein besonderer Akzent auf der Platzierung der Metaanalysen als Gipfel der Evidenzpyramide. Insbesondere der britisch-deutsche Psychologe Eysenck äußerte sich schon früh kritisch dazu (Eysenck 1994): „Meta-analysis may not be the one best method for studying the diversity of fields for which it has been used.“ (S. 789) In der Tradition dieses Einwands verzichteten auch die Guidelines der WORLD FEDERATION OF SOCIETIES OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY (WFSBP) in der Festlegung für die höchste Stufe empirischer Evidenz auf die Ergebnisse von Metaanalysen (Bandelow et al. 2008). Aus unterschiedlichen Evidenzhierarchien folgen aber unterschiedliche Bewertungen der Evidenz von Studien und der daraus folgenden Behandlungsempfehlungen. Darin dürfte ein Teil der Erklärung dafür liegen, dass, obwohl in der Regel jede Leitlinie in ihrer Einleitung betont, dass ihre Empfehlungen auf einem umfassenden und aktuellen Hintergrund empirischer Evidenz beruhen, deren Behandlungsempfehlungen differieren. Hui et al. (2019) konnten in ihrem Review über 24 verschiedene Behandlungsleitlinien und deren Empfehlungen zur Pharmakotherapie der Schizophrenie jedenfalls zeigen, dass erhebliche Unterschieden in den Leitlinien-Empfehlungen („discrepancies between recommendations“ - S. 441) zu verzeichnen sind.

Zwischen der Rangfolge einer Evidenzhierarchie und der Möglichkeit, die auf dieser Basis bewertete Evidenz in die klinische Alltagspraxis zu übertragen, besteht ein enger Zusammenhang. Immer wieder wurde nämlich kritisiert, dass eine Evidenzbasierung auf methodisch hochwertigem Level (Metaanalysen, RCTs) häufig gerade keine Generalisierung der Studienergebnisse in die klinische Routineversorgung erlaube (Hotopf et al. 1999; Slade und Priebe 2001; Rothwell 2005).

Einer der Gründe dafür besteht insbesondere auf psychiatrischem Gebiet darin, dass durch die formalen Voraussetzungen des Einschlusses in ein höherwertiges Studiendesign (i.d.R. in RCTs, die dann bevorzugt zur Grundlage von Metaanalysen werden) eine Selektion der Patienten stattfindet, die in die Untersuchungen eingeschlossen werden können. In Deutschland ist diese Problematik besonders am Beispiel der Patienten mit einer dementiellen Erkrankung diskutiert worden (Jox et al. 2017).

Die Einwilligungsfähigkeit als Voraussetzung für die Teilnahme an einer randomisierten Studie wird in der Literatur bei schizophrenen Patienten bei zwischen 8 und 50% dieser Patientengruppe als beeinträchtigt angenommen, wobei der stationäre Status und psychopathologische Variablen sich negativ auswirken (Jeste et al. 2006). Daneben gibt es abhängig von der Fragestellung andere Merkmale, die wirksam werden können und die die Generalisierbarkeit von Ergebnissen limitieren, auch dann, wenn eine Einwilligungsfähigkeit gegeben ist.

Ein spezifisches Beispiel dafür, welches die Begrenztheit der Fundierung von Leitlinien-Empfehlungen ausschließlich auf der Basis von RCTs gut demonstriert, ist auf Gebiet der Schizophreniebehandlung die Bedeutung der Depotmedikation:

In RCTs, die orale vs. Depotmedikation vergleichen, können nur

- a) (einwilligungsfähige) Patienten Einschluss finden, die
- b) compliant i.S. regelmäßiger Medikamenteneinnahme sind,
- c) und für die vor allen Dingen die randomisierte Zuweisung entweder zu oraler oder Depotmedikation kein Zurückweisungsgrund für ihre Teilnahme ist.

Die erhebliche Anzahl nicht-complianter oder nur teil-complianter Patienten in der klinischen Alltagspraxis der Schizophreniebehandlung, die im Mittel mit 50% angenommen wird (Greene et al. 2018), und die sowohl ein besonderes Problem für die Behandlung wie aber auch eine spezielle Indikation für eine Depotmedikation darstellen, wird damit für die randomisierten Studien ausgeschlossen. Kane et al. (2013) schreiben deshalb, dass diese Fragestellung als gutes Beispiel dafür dienen kann, dass RCTs anderen, methodisch geringerwertigen Designs nicht prinzipiell überlegen sind: „... an

interesting dilemma ... (that) ... perhaps serves as an example of a situation in which the traditional RCT is less likely to provide valid information than other study designs.“(S. S40)

Kishimoto et al. (2018) plädieren deshalb bei dieser Fragestellung aus Gründen einer dadurch besser möglichen Generalisierung in die klinische Praxis dafür, Studiendesigns vom Typus einer sowohl prospektiven wie retrospektiven Fall-Kontroll-Studie (Kohortenstudien und sogenannte Spiegel-Studien) einer randomisierten Kontrollstudie vorzuziehen: „Cohort studies and mirror image studies include patients whose medication choice is determined in realworld clinical settings without study-related alterations in treatment ecology.“ (S. 615)

Am Beispiel der unterschiedlichen Bewertungen des Vorteils einer Depotmedikation gegenüber oraler Medikation konnte jedenfalls gezeigt werden, dass, je nach der Rangfolge des Designs der Studien, der resultierende Vorteil der einen gegenüber der anderen Applikationsform variierte. Je größer die Beschränkung auf die Ergebnisse von RCTs vorhanden war – und damit auch die zu vermutende Entfernung von Patienten der Routineversorgung – je eher ergab sich die Schlußfolgerung eines Vorteils für die orale Medikation (Alphs et al. 2014; Bossie et al. 2015).

Zusammenfassend kann also angenommen werden, dass zwischen dem Anspruch der Leitlinien einer Orientierung an wissenschaftlicher Evidenz und der Ableitung von Behandlungsempfehlungen daraus, verschiedene Prozesse (z.B. unterschiedliche Evidenzhierarchien, aber auch Konsensentscheidungen ohne definitive Evidenzbasierung) wirksam sind, die keine gleichsinnigen und über unterschiedliche Leitlinien konkordanten Ergebnisse zur Folge haben. Vor allem aber scheint die meist zur Grundlage genommene, bestehende Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz mit Metaanalysen und randomisierten Kontrollstudien an deren Gipfel häufig nicht geeignet, die für die klinische Praxis relevanten Empfehlungen zu extrahieren.

4.2 Leitlinienadhärenz

In diesem Abschnitt wird die Leitlinienadhärenz der in unserer Stichprobe ermittelten Entlassungsmedikation diskutiert.

Soweit sinnvoll und möglich werden unsere Ergebnisse mit denen anderer Studien verglichen. Dafür bot sich eine neuere deutsche Studie an (Assion et al. 2019) mit Patienten aus einem, dem unseren vergleichbaren Setting der Routineversorgung. Diese Studie untersucht das medikamentöse Verordnungsverhalten bei bipolaren, schizophrenen bzw. schizoaffektiven Störungen bei insgesamt N=287 Patienten aus 10 Kliniken des Landschaftsverbundes Westfalen Lippe (LWL)-Psychiatrieverbunds.¹

Ebenfalls für Vergleiche herangezogen wurden die Daten der AMSP-Studie von Toto et al. (2019), in der das medikamentöse Verordnungsverhalten bei N=30.908 schizophrenen Patienten (ICD 10: F20.X) in 116 psychiatrischen Kliniken in Deutschland, der Schweiz und Österreich zwischen 2000 und 2015 untersucht wurde.²

Bei ausgewählten Fragestellungen wird ergänzend zu der in DGPPN-S3-Leitlinie berücksichtigten Literatur auch auf die Evidenzlage Bezug genommen und diese diskutiert. In diesem Abschnitt 4.2 geht es dabei vornehmlich um die Diskussion von Studien, die Psychopathologie und Nebenwirkungs- und Adhärenzraten als primäres Outcomekriterien anführten. Studien mit Rehospitalisierung als wesentlichem Outcome-Kriterium werden im darauf folgenden Abschnitt 4.3 diskutiert.

Bei einzelnen Fragestellungen wird auch ergänzend auf zusätzliche Einzelauswertungen aus unserer Arbeit Bezug genommen, die in der bisherigen Ergebnisdarstellung wegen ihrer Spezifik noch nicht enthalten waren und die sich aus der Diskussion ergaben.

4.2.1 Kontinuierliche antipsychotische Medikation

Mit der Ausnahme von N=11 Patienten (4,5% der Stichprobe) wurde die überwiegende Mehrzahl der Patienten (95,5%) entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie mit

¹ Leider werden in dieser Studie die Ergebnisse nicht immer nach einer Differenzierung der Diagnosegruppen F2X, F25, F31 berichtet.

² In dieser Studie sind somit keine Patienten der Diagnosegruppe F25 enthalten.

antipsychotischer Medikation entlassen.

N=8 Patienten verweigerten nach Auskunft der Entlassbriefe die Einnahme von Antipsychotika. N=7 aus Gründen der Krankheitsuneinsichtigkeit, N=1 wegen gleichzeitiger Behandlung mit Tamoxifen. Bei N=2 lagen offenbar organisatorische Gründe für die Nicht-Verordnung von Antipsychotika zum Entlassungszeitpunkt vor (Verlegung in die zuständige Klinik nach Eintages-Aufenthalt, kurzfristiges Absetzen von Amisulprid nach Nebenwirkungen und noch nicht erfolgte Wiederansetzung eines anderen Antipsychotikums).

So blieb nur eine sehr geringe Anzahl von N=3 (1,2%) Patienten übrig, bei denen eine Nicht-Beachtung der Empfehlung kontinuierlicher antipsychotischer Behandlung festgestellt werden kann: N=1 ohne Psychopharmaka-Medikation bei einer im Entlassbrief als ‚im Vordergrund stehend‘ beschriebenen Suchtproblematik, N=1 mit ausschließlich schlafregulierender Medikation mit Pipamperon und N=1 mit ausschließlicher Clonazepam-Medikation. Wünschenswert wäre hier die explizite Diskussion des Verzichts auf kontinuierliche antipsychotische Medikation im Entlassbrief gewesen, ggf. hätte eine Re-Evaluation der Diagnosestellung stattfinden können.

Insgesamt kann aber eine fast vollständige Erfüllung des Kriteriums kontinuierlicher antipsychotischer Medikation festgestellt werden, die sogar geringfügig über Rate von 94,8% antipsychotisch behandelter Patienten in der AMSP-Studie (Toto et al. 2019) liegt.

4.2.2 First und Second-Generation Antipsychotika

Die DGPPN-S3-Leitlinie sieht keine prinzipielle Priorisierung einer Substanzgruppe vor. Dies gilt auch für die Erwähnung und Rangfolge einzelner antipsychotischer Medikamente (zu letzterem Thema im folgenden Abschnitt).

Gegenüber der Bewertung einer Gleichwertigkeit von SGAs und FGAs in der DGPPN-S3-Leitlinie stehen Befunde aus Metaanalysen und kontrollierten Studien, in denen eine Überlegenheit der SGA gegenüber den Substanzen der ‚ersten Generation‘ festgehalten werden: In zwei, im Jahre 2013 erschienen Metaanalysen (Kishimoto et al. 2013, Zhang et al. 2013) wird eine, zwar nicht erhebliche, dennoch aber relevante Überlegenheit der SGA postuliert. In einer kontrollierten Vergleichsstudie aus Deutschland schneiden SGA gegenüber FGA besser in Bezug auf die von den Patienten selbst bewertete Lebensqualität ab (Gründer et al. 2016).

In einer neueren Metaanalyse von Kishimoto et al. (2019) zu dieser Fragestellung wird differenziert zwischen der Überlegenheit der SGA als Gruppe und der einzelner Substanzen aus dieser Gruppe: „In summary, different long-term SGA efficacy and tolerability patterns emerged.“ (S. 208) Damit bestätigt sich der schon ältere Befund von Leucht et al. (2009): „Second-generation antipsychotic drugs differ in many properties and are not a homogeneous class.“ (S. 31) Wenn also auch einzelne SGA-Substanzen in Head-to-Head-Vergleichen sehr gut oder besser als andere abschneiden, so behält dies für die Substanzgruppe als ganze keine Geltung.

Wenn die Leitlinie die Behandlung mit SGAs auch nicht priorisiert, so ist es in der von uns untersuchten Stichprobe dennoch so, dass der Anteil der antipsychotisch behandelten Patienten, die mit SGA behandelt wurden, mit 77% hoch ist (FGA=9,8%). Mit Clozapin behandelt wurden Patienten mit einem Anteil von 17%.)

Die Werte, die bei Assion et al. (2019) angegeben werden, sind nicht unmittelbar vergleichbar, da nicht nach Diagnosen differenziert wird – also auch bipolare Störungen eingeschlossen werden.

In der großen AMSP-Studie (Toto et al. 2019) werden für die Diagnosegruppe F20.X folgende Zahlen genannt: SGA=79,5%, FGA=32,2%.

Bei etwa gleichem Anteil der mit SGA behandelten Patienten fällt demnach ein geringerer Anteil mit FGA in unserer Stichprobe auf.

4.2.3 Rangfolge antipsychotischer Substanzen

Weder die DGPPN-S3-Leitlinie noch die englische NICE-Guideline (NICE 2014) unterscheiden in der Wirksamkeit einzelner Substanzen.

Eine je nach Zielsyndromatik differentielle Rangfolge in der Bewertung der Wirksamkeit der Antipsychotika war hingegen schon in der auf diesem Gebiet klassischen Metaanalyse von Leucht et al. (2013) zu finden. Darin schnitten, abgesehen von der Ausnahmerolle von Clozapin (dazu im folgenden Abschnitt), die SGA Amisulprid, Olanzapin und Risperidon unter den übrigen Antipsychotika (sowohl FGA wie SGA) am besten ab.

Auch die vorerst letzte Übersichtsarbeit auf diesem Gebiet (Huhn et al. 2019) bestätigte die Befunde der erstgenannten Arbeit. Die Autoren relativieren das Ergebnis insofern, als

darauf hingewiesen wird, dass es sich nur um graduelle und nicht diskrete Unterschiede handle (Huhn et al. 2019: S. 939).

In unserer Stichprobe fällt der hervorragende Stellenwert von Amisulprid mit einer Verordnung bei über der Hälfte der Patienten (56,2%) mit oralen Antipsychotika auf. Diese Substanz, wie die in der Rangfolge in der Häufigkeit der Verordnung sich anschließenden Substanzen Clozapin, Olanzapin und Risperidon, liegen auch in den genannten großen Metanalysen zur Effektivität der Antipsychotika (Huhn et al. 2019, Kishimoto et al. 2019, Leucht et al. 2013;) auf den vorderen Rängen. Zuletzt wurde das Ergebnis der Überlegenheit von Amisulprid in einer österreichisch-norwegischen Studie repliziert (Johnson et al. 2020).

Der Vergleich zur Referenzstudie von Assion et al. (2019) zeigt Unterschiede zu unserer Stichprobe auch vor allem in den vorderen Rängen von Amisulprid und Clozapin in unserer Stichprobe.

Die Rangfolge der fünf meistverschriebensten Antipsychotika lautet für unsere Studie: Amisulprid (56,2%), Clozapin (17%), Olanzapin (7,7%), Risperidon (7,2%), Aripiprazol (6,8%).

In der AMSP-Studie (Toto et al. 2019) lautet die Rangfolge: Clozapin (21,3%), Olanzapin (20,7%), Risperidon (17,7%), Quetiapin (14,6%), Haloperidol (13,6%).

Amisulprid folgt hier mit 9,4% erst an sechster Stelle, während diese Substanz die Verteilung in unserer Stichprobe bei weitem dominiert.

4.2.4 Behandlung mit Clozapin

Clozapin ist mit einer Verordnung bei N=40 (17%) Patienten das am zweithäufigsten verordneten Antipsychotikum in unserer Stichprobe. Dabei handelt es sich aber nur etwa in einem Viertel der Clozapin-Verordnungen (N=11) um eine Monotherapie. Mehr als ein Drittel der Clozapin-Verordnungen (N=15) werden mit einem zweiten Antipsychotikum kombiniert. Bei N=16 handelte es sich um Augmentationsbehandlungen mit einem Stimmungsstabilisierer und bei N=6 wurde mit einem Stimmungsstabilisierer und einem Benzodiazepin augmentiert. Clozapin wird also bei 55% der mit dieser Substanz behandelten Patienten mit einem Stimmungsstabilisierer augmentiert.

In der überwiegenden Mehrzahl von Studien, die die differentielle Wirksamkeit verschiedener Substanzen verglichen – so auch in den beiden im vorigen Abschnitt genannten (Leucht et al. 2013; Huhn et al. 2019) – wird die überlegene Wirksamkeit von Clozapin berichtet. Eine relative Ausnahme im Bezug darauf bildet die Studie von Samara et al. (2016), in der eine Überlegenheit von Clozapin gegenüber Olanzapin und Risperdal bei Therapieresistenz nicht bestätigt werden konnte. Daneben wird auch die Unterlegenheit von Clozapin in Einzelvergleichen zu SGAs berichtet (Kishimoto et al. 2019).

Ein Cochrane-Review bezweifelt den Effekt von Clozapin-Kombinationsbehandlungen mit einem zweiten Antipsychotikum und die Güte der Studien zu diesem Thema (Barber et al. 2017). Dieser Befund wurde auch in den Reviews und Metaanalysen von Galling et al. (2017) und von Wagner et al. (2019) bestätigt. Erwähnt werden soll hier allerdings auch schon, dass eine neuere finnische Kohortenstudie mit dem Einschluss von fast 70.000 Patienten (Tiihonen et al. 2019) neben Clozapin in Monotherapie als Substanz mit dem besten Outcome mit einer darüber hinausgehenden Effekt eine Kombinationsbehandlung von Clozapin mit Aripiprazol als Behandlung mit dem niedrigsten Rehospitalisierungsrisiko feststellte.

Diese Kombination von Clozapin und Aripiprazol kam allerdings unter den Clozapin-Kombinationsbehandlungen in unserer Stichprobe nur einmal vor.

Die anderen Kombinationspartner von Clozapin waren: jeweils N=4: Amisulprid und Paliperidon; N=2: Flupentixol; jeweils N=1: Haloperidol und Risperidon.

Zwar gibt es eine neuere Studie von Bique et al. (2020) zu den positiven Effekten einer Kombination von Clozapin und Paliperidon. Der geringe methodische Rang (retrospektive, offene One-Group-Study geringer Stichprobengröße) dieser Studie entspricht allerdings den Mängeln anderen bei Barber et al. (2017) und bei Wagner et al. (2019) kritisch bewerteten Clozapin-Kombinationsstudien.

Die Augmentation von Clozapin mit einem Stimmungsstabilisierer wird in einer Metaanalyse chinesischer Autoren positiv gesehen (Zhen et al. 2017). Sie wird in Bezug auf Valproinsäure als ‚wirksam und sicher‘ bezeichnet. Demgegenüber steht die Schlußfolgerung von Wagner et al. (2019) in ihrem Review zu Augmentationen und Kombinationen bei Clozapin. Hier wird die Augmentation von Valproinsäure bei Clozapin-

Behandlung zwar als ‚viel versprechend‘ bezeichnet, aber die Qualität der Studien dazu (insbesondere auch der chinesischen) wird als niedrig eingestuft (Wagner et al. 2019: S.432). Außerdem wird auf die Addition von Nebenwirkungsrisiken in dieser Kombination hingewiesen (siehe auch Wang et al. 2016).

Die DGPPN-S3-Leitlinie äußert sich nicht explizit zu Clozapin-Augmentationsbehandlungen mit der Augmentation von Valproinsäure. Sie verweist bei diesem Thema auf den nicht nachgewiesenen Effekt von Augmentationsbehandlungen mit Stimmungsstabilisierern bei schizophrenen Patienten: „Bei medikamentöser Behandlungsresistenz soll eine augmentative Behandlung mit Carbamazepin, Lithium, Lamotrigin oder Valproat zur Verbesserung der Allgemeinsymptome, Positivsymptome, Negativsymptome oder Aggressivität nicht als Regelbehandlung angeboten werden.“ (DGPPN 2019a: S.91)

Auch die Augmentation von Benzodiazepinen bei Clozapinbehandlung wird in der DGPPN-S3-Leitlinie nicht als Option erwähnt. Rupprecht et al. (2004) sehen darin zwar „keine absolute Kontraindikation ... (Diese Augmentation) ... sollte jedoch sorgfältig abgewogen werden“ – (S.859) und sei nur in der Behandlung katatoner Symptomatik wirklich zu rechtfertigen (siehe auch: England et al. 2011).

Die gleichzeitige Augmentation von Valproinsäure und einem Benzodiazepin kam in unserer Stichprobe bei N=6 Patienten vor: Lorazepam: N=4, Clonazepam: N=2. – Eine Katatonie (F20.2) als ein diesen Behandlungsmodus rechtfertigendes Merkmal wurde aber nur bei N=2 der 6 Patienten mit einer Kombination von Clozapin mit einem Stimmungsstabilisierer und einem Benzodiazepin diagnostiziert. Die anderen Diagnosen bei denen diese Kombination vorkam, waren: F20.0 (N=2) und F25 (N=2).

Für die Behandlung mit Clozapin in unserer Stichprobe sind demnach eine hohe Rate einer nicht empfohlenen Augmentation eines Stimmungsstabilisierers (bei 55%), sowie eine ebenfalls nicht empfohlene Kombination mit einem Benzodiazepin (11%) charakteristisch. Die überschreitet die in der AMSP-Studie (Toto et al. 2019) angegebene Rate von 23,2% deutlich. Dabei war Clozapin auch dort die am häufigsten augmentierte Substanz. Toto et al. stellen dazu fest: „Clozapin evolved into the antipsychotic substance with the highest rate of co-prescription with antidepressants and anticonvulsants in 2015“

(2019: S.566) Dies entspricht in Bezug auf den Stellenwert der Stimmungsstabilisierer auch unserem Befund.

Höher noch als mit Stimmungsstabilisierern war in der AMSP-Studie mit 34,5% eine Komedikation mit Tranquilizern bei Clozapin. Dazu kommentieren die Autoren i.S. des oben schon diskutierten kritischen Vorbehalts: „This finding is critical due to the additive sedative effects of clozapine and tranquilizers and the resulting high medical burden of chronically ill patients.“ (2019: S.566)

4.2.5 Dosierungen

Die Orientierung der DGPPN-S3-Leitlinie am Konzept der ‚minimum effective dose‘ ist inzwischen allgemein verbreitet (Leucht et al. 2014) und die in den 1990-iger Jahren noch gängige Hochdosisbehandlung findet allgemein keine Unterstützung mehr (Dold et al. 2015). Empfohlen wird sie nur noch nach sorgfältiger Abwägung als Alternative zu Polypharmazie für eine kleine Gruppe von Non-Respondern (Moore et al. 2017).

In einen Hochdosisbereich fielen in unserer Stichprobe N=8 (2,6%) von 235 Verordnungen von Antipsychotika. Diese betrafen hauptsächlich die Hochdosierungen mit den FGAs Benperidol (N=3) und Haloperidol (N=4) – Amisulprid war einmal mit einer Dosis von 1200 mg vertreten. Diese Dosierungen lagen oberhalb der ‚empfohlenen Höchstdosis‘ der DGPPN-S3-Leitlinie, bewegten sich aber noch innerhalb des in der Fachinformationen zugelassenen Dosisbereichs – dort allerdings bei Benperidol beschränkt auf ‚Akutbehandlungen‘ (Benperidol 2015).

Alle Patienten mit diesen Dosierungen waren älter als 50 Jahre (Spannweite: 53 bis 75 Jahre). Die Hälfte hatte eine Zweitdiagnose einer Intelligenzminderung. Darauf kann die, die Hypothese einer fortschreitenden Dosisescalation vermutlich begünstigende Kombination von psychotischer Gestörtheit und Verhaltensstörungen, bei dieser Patientengruppe gegründet werden.

Eine Reduktion solcher Hoch-Dosierungen stellt Behandler zudem alltagspraktisch vor große Probleme, weil bei Reduktionsversuchen auf möglicherweise weiter oder konsekutiv auftretende und fluktuierende Verhaltensstörungen hin erfahrungsgemäß der Druck im Behandlungssetting groß ist, zur vorherigen Medikation zurückzukehren.

Alle Patienten mit Hochdosierungen waren in stationären Langzeiteinrichtung aufhältlich. Eine langfristige Unterbringung in stationären Pflegeeinrichtungen kann demnach auch zusätzlich als Risikofaktor für Hochdosis-Medikationen vermutet werden und einer der Gründe dafür mag auch in dem dort entwickelten Hospitalismus und in anderen nicht optimalen Abläufen, die ihrerseits Verhaltensstörungen provozieren, liegen.

Ein verstärktes Wiederauftreten von psychotischen Symptomen nach Reduktion hoher Antipsychotikadosierungen kann zusätzlich auch durch eine ‚Antipsychotika-Supersensitivity‘ (Chouinard et al. 2017) nach jahrelanger Hochdosistherapie bedingt sein, die Absetzversuche erheblich erschwert oder verunmöglicht.

In jedem Fall ist die Veränderung einer bestehenden Hochdosierung (bei häufig auch gleichzeitiger Polypharmazie) in einer langfristigen und nicht allein in einem intermittierenden stationären Aufenthalt zu bewältigenden Strategie zu suchen.

Die in den Leitlinien empfohlene niedrigere Dosierung bei Erstaufgenommenen (bzw. Ersterkrankten) konnten wir in unseren Daten nicht feststellen. Bei den mit Amisulprid behandelten Patienten (N=132) war die Dosis bei Erstaufgenommenen zwar etwas niedriger. Der Unterschied zu den Mehrfachaufnahmen erreichte aber keine statistische Signifikanz (siehe auch Tabelle 11/ Seite 46 dieser Arbeit).

4.2.6 Polypharmazie

In der Diskussion der Polypharmazie-Problematik ist zu unterscheiden zwischen

- Polypharmazie in der Antipsychotikabehandlung – d.h. die Behandlung mit mehr als einem Antipsychotikum. Diese wird in den DGPPN-S3-Leitlinien mit dem Terminus Kombinationsbehandlung (mit mehr als einem Antipsychotikum) bezeichnet.
- Polypharmazie in der Behandlung mit Psychopharmaka insgesamt. Diese wird üblicherweise unter dem Terminus Augmentation einer primären Antipsychotikabehandlung mit anderen Psychopharmaka behandelt. Dazu zählen ‚niederpotente Neuroleptika‘, die in nicht-antipsychotischer Indikation verordnet

werden. Daneben kommen vor: Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer, Antiepileptika, Benzodiazepine und Anticholinergika in der Behandlung von extrapyramidalen Nebenwirkungen der antipsychotischen Medikation.

Diese Unterscheidung wird in der sonstigen Literatur nicht immer konsequent oder gar nicht durchgehalten. Lin (2020), der für eine routinemäßige Anwendung von Polypharmazie in gewissem Rahmen plädiert, formuliert dafür repräsentativ – Kombinations- und Augmentationsbehandlung vermischend: „In the treatment of schizophrenia, polypharmacy usually refers to the simultaneous use of 2 or more antipsychotic medications or combined (adjunct) medications such as mood stabilizers, antidepressants, anxiolytics, or hypnotics in addition to single or multiple antipsychotics.“ (S.164)

4.2.6.1 Polypharmazie: Antipsychotika-Kombinationsbehandlung

Bei der Betrachtung der Polypharmazie mit zwei Antipsychotika wiederum ist zu unterscheiden zwischen der Behandlung mit mehreren Antipsychotika ohne den Einschluß von Clozapin, die die DGPPM-S3-Leitlinie nach einem erfolglosen Behandlungsversuch mit Clozapin toleriert (s.S.12 f.) und der bei einer Clozapin-Behandlung vorkommenden antipsychotischen Polypharmazie i.S. einer Kombination mit anderen Antipsychotika. – Letztere wurde schon auf den vorangegangenen Seiten im Abschnitt über Clozapin diskutiert.

Ohne den Einschluß von mit Clozapin behandelten Patienten (N=40/17%) verblieben in unserer Stichprobe N=170/72% Patienten mit einem Antipsychotikum und N=25/11% Patienten mit einer Kombination von zwei Antipsychotika (nicht Clozapin). Würde man die antipsychotischen Kombinationsbehandlungen mit Clozapin einschließen, käme man auf N=31/17% mit Kombinationsbehandlungen – siehe auch Tabelle 5b (Seite 36).

Nach Studien über pharmakologischen Strategien in der realen Versorgungspraxis wird den Leitlinienempfehlungen einer antipsychotischen Monotherapie in den meisten Ländern nur sehr begrenzt gefolgt (Fleischhacker und Uchida 2014, Gallego et al. 2012, Toto et al. 2019).

Schmidt-Kraepelin et al. (2013) stellten bei einer großen deutschen Stichprobe fest: „Mehrfachkombinationsbehandlungen wurden bei 43,9% der Patienten angewendet, solche ohne Clozapin bei 36,2 %. Die Ergebnisse weisen auf eine gängige Verordnungspraxis antipsychotischer Kombinationsbehandlungen auch ohne den Einsatz von Clozapin hin.“ (Schmidt-Kraepelin et al. 2013: S. 381)

Für diese Vorgehensweise wird häufig – wie auch in der mehrfach erwähnten Referenzstudie von Assion et al. (2019) – mit in der Alltagspraxis gewonnenen Überzeugungen argumentiert: „Combination therapy has proven to be beneficial in daily clinical practice and can be justified by the high comorbidity rates and the need for rapid and efficient progress of inpatient therapy.“ (S.S5)

Auch Corell et al. (2009) und Jeon et al. (2017) verweisen in ihren Übersichtsarbeiten auf Erfolge bei ansonsten therapieresistenten Patienten.

Auch der Befund der schon erwähnten Kohortenstudie von Tiihonen et al. (2019) über einen günstigen Effekt der Kombination von Clozapin und Aripiprazol in der retrospektiven Analyse von Behandlungsdaten führte zu der Forderung, die kategorische Ablehnung von antipsychotischen Kombinationstherapien in den meisten Leitlinien in Frage zu stellen: „ ... the current treatment guidelines should modify their categorical recommendations discouraging all antipsychotic polypharmacy in the maintenance treatment of schizophrenia.“ (S.499)

Ein der Monotherapie mit einem Antipsychotikum überlegener Effekt in Kombinationstherapien konnte allerdings in höherwertigen Studien bislang nicht festgestellt werden. So schreiben die Autoren einer neueren, umfassenden Metaanalyse zu antipsychotischen Kombinationstherapien: „The lack of superior efficacy of antipsychotic augmentation in high-quality studies is in contrast to common clinical belief and practice, where antipsychotic co-treatment is often implemented for non-response to antipsychotic monotherapy.“ (Galling et al. 2017: S.86) Weder für Kombinationstherapie mit dem Einschluß von Clozapin noch für solche ohne Clozapin konnte ein substanzieller Effekt nachgewiesen werden: „Evidence regarding symptom improvement and treatment response was lacking for augmentation of either clozapine or non-clozapine antipsychotics (with the latter studies being surprisingly uncommon).“ (S.86)

Die Raten der Behandlung mit mehr als einem Antipsychotikum von 11% (ohne Clozapin) und 17% (unter Einschluß von Clozapin) in unserer Stichprobe erscheinen gegenüber den sonst berichteten Raten sehr gering. In der AMSP-Studie (Toto et al. 2019) wird eine Rate von 49% für eine Verschreibung von zwei Antipsychotika berichtet.

Es ist allerdings in Bezug auf die Vergleichsstudien anzumerken, dass dort häufig nicht sauber unterschieden wird zwischen antipsychotischer Kombinationsbehandlung und der Augmentation niederpotenter Antipsychotika zur Sedierung und Schlafregulierung.

Entscheidend für die Rechtfertigung dieses Vorgehens ist allerdings ohnehin auch die leitlinienkonforme Feststellung einer Therapieresistenz. – Wir haben schon darauf hingewiesen, dass das Design unserer Arbeit diese vorgängige und angemessenen Feststellung Überprüfung einer Therapieresistenz (DGPPN-S3-Leitlinie: Nicht erfolgreiche, kontrollierte Behandlungsversuche mit zwei unterschiedlichen Antipsychotika und Clozapin) nicht erlaubte.

Eine weitere Begründung für die Kombination zweier Antipsychotika kann schließlich auch

- in der Verbesserung der Psychopathologie bei Negativsymptomatik (niedrigdosiertes Amisulprid – s. S.12),
- und in der Minimierung von Nebenwirkungen der Antipsychotika-Behandlung (Aripiprazol als Add-On bei Hyperprolaktinämie)

liegen.

Die auf der Basis einer umfassenden Metaanalyse begründete Empfehlung zur Behandlung mit niedrigdosiertem Amisulprid (d.i. 50-300 mg) bei Negativsymptomatik (Krause et al. 2018) fand sich in unserer Stichprobe allerdings nur in N=3 von N=18 Patienten mit Amisulprid als einem von zwei Antipsychotika. Soweit diese Überlegung bei der Verordnung von Amisulprid als zweitem Antipsychotikum mglw. angestellt wurde, hatte sie somit nur eine geringe Bedeutung.

Eine Möglichkeit, der Prolaktinspiegel-Erhöhung, die bei verschiedenen Antipsychotika mehr oder weniger ausgeprägt ist, zu begegnen, ist durch eine Augmentation mit Aripiprazol (empfohlene Dosierung: 5 mg) gegeben (Li et al. 2013). Aripiprazol ist in unserer Stichprobe in N=10 Fällen bei den Zweifach-Kombinationen von Antipsychotika vertreten, davon bei N=2 Patienten in einer Dosierung von bis zu 5 mg. Auch bei der Verordnung von Aripiprazol als Zweitmedikation scheint demnach die Überlegung einer Minimierung von Nebenwirkungen keine besondere Bedeutung gehabt zu haben. Wir finden dazu in den Arztbriefen auch keine Aufklärung.

4.2.6.2 Polypharmazie: Augmentation anderer Psychopharmaka

Deutlich ausgeprägter ist als die antipsychotische Polypharmazie ist Polypharmazie bei der Einbeziehung aller Psychopharmaka der verschiedenen Substanzgruppen in die Betrachtung. Die DGPPN-S3-Leitlinie gebraucht dafür, wie erwähnt, den Terminus „Augmentationsbehandlung bei Antipsychotikatherapie“.

Die Evidenzlage in Bezug auf Augmentationsbehandlungen bei antipsychotischer Therapie insgesamt ist eindeutig:

In ihrer Übersicht auf der Basis von Metaanalysen von 42 verschiedenen Augmentationsstrategien kommen Correll et al. (2017) zu der Schlußfolgerung:

„... no single strategy can be recommended for patients with schizophrenia based on the current meta-analytic literature ...“ (S.675)

Auch in der Übersicht von Wagner et al. (2019) wird résumiert: „When only high-quality studies with a sufficient number of participants were included, most meta-analyses reported no beneficial effect of pharmacological augmentation strategies ...“ (S.432)

Trotz dieser Evidenzlage postuliert Lin (2020) wegen des nach seiner Auffassung wesentlichen Nutzens für einzelne Patientengruppen für Polypharmazie und definiert in Anlehnung an Toto et al. (2019) sogar eine Art ‚Benchmarks‘ dafür:

„we also suggest ideal rates of various maintenance treatments of schizophrenia, which are as follows: antipsychotic polypharmacy, 30%; combined mood stabilizer, 15%; combined antidepressant, 10%; combined anxiolytics, 30%; and combined hypnotic, 10%.“ (S.125)

In der realen Versorgung betrifft Polypharmazie mit psychotropen Medikamente jedenfalls die allermeisten Schizophrenie-Patienten (im Einzelnen dazu in den folgenden Abschnitten). Anhand ihrer Daten schreiben Toto et al. (2019): „Most inpatients are treated with combination and augmentation therapies often associated with low levels of evidence and high rates of off label use, though a diagnosis- and guideline-oriented pharmacotherapy of schizophrenia strongly emphasizes antipsychotic monotherapy.“ (S.570)

Durchschnittlich und unter Einschluß der Antipsychotika wurden in unserer Stichprobe mit Psychopharmakaverordnung 2,20 unterschiedliche Substanzen verordnet (SD=1,11). In unserer Referenzstudie von Assion et al. (2019) wurden für die schizophrenen

Patienten (F20-24) im Mittel 1,81 Präparate verordnet. Für Patienten mit schizoaffektiven Störungen, die in unserer Stichprobe eingeschlossen sind, werden bei Assion et al. (2019) im Mittel 2,53 Präparate angegeben.

In der AMSP-Studie (Toto et al. 2019) wird eine Polypharmazie mit

- mehr als einem Präparat für 74,9% der Stichprobe berichtet,
- mit zwei und mehr Präparaten für 44,9% der Patienten und
- für 21,4% die Behandlung mit 4 bis 10 Präparaten.

Eine Behandlung mit mehr als einen Psychopharmakon fand in unserer Stichprobe bei 70% (N=166) der Patienten statt. 12% (N=28) erhielten 4-7 Präparate gleichzeitig (s. Tabelle 10 / Seite 42). Für diese Gruppe trifft der von Gaudiano et al. (2018) vorgeschlagenen Terminus einer ‚exzessiven oder komplexen Polypharmazie‘ („excessive or complex polypharmacy \geq 4 psychotropics“) zu. Diese ist allerdings immerhin deutlich geringer ausgeprägt als in der AMSP-Studie.

Unter den verordneten Medikamenten enthalten sind auch Antidepressiva und Stimmungsstabilisierer, die unter bestimmten Voraussetzungen von Leitlinien zur Augmentation empfohlen werden – oder von deren Gebrauch abgeraten wird. Auf diese beiden Substanzgruppen wird im Einzelnen in den Folgekapiteln noch eingegangen werden.

Als andere Elemente der Begleitmedikation verbleiben in unserer Stichprobe:

- Schwach potente Neuroleptika bei 27% der psychopharmakologisch behandelten Patienten,
- Benzodiazepine bei 23,6%,
- die nicht zur Phasenprophylaxe zugelassenen Antiepileptika Gabapentin und Pregabalin bei 4,6%
- und die zur Nebenwirkungsbehandlung zugelassenen Antiparkinsonmittel Biperiden und Parkopan, ebenfalls bei 4,6%.

4.2.7 Augmentation niederpotenter Antipsychotika

Schwach potente Neuroleptika werden in vielen Lehrbüchern als Alternative zu Benzodiazepinen als Begleitmedikation bei Schizophrenie bei Angst und Unruhe empfohlen (z.B. Benkert und Hippus 2000: S.134). Hingewiesen wird in der Regel auf die Vorteile der Nicht-Abhängigkeitsentwicklung aber auch kritisch auf verstärkte anticholinerge Nebenwirkungen bei einzelnen Präparaten dieser Gruppe. Anticholinerge Nebenwirkungen wirken sich ungünstig auf die psychopathologische Primärsymptomatik aus, wie Ogino et al. (2014) in ihrer Übersichtsarbeit feststellen.

Wohl existiert eine Anzahl von Studien, in denen Präparate aus dieser Gruppe mit anderen Antipsychotika hinsichtlich der antipsychotischen Wirksamkeit verglichen werden (Leucht et al. 2003) - kontrollierte Studien zu Effekten dieser Substanzgruppe im Hinblick auf ihren Gebrauch als Begleitmedikation d.h. bei der Augmentation einer primären Antipsychotikatherapie gibt es nach unserer Kenntnis aber nicht. Dies ist angesichts dieser weitverbreiteten Praxis erstaunlich. Zusätzlich besteht ein zusätzlicher Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Polypharmazie und dem Gebrauch anticholinerg wirksamer Medikation (Gallego et al. 2012), den Stahl (1999) auch als ‚dirty little secret‘ der antipsychotischen Behandlung bezeichnet.

Die DGPPN-S3-Leitlinie in ihrer Langform (DGPPN 2019a) äußert sich zu dieser Problematik im *Kapitel 5.16: Kombinations- und Augmentationsstrategien* (S.90 f.): Hier wird – mißverständlicherweise noch im Abschnitt, der ‚antipsychotische Polypharmazie‘ behandelt – über die nicht-antipsychotische Indikation dieser Substanzgruppe gesprochen und davor gewarnt: „Niederpotente Antipsychotika werden häufig adjuvant zur Sedierung und Schlafanstoßung verschrieben. Die Kombination von Antipsychotika ist stets mit der Gefahr pharmakodynamischer und –kinetischer Interaktionen sowie einer Potenzierung von Nebenwirkungen verbunden.“ (S.90)

Mit dem Empfehlungsgrad 0 („kann“) wird aber nach vorherigem Hinweis auf das günstigere pharmakologische Profil von Melperon und Pipamperon im Kapitel über Komorbiditäten (4c) in der ‚Empfehlung 92‘ gesagt: „Antipsychotika mit einer sedierenden Komponente können nach Risiko-Nutzen-Evaluation für die Behandlung von Schlafstörungen bei Menschen mit einer Schizophrenie unter Beachtung der allgemeinen Hinweise für Kombinationsbehandlung angeboten werden.“ (DGPPN 2019a: S.161)

Die beiden genannten Präparate wurden bei 70% aller Verordnungen niederpotenter Antipsychotika (N=45 von N=64 = 27,2%) verwandt. Die restlichen Verordnungen betrafen Promethazin (N=16) und Levomepromazin (N=3 – siehe Tabelle 8 / Seite 40). In einem der weitverbreitetsten Kompendien zur Psychopharmakotherapie (Benkert und Hippus 2000) wird bei Promethazin allerdings auch auf die Problematik der anticholinergen Nebenwirkungen (S.276) und bei der ‚dirty drug‘ Levemopromazin gleichzeitig auf das erhebliche anticholinerge Interaktionspotential (S.188 f.) hingewiesen.

Insgesamt bildet sich der ansonsten beschriebene signifikante Rückgang in der Verordnung niederpotenter Antipsychotika, deren Rate in der AMSP-Studie (Toto et al. 2019) von 21,7% im Jahr 2000 auf 14,8% im Jahr 2015 sank, bei unseren Daten aus 2016, in denen die Rate immerhin noch etwa doppelt so hoch ist, demnach nicht ab.

4.2.8 Augmentation von Benzodiazepinen

Benzodiazepine kamen als Begleitmedikation bei N=56 (24%) der Patienten unserer Stichprobe mit Antipsychotika vor. Dabei in der Hauptsache Lorazepam (N=40), mit einigem Abstand Clonazepam (N=13) und selten Diazepam (N=3) – (s. Tabelle 8 / S.40).

Die DGPPN-S3-Leitlinie gesteht bei „ausgeprägter Erregung, Angst und innerer Unruhe“ eine „zeitlich befristete Behandlung“ mit Benzodiazepinen in ihrer Empfehlung 51 zu (DGPPN 2019a: S.99)

Auf die besondere Indikation bei katatonen Patienten (N=15 der Stichprobe), die mit 60% signifikant häufiger als die Patienten anderer Schizophrenie-Diagnosen Lorazepam erhielten (s. Tabelle 9 / S.41) wurde bereits hingewiesen. Ebenso wurde die Problematik der Komedikation von Benzodiazepinen bei Verordnungen mit Clozapin bereits behandelt.

Bestätigt wurde auch in unserer Stichprobe auch der Befund von Gaudio et al. (2018), in deren Stichprobe eine Medikation mit Benzodiazepinen bei über 80% der Patienten mit ‚komplexer Polypharmazie‘ (≥ 4 Präparate) zu beobachten war. Eine Verordnung eines Benzodiazepin-Präparates war in unserer Stichprobe nämlich bei 75% der Patienten, die

vier und mehr Präparate erhielten festzustellen und damit hochsignifikant häufiger vorhanden als bei den restlichen Patienten mit 17% [$\chi^2=43,434$ / $p= .000$].

Ein weiterer Einflussfaktor ist die Nebendiagnose einer Intelligenzminderung: Bei diesen Patienten wurden Benzodiazepine bei 57% verordnet, gegenüber 17 % bei den übrigen Patienten [$\chi^2=25,791$ / $p= .000$].

Kritisch muss auf eine, für die Zusatzmedikation mit Benzodiazepinen nachgewiesene, erhöhte Mortalität (sowohl durch Suizidalität wie nicht dadurch bedingte Todesfälle) hingewiesen werden (Tiihonen et al. 2012).

Ebenso muss der Befund von Längle et al. (2012: S.379) erwähnt werden, der einen insgesamt schlechteren Outcome über 2 Jahre bei Patienten mit Benzodiazepin-Augmentation feststellte.

4.2.9 Augmentation von Gabapentin und Pregabalin

Die beiden Substanzen aus der Gruppe der Antiepileptika sind zugelassen für die Zusatztherapie bei Epilepsien, die Therapie neuropathischer Schmerzen und die Behandlung von Angststörungen (Gelbe Liste 2020). Beide beeinflussen in ihrem Wirkmechanismus das glutamaterge System und sind strukturell ähnlich (Schmitt et al. 2004). – In unserer Stichprobe wurden sie bei 4,5% der Patienten verschrieben. Ein Wert, der etwas über dem in der AMSP-Studie (Toto et al. 2019) berichteten Wert von 2,6% für Pregabalin (Gabapentin kommt nicht vor) liegt.

Reviews und Metaanalysen konnten eine leichte Wirkung dieser Substanzen auf die schizophrene Negativsymptomatik verzeichnen (Tuominen et al. 2005). Die Auswirkung auf positive Symptome wurde als ‚ineffektiv‘ eingeordnet (Tiihonen und Wahlbeck 2006). Einzelne offene Studien auf einem niedrigen Evidenzniveau ergaben positive Bewertungen sowohl in Bezug auf eine komorbide Angstsymptomatik (Englisch et. al 2010) als auch in Bezug auf die Psychopathologie (Adel 2010).

Berichtet wird in Einzelfallstudien und offenen Studien mit geringer Stichprobengröße außerdem von ein positiven Auswirkungen auf die Akathisie als Nebenwirkung der antipsychotischen Medikation (Pfeffer et al. 2005; Takeshima et al. 2018).

Festgehalten werden kann somit eine Begründung auf vergleichsweise niedrigem Evidenzniveau für den Off-Label-Gebrauch dieser Substanzen. Die DGPPN-S3-Leitlinien erwähnen sie (auch in der Behandlung von Akathisien) nicht ausdrücklich, verweisen aber pauschal in Bezug auf „glutamaterge Substanzen“ und auf die Übersichtsarbeit von Corell et al. (2017), die zu der Schlußfolgerung kam, dass keine der Komedikationsstrategien für die Schizophreniebehandlung empfohlen werden könne.

4.2.10 Augmentation von Antiparkinsonmitteln

Auf die Problematik der anticholinergen Wirkungen dieser Substanzen, die in unserer Stichprobe bei 4,7% der Patienten gegeben wurden, wurde oben schon hingewiesen. Auch die S3-Leitlinien betonen diesen Aspekt und stellen fest: „Die Gabe sollte so rasch wie möglich beendet werden. Eine prophylaktische Gabe empfiehlt sich aufgrund der kognitiven Nebenwirkungen von Anticholinergika nicht.“ (DGPPN 2019a: S.109)

Die für unsere Stichprobe berichtete Rate der Antiparkinsonmittel entspricht etwa der Hälfte des Anteils von 11,9%, die in der AMSP-Studie (Toto et al. 2019) für das Jahr 2015 berichtet wird und scheint somit den Empfehlungen der Leitlinie und dem in der AMSP-Studie berichteten Rückgang (2000: 19,2%) zu entsprechen.

4.2.11 Depotbehandlung

Wir haben schon darauf hingewiesen, dass die Feststellungen der S3-Leitlinien zur Behandlung mit Depotneuroleptika – „... im Hinblick auf die Rezidivprophylaxe ohne relevante Unterschiede in der Wirksamkeit (zu oralen Antipsychotika) ... sollten als Behandlungsalternative angeboten werden ...“ (DGPPN 2019a: S.79) die Ergebnisse aus sogenannten Spiegelstudien, die vermutlich einen engeren Bezug zur Regelbehandlung haben als die Ergebnisse von Metaanalysen auf der Basis von RCTs, vernachlässigen (siehe S.52 f.).

Der Gebrauch von Depotpräparaten bei 8% (N=19) der Patienten mit antipsychotischer Medikation in unserer Stichprobe liegt im unteren Bereich, der in der Literatur für den Gebrauch von Depotmedikation berichteten Raten (Nasrallah 2007; Heres 2014). Die Benutzung von Depotpräparaten variiert zwar zwischen den Europäischen Staaten. Sie

liegt im Allgemeinen unter 30%, wird aber meist zwischen 10 und 20% berichtet (Patel et al. 2020). In unserer Vergleichsstudie von Assion et al. (2019) wurden Depotpräparate bei 18% der Patienten verordnet. Bei Toto et al. (2019) wird ein Wert von 13,3% berichtet.

Auch an dieser Stelle ließ das Design unserer Arbeit eine weitere Aufklärung der vergleichsweise niedrigen Rate von Depotmedikation nicht zu. D.h. es konnte nicht festgestellt werden, ob diese einer Ablehnung dieses Behandlungsmodus durch die Behandler oder durch die Behandelten oder anderen Gründen geschuldet war.

4.2.12 Augmentation von Antidepressiva

Wir haben schon darauf hingewiesen, dass in einer frühen Arbeit zur Leitlinienadhärenz eine erhebliche Unterdiagnostizierung depressiver Symptomatik festgestellt wurde (Weinmann et al. 2005). Inwieweit dies auch in unserer Stichprobe zutrifft, vermögen wir auf der Basis unserer Daten nicht zu sagen. Immerhin gibt es gegenüber unserer primären Referenzstudie von Assion et al. (2019), bei der 9,6% der Patienten Antidepressiva erhielten, in unserer Studie mit einem Anteil von 13,2% (N=31) eine etwas stärkere Ausprägung dieser Augmentation. Dies entspricht exakt dem Anteil, der bei Toto et al. (2019) für das Jahr 2000 berichtet wird und der dort bis 2015 auf 20% anstieg.

Ältere Metanalysen zur Augmentation mit Antidepressiva stellten bei meist unzureichender Studienqualität nur allenfalls leichte Effekte fest: „Antidepressants may be effective for the treatment of depression in schizophrenia, however the evidence is mixed and conclusions must be qualified by the small number of low- or moderate-quality studies.“ (Gregory et al. 2017: S.198; siehe auch: Helfer et a. 2016)

Neuere Metaanalysen zum Thema äußern sich begrenzt optimistischer auch in Bezug auf die Behandlung der Negativsymptomatik mit Antidepressiva: „Results from this meta-analysis support antidepressant augmentation in patients with predominant negative symptoms with the strongest evidence for SSRI (but not for a specific agent).“ (Galling et al. 2018: S.187) Gleichzeitig wird aber für die Mehrzahl der Patienten bzgl. der eigentlichen, antidepressiven Indikation festgehalten: „Augmentation of antipsychotics with an antidepressant may be insufficient to treat comorbid depression in most people with schizophrenia, requiring other strategies.“ (ebd.)

Stroup et al. (2019) betonen hingegen für das Add-On von Antidepressiva einen, im Vergleich zu anderen Augmentationsstrategien positiveren Effekt: „Adjunctive antidepressants are associated with better outcomes compared with alternative psychotropic medication strategies.“ (Stroup et al. 2019: S.508)

4.2.13 Augmentation von Stimmungsstabilisierern

Stimmungsstabilisierer wurden bei 28% (N=65) der Patienten in unserer Stichprobe als Komedikation bei einer Antipsychotikatherapie verordnet. Bei Patienten der Diagnosegruppe F25 war dies mit einer Rate von 67% signifikant häufiger der Fall, als bei den Patienten der anderen F2-Diagnosegruppen mit 18% (s. Tabelle 7b / S.39).

Der Vergleich zu der Referenzstudie von Assion et al. (2019) zeigt eine ähnliche Tendenz: Dort wurde die Antipsychotikatherapie bei 54,5% der Patienten der Diagnosegruppe F25 mit Stimmungsstabilisierern augmentiert. Bei den anderen F2-Diagnosen kam dies bei 20% vor. Das Verhältnis zwischen der Verordnung von Valproinsäure und Lithium war dort 1/3. Dies wurde in unserer Stichprobe mit einer Ratio von 1/4,5 bei diesen Substanzen zugunsten von Valproinsäure übertroffen (s. Tabelle 7a / S.39).

In der AMSP-Studie (Toto et al. 2019), in die ja nur Patienten der Diagnosegruppen F20.X Eingang fanden, bekam 2015 ein Anteil von 16,7% Stimmungsstabilisierer mit Valproat (6,7%) an erster Stelle.

Die Verordnungsrate in unserer Studie liegt also mit 18% für die F20.X-Gruppe leicht darüber. Eine Valproat-Verordnung bei 20,3% unserer Stichprobe ist 3x größer als in der AMSP-Studie berichtet.

Die DGPPN-S3-Leitlinie ist bei ihren ansonsten häufig mehrere Möglichkeiten offenlassenden Empfehlungen in dieser Frage allerdings ziemlich eindeutig: Eine Augmentation mit Stimmungsstabilisierern wird außerhalb kurzfristiger Interventionen in der Akutbehandlung in der langfristigen Therapie bei Behandlungsresistenz und zur Behandlung zur Verbesserung der Allgemeinsymptome, Positivsymptome, Negativsymptome oder Aggressivität und depressiver Symptome ausdrücklich „nicht empfohlen“.

Das Cochrane-Review (Wang et al. 2016) zu diesem Thema sieht die Evidenz für einen positiven Effekt von Valproat in der Schizophrenie-Behandlung auf wenige ‚offene‘ Studien beschränkt: „There is limited evidence, based on a number of trials, that the augmentation of antipsychotics with valproate may be elective for overall clinical response, and also for specific symptoms, especially in terms of excitement and aggression. However, this evidence was entirely based on open RCTs. Moreover, valproate was associated with a number of adverse events among which sedation and dizziness appeared significantly more frequently than in the control groups.“

Diese Einschätzung wird in den neueren Arbeiten von Corell et al. (2017) und Wagner et al. (2019) bestätigt. Stroup et al. (2019) warnen explizit angesichts negativer Outcome-Effekte vor der Augmentation mit Stimmungsstabilisierern.

Auch pharmakologisch differenzierte, andere Leitlinien begegnen dieser Behandlung nur mit erheblicher Zurückhaltung. Sie begrenzen sie allenfalls auf schizomanische Syndromatik und versehen auch die Bewertung der Evidenz dazu mit Einschränkungen: „ ... evidence for use of adjunctive mood stabilising medication in the treatment and prevention of schizomania is scarce.“ (Barnes et al. 2020: S.45)

4.3 Behandlungsempfehlungen und Rehospitalisierung

In der Evidenzbasierung der pharmakologischen Behandlung bezieht sich die Leitlinie überwiegend auf empirische Evidenz, in der psychopathologische und Interaktions- und Nebenwirkungs-Effekte als primäre Outcomekriterien im Vordergrund stehen. Daneben ist das Rehospitalisierungsrisiko als Outcome-Kriterium von besonderer Bedeutung für die Diskussion der Empfehlungen zur kontinuierlichen Behandlung mit Antipsychotika, der Behandlung mit Clozapin, den Gebrauch von Depotmedikation und den Einsatz von Polypharmazie i.S. einer Kombinationstherapie als Option.

In der Literatur zur Rehospitalisierungsproblematik werden neben der antipsychotischen Medikation und deren Varianten Merkmale der Patienten (u.a.: Erkrankungsbeginn, Häufigkeit stationärer Voraufenthalte, soziale Beziehungen) und des Behandlungssettings (u.a.: Behandlungskontinuität, famlientherapeutische Methoden) als Einflussvariablen der Rehospitalisierung diskutiert (Doering et al. 1998, Pitschel-Walz et al. 2001, Pfiffner et al. 2014, Hudson 2019).

Neben der Behandlung mit Psychopharmaka ist die Rehospitalisierung demnach von einer Vielzahl von Einflussgrößen abhängig. Doering et al. (1998) sahen auf der Basis ihrer Analyse einer großen Stichprobe allerdings „the neuroleptic treatment strategy applied ... (as) the most important predictor of outcome“ (S.96).

4.3.1 Kontinuierliche antipsychotische Medikation

In Bezug auf die Varianten der antipsychotischen Medikation wird in der Leitlinie insbesondere die Kontinuität der antipsychotischen Medikation zur Prävention eines Rezidivs, aber auch von stationären Wiederaufnahmen herausgestellt (DGPPN 2019a: S.73 ff.). Da in unserer Stichprobe aber nahezu alle Patienten mit der Empfehlung einer kontinuierlichen Therapie mit Antipsychotika entlassen wurden, konnten wir den Effekt dieser Leitlinienempfehlung in Bezug auf die Rehospitalisierungsrisiken in unserer Stichprobe im Vergleich zu anderen möglichen Behandlungsmodi – Absetzen der Medikation, intermittierende Strategien (De Hert et al. 2015) – nicht ermitteln.

4.3.2 SGA vs. FGA, Amisulprid

Die Leitlinie priorisiert weder eine bestimmte Substanzgruppe (FGA vs. SGA) noch bestimmte Substanzen (DGPPN 2019a: S.32 f, S.52, DGPPN 2019b: S.25). In der Literatur ist allerdings – in Studien unterschiedlicher Qualität – auch eine überlegene, das Rehospitalisierungsrisiko vermindernde Wirkung für eine Anzahl von SGA-Substanzen (z.B.: Advokat et al. 2008, Tiihonen et al. 2006) darunter auch speziell für Amisulprid (Pridan et al. 2014) beschrieben. In unseren Auswertungen konnten diese überlegenen Effekte von SGA-Substanzen, Amisulprid im Besonderen, in Bezug auf die Rehospitalisierung nicht festgestellt werden.

4.3.3 Clozapin

Clozapin wird in der Leitlinie zwar nicht als First-Line-Präparat, aber bei Therapieresistenz mit starkem Empfehlungsgrad empfohlen (DGPPN 2019a: S. 87). Dabei wird auch auf die beiden großen Studien verwiesen, in denen sich eine überlegene, Rehospitalisierung reduzierende Wirkung erwies (Stroup et al. 2016, Tiihonen et al. 2017).

Verwirrend erschien demgegenüber zunächst unser Befund, der sogar einen negativen Zusammenhang einer Medikation mit Clozapin mit dem Rehospitalisierungsrisiko zeigte. Dies war allerdings zurückzuführen auf die häufig vorkommende Kombination von Clozapin mit einem Stimmungsstabilisierer bei 55% der mit Clozapin behandelten Patienten. Als Monotherapie und in Kombination mit einem anderen Antipsychotikum war die Clozapinbehandlung der Behandlung mit einem anderen Antipsychotikum ebenbürtig – allerdings auch nicht überlegen.

4.3.4 Hochdosierung

Die Leitlinie orientiert sich am Konzept der ‚minimal effective dose‘ (DGPPN 2019a: S.30). In der für die Ermittlung eines Zusammenhangs zur Rehospitalisierung zur Verfügung stehende Stichprobe überschritten nur N=5 Patienten die in der Leitlinie empfohlene Höchstdosis eines antipsychotischen Präparates. Für einen Vergleich zu Patienten mit einer Dosis innerhalb der empfohlenen Grenzen war diese Stichprobe zu klein.

4.3.5 Polypharmazie

Hier unterschieden wir zwischen der Behandlung mit mehr als einem Antipsychotikum (Kombinationsbehandlung) und zwischen Patienten mit 1-3 Psychopharmaka und einer darüber hinausgehenden Behandlung mit 4-7 Psychopharmaka (Komplexe Psychopharmazie).

4.3.5.1 Kombinationsbehandlung

Die Behandlung mit mehr als einem Antipsychotikum, die nach den Empfehlungen der Leitlinie bei Therapieresistenz und bei einigen anderen Merkmalen (Negativsymptomatik) gerechtfertigt werden kann (DGPPN 2019a: S.34, S.91) zeigt in unserer Auswertung keine Überlegenheit gegenüber einer antipsychotischen Monotherapie in Bezug auf das Rehospitalisierungsrisiko.

Die Befunde in der Literatur zum Zusammenhang zwischen Hospitalisierung und antipsychotischen Kombinationstherapien mit zwei oder mehr Antipsychotika sind widersprüchlich (Kasteridis et al. 2019). Die Relativierung einer Monotherapie, die in der neueren Literatur postuliert wird (Kasteridis et al. 2019, Tiihonen et al. 2019), findet in

unserer Stichprobe in Bezug auf die Rehospitalisierungseffekte jedenfalls keine Unterstützung. Sie scheint allerdings auch nur auf bestimmte Kombinationen (Clozapin/Aripiprazol) beschränkt zu sein (Tiihonen et al. 2019), die in unserer Stichprobe kaum vorkamen (N=2).

4.3.5.2 Komplexe Psychopharmakotherapie

Die Augmentation von Psychopharmaka verschiedener Substanzklassen, die für einzelne Kombinationen von Leitlinie gestützt ist (DGPPN 2019a: S.90 f, S.99, S.166, DGPPN 2019b: S.34), wird in Zeiten, in denen Polypharmazie neue Unterstützung erfährt, mit der Angabe von Prävalenzraten teilweise schon als Qualitätsstandard empfohlen: „Dirty little secret or fashion?“ (Lin 2020). In ihrer zu komplexer Psychopharmakotherapie mit vier und mehr Präparaten führenden Summation ist sie aber mit Sicherheit kritisch zu bewerten (Toto et al. 2019). Sie stand bei den Daten von Gaudiano et al. (2018) auch in einem Zusammenhang zu schnellerer Rehospitalisierung.

Das Ergebnis unserer Survival-Analyse für den Zusammenhang zwischen komplexer Psychopharmakotherapie und Rehospitalisierung zeigt die größte Effektstärke unter allen signifikanten Ergebnissen in dieser Hinsicht.

Da die Patientengruppe mit komplexer Psychopharmakotherapie aber üblicherweise gleichzeitig viele nicht-pharmakologische Merkmale eines erhöhten Rehospitalisierungsrisikos auf sich vereinigen (Gaudiano et al. 2018) ist der Befund in Bezug auf eine Kausalität der exzessiven Medikation schwer zu interpretieren. Er ergibt andererseits aber auch keine Rechtfertigung, diese in jeder Hinsicht kostenintensive Behandlungsstrategie für effektiv in der Vermeidung einer Rehospitalisierung zu erachten.

4.3.6 Depotbehandlung

Die Leitlinien empfiehlt die Behandlung mit einem Depot zu prüfen, sieht aber darin keine wesentlichen Vorteile (DGPPN 2019b: S.34). Wir haben speziell bei dieser Thematik, die Problematik der Generalisierbarkeit einer auf RCTs beruhenden Evidenz diskutiert (vgl. S. 50f dieser Arbeit). Mehrere ‚Real-World‘-Studien haben jedenfalls eine Überlegenheit von Depotpräparaten in Bezug auf die Rehospitalisierung zum Ergebnis (Carmassi et al.

2021, Kishimoto et al. 2013). Die große Kohortenstudie mit fast 30.000 Patienten in Schweden von Tiihonen et al. (2017) kommt zu dem Ergebnis, dass neben Clozapin Depotpräparate den größten Schutz gegen eine stationäre Wiederaufnahme boten: „The risk of rehospitalization is about 20% to 30% lower during long-acting injectable treatments compared with equivalent oral formulations.“ (S.686)

Wir konnte dieses Ergebnis nicht replizieren. Der Grund dafür mag auch in der mit 8% vergleichsweise geringen Anwendung dieser Behandlungsoption in unserer Stichprobe liegen.

4.3.7 Augmentation von Antidepressiva

Die Leitlinie begründet die Empfehlung einer Augmentation von Antidepressiva mit der möglichen Verbesserung depressiver Symptomatik bei hinreichender Ausprägung (DGPPN 2019b: S.34). In der Literatur zum Thema wird die Antidepressiva-Augmentation von Stroup et al. (2019) auch mit einer niedrigeren Rehospitalisierungsrate begründet. Auch diesen Effekt konnten wir in unserer Stichprobe nicht nachweisen.

4.3.8 Augmentation von Stimmungsstabilisierern

Die klaren Warnungen der Leitlinie vor einem längerfristigen Einsatz von Stimmungsstabilisierern (DGPPN 2019a: S.91, 161) werden mit einem Mangel des Nachweises von Effekten für psychopathologische Symptome begründet. Ein Verweis auf das Rehospitalisierungsrisiko ist nicht enthalten. Dies ist ebenfalls im Cochrane-Review von Wang et al. (2016 der Fall), in der die (auf offene Studien minderer Qualität beschränkten Effekte auf die) Psychopathologie als primäres Outcome-Kriterium berichtet werden. Die stationäre Aufnahmezeit wird dort zwar unter den sekundären Outcome-Kriterien erwähnt, aber nicht als signifikant berichtet. In der zeitgleich erschienenen Metaanalyse von Tseng et al. (2016) sind die Ergebnisse analog dem Cochrane-Review. Stroup et al. (2019), die den Einsatz von Valproat ebenfalls kritisch bewerten, konnte keinen Effekt in Bezug auf die Rehospitalisierung entdecken.

In unserer Stichprobe war ein klarer, negativer Effekt mit der zweitgrößten Effektstärke für die Augmentation von Antipsychotika mit Stimmungsstabilisierern in Zusammenhang

mit der Rehospitalisierung festzustellen. Mag auch hier, wie bei komplexer Behandlung mit Psychopharmaka mit vier oder mehr Präparaten, in Rechnung zu stellen zu sein, dass negativ prognostische Patienten- und Verlaufsmerkmale dafür in Rechnung zu stellen sind, so gilt hier wie dort, dass die Augmentation nicht zu einer geringeren stationären Inanspruchnahme führte. Im Gegenteil war eine höhere Rate zu beobachten.

Die Verordnung von Stimmungsstabilisierern in der Entlassungsmedikation ist dabei möglicherweise auch dadurch zu erklären, dass sie ursprünglich zu kurzfristigen Wirkungsverbesserung oder unter Aspekten antiaggressiver Behandlung eingesetzt wurden, dann aber kein Absetzen erfolgte. Dies hätte dann aber nach unseren Datenmittel- und langfristig negative Konsequenzen.

4.4 Methodische Grenzen dieser Arbeit

4.4.1 Leitlinienadhärenz

Wir haben entsprechend der ersten Fragestellung unserer explorativen und retrospektiven Studie die Entlassungsmedikation einer Gruppe von Patienten mit der klinischen ICD-10-Diagnose einer Schizophrenie bei ihrer Entlassung aus stationärer Behandlung des ASKLEPIOS-Fachklinikums Brandenburg ermittelt und in Bezug auf die Erfüllung von neun Behandlungsempfehlungen der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie untersucht. Die Diagnosestellung für die in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten folgte dabei den in den Entlassungsbriefen und der elektronischen Dokumentation vermerkten Diagnosen. Eine Überprüfung der Diagnosestellung darüber hinaus, etwa anhand eines operationalisierten Diagnoseschemas, konnte angesichts des retrospektiven Designs und dafür nicht dokumentierter psychopathologischer Befunde, nicht durchgeführt werden. Einschlusskriterium waren also nur die klinischen, entsprechend dem ICD 10 gestellten Diagnosen.

Daten zur Psychopathologie und speziellere Daten zur medikamentösen oder sonstigen Anamnese und den stationären, insbesondere medikamentösen Behandlungsverlauf lagen uns über die Angaben in den Entlassbriefen hinaus nicht vor. Insofern können auch keine Aussagen über die Prozessqualität in der Verordnung der Medikation, d.h. die leitliniengerechte Beachtung von Entscheidungsregeln zur Auswahl bestimmter medikamentöser Varianten getroffen werden. Es war z.B. nicht bekannt, ob einer Medikation mit mehr als einem Antipsychotikum oder der Verordnung von Clozapin eine

hinreichende Evaluation einer Therapieresistenz vorangegangen war, oder ob die Evaluation depressiver Symptomatik in ausreichendem Maß erfolgte.

Eine aktive Implementierung der DGPPN-S3-Leitlinie Schizophrenie hat am ASKLEPIOS-Fachklinikum Brandenburg nicht stattgefunden. Auf den Vergleich unterschiedlicher Implementierungsstrategien musste insofern verzichtet werden. Überraschenderweise zeigten Arbeiten von Girlanda et al. (2013, 2017) ohnehin keine signifikanten Unterschiede bei passiven und aktiven Implementationsstrategien.

4.4.2 Rehospitalisierung und Behandlungsvarianten

Die Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen Behandlungsvarianten mit Psychopharmaka in der Entlassungsmedikation und dem Zeitraum bis zur ersten stationären Wiederaufnahme im Verlauf eines Jahres nach einer Entlassung aus stationärer Behandlung 2016 erfolgte in unserer Arbeit mit Überlebenszeitanalysen, bei denen jeweils das Kriterium stationäre Wiederaufnahme/keine Wiederaufnahme und die Auswirkung einer Behandlungsvariante faktoriell verglichen wurden und der Mittelwert der Überlebenszeit angegeben wurde. Es handelt sich somit um ein Design vom Typus einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie. Wiederaufgenommene Patienten wurden mit nicht wiederaufgenommenen Patienten verglichen und der Einfluß bestimmter Behandlungsvarianten wurde ermittelt. Für den Eintritt des Kriteriums Rehospitalisierung wurden somit die quasi unterschiedlichen Therapiegruppen (= Behandlungsempfehlungen) verglichen (vgl. Zwiener et al, 2011: S. 166). Andere personen- und settingbezogene Variablen des Rehospitalisierungsrisikos wurden nicht erhoben.

Eine kausalisierende Interpretation kann deshalb und vor allem wegen des retrospektiven Ex-Post-Facto-Designs damit nicht vorgenommen werden (Campbell & Stanley 1966; Bortz & Döring 1995: S.54 f.). Festgestellt werden kann nur ein korrelativer Zusammenhang zwischen Wiederaufnahmen und Behandlungsvarianten. Eine darüber hinausgehende Interpretation ist nur insofern erlaubt, dass eine hypothetische Bewertung der Behandlungsvariante stattfinden kann. Z.B. haben mit Valproinäure augmentierte Patienten eine kürzere ‚Überlebenszeit‘ bis zur Wiederaufnahme und ein höheres Wiederaufnahmerisiko. Die Augmentation mit Valproinsäure hat also bei den

Überlebenszeit-Analysen einen signifikant negativen Effekt, was allerdings nicht so interpretiert werden kann, dass diese Behandlungsvariante als die Ursache des erhöhten Wiederaufnahmerisikos identifiziert ist.

Bei den wiederaufgenommenen Patienten waren aktuelle Informationen zu den verordneten Psychopharmaka zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme vorhanden. Bei den nicht wiederaufgenommenen Patienten war dies nur für den Entlassungszeitpunkt der Fall. Bei ihnen wurde die Weiterführung der Entlassungsmedikation unterstellt. Dies schien uns gerechtfertigt, weil für 90% der Patienten der Stichprobe 2 (s. Tabelle 4 / S.33) bei der Entlassung eine ärztliche Weiterbehandlung angegeben war. Die Neigung der ambulanten Behandler, die Entlassungsmedikation zu verändern war mit N = 13 (15% der wiederaufgenommenen N = 86 Patienten - siehe auch Abbildung 4 / S.23) unter den wiederaufgenommenen Patienten auch vergleichsweise klein.

Die Überprüfung und Evaluation der kontinuierlichen Einnahme wird in den DGPPN-S3-Leitlinien i.S. eines ‚Angebotes‘ eines „Therapeutischen Drug-Monitoring ... bei Verdacht auf Nicht-Einnahme“ (DGPPN 2019b: S.26) erwähnt. Dies dürfte in der realen Versorgungspraxis insbesondere im kassenärztlichen Bereich aber fast nie vorkommen und auch in der Behandlung in Psychiatrischen Institutsambulanzen eher selten Anwendung finden. Daten zur Medikamentenadhärenz und Weiterführung der Entlassungsmedikation bei den nicht wiederaufgenommenen Patienten waren jedenfalls für unsere Stichprobe nicht vorhanden.

Da das eigenmächtige Absetzen der Medikation bei den wiederaufgenommenen Patienten (N = 26/ 30% der wiederaufgenommenen) meist als wesentliche Vorbedingung der stationären Wiederaufnahme zu interpretieren war, ist für die nicht wiederaufgenommenen Patienten sogar eine eher größere Adhärenz zur Psychopharmakamedikation zu vermuten.

5. Zusammenfassung

Bei einer großen Stichprobe von klinikentlassenen Schizophrenie-Patienten in der psychiatrischen Routineversorgung wurde die Medikation mit Psychopharmaka bei der Entlassung aus stationärer Behandlung im Jahre 2016 in Bezug auf neun sich aus den Empfehlungen der derzeit geltenden DGPPN-S3-Leitlinie ergebende Behandlungsvarianten analysiert.

Außerdem untersuchten wir, wo dies möglich war, Zusammenhänge zwischen einer Rehospitalisierung innerhalb eines Jahres nach der Entlassung aus stationärer Behandlung und den pharmakologischen Behandlungsvarianten der Entlassmedikation.

Nahezu alle Patienten wurden mit der Empfehlung antipsychotischer Weiterbehandlung und entsprechender Medikation entlassen – davon ein vergleichsweise hoher Anteil mit einer ausschließlichen Medikation mit Second Generation Antipsychotika und davon wiederum ein hoher Anteil von Patienten mit den Präparaten Amisulprid und Clozapin. Der Vorrang dieser Präparate und eine geringe Zahl ausschließlich mit First Generation Antipsychotika behandelte Patienten charakterisiert unsere Stichprobe.

Entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien war die Monotherapie mit einem Antipsychotikum häufig und Hochdosierungen waren nur sehr selten zu beobachten.

Die Benutzung von Depotpräparaten kam eher selten vor. Die Augmentation von Antidepressiva, Antiepileptika, Benzodiazepinen und niederpotenten Neuroleptika entsprach den üblichen in der Literatur berichteten Raten. Dies war auch für das Vorkommen der in den Leitlinien und der Literatur meist kritisch gesehenen ‚komplexen Polypharmazie‘ (vier Psychopharmaka und mehr gleichzeitig) der Fall. Häufiger im Vergleich zur letzten AMSP-Studie mit umfangreichen Daten aus dem deutschen Sprachraum (Toto et al. 2019) war die Augmentation mit Stimmungsstabilisierern (vornehmlich Valproinsäure). Dies war besonders bei Clozapin als Antipsychotikum der Fall.

In Survival-Analysen über den Zusammenhang der verschiedenen Behandlungsvarianten und dem Rehospitalisierungsrisiko innerhalb eines Jahres nach zeigte sich interessanterweise nur für die Behandlungsvarianten, die auch in den Empfehlungen der Leitlinien ausdrücklich kritisch bewertet werden – die langfristige Augmentation von Stimmungsstabilisierern und komplexe Polypharmazie mit vier und mehr Psychopharmaka – negative Effekte. Wegen der Augmentation mit Stimmungsstabilisierern bei über der Hälfte der Clozapin-Patienten war auch das Ergebnis für die Medikation mit Clozapin zunächst negativ, hatte aber nach Abzug der Patienten mit dieser Behandlungsvariante keinen Bestand.

6. Literatur

Adel, Gabriel (2010): Gabapentin adjunctive to risperidone or olanzapine in partially responsive schizophrenia: an open-label pilot study, *Neuropsychiatric disease and treatment*, 6, 711-717

Advokat, Claire / Benjamin D. Hill / Joseph E. Comaty (2008): 'Real World' Comparison of First- and Second-Generation Antipsychotics in Regard to Length of Inpatient Hospitalization and Number of Re-hospitalizations, *Psychiatric Quarterly*, 79(1): 55-64

Alphs, Larry / Nina Schooler / John Lauriello (2014): How study designs influence comparative effectiveness outcomes: The case of oral versus long-acting injectable antipsychotic treatments for schizophrenia, *Schizophrenia Research*, 156, 228-232

Assion, Hans-Jörg / Alexander Schweppe / Hartmut Reinbold / Ulrich Frommberger (2019): Pharmacological treatment for schizoaffective disorder. A comparison with schizophrenia and bipolar disorder, *Nervenarzt*, 90(Suppl 1), S1-S8

Bandelow, Borwin / Joseph Zohar / Siegfried Kasper and Hans-Jürgen Möller (2008): How to grade categories of evidence, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 9(4), 224-247

Barber, Sarah / Uwaila Olotu / Martina Corsi / Andrea Cipriani (2017): Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD006324. DOI: 10.1002/14651858.CD006324.pub3.

Barnes, Thomas RE / Richard Drake / Carol Paton / Stephen J Cooper / Bill Deakin / Nicol Ferrier / Catherine J Gregory / Peter M Haddad / Oliver D / Howes / Ian Jones / Eileen M Joyce / Shôn Lewis / Anne Lingford-Hughes / James H MacCabe / David Cunningham Owens / Maxine X Patel / Julia MA Sinclair / James M Stone / Peter S Talbot / Rachel Upthegrove / Angelika Wieck and Alison R Yung (2020): Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *Journal of Psychopharmacology*, 34(1), 3-78

Benkert, Otto und Hippus, Hanns (2000): *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. Zweite überarbeitete Auflage*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag

Benperidol-Fachinformation (2015)

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/65531.pdf
[abgerufen am 09.03.2021]

Bossie Cynthia A. / Larry D. Alphs L and Christoph U. Correll (2015): Long-acting injectable versus daily oral antipsychotic treatment trials in schizophrenia: pragmatic versus explanatory study designs, *International Clinical Psychopharmacology*, 30, 272-281

Bioque, Miquel / Eduard Parellada / Clemente García-Rizo / Sílvia Amoretti / Adriana Fortea / Giovanni Oriolo / Pol Palau / Ester Boix-Quintana / Gemma Safont / Miquel Bernardo (2020): Clozapine and paliperidone palmitate antipsychotic combination in treatment-resistant schizophrenia and other psychotic disorders: A retrospective 6-month mirror-image study, *European Psychiatry*, 63(1), 1-7
<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.72> [abgerufen 26.11.2020]

Bortz, Jürgen und Nicola Döring (1995): *Forschungsmethoden und Evaluation. Zweite, vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

Campbell, Donald T. and Julian C. Stanley (1966): *Experimental and quasi-experimental Designs for Research*, Boston: Houghton Mifflin Company

Carmassi, Claudia / Francesca Milani / Carlo Antonio Bertelloni / Enrico Massimetti / Angelo Cerù / Liliana Dell'Osso (2021): Comparing re-hospitalisation rates in a real-world naturalistic 24-month follow-up of psychotic patients with different treatment strategies: Oral versus LAI antipsychotics, *International Journal of Clinical Practice*, Mar;75(3):e13787. doi: 10.1111/ijcp.13787. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33107121.

Carstensen, Gert (1989): Vom Heilversuch zum medizinischen Standard. *Deutsches Ärzteblatt*, 86(36), A2431-A2433

Chouinard, Guy / Anne-Noël Samaha / Virginie-Anne Chouinard / Charles-Siegfried Peretti / Nobuhisa Kanahara / Masayuki Takase / Masaomi Iyo (2017): Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy, *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86, 192-2019

Cohen, Jacob (1988): *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. Second Edition. New York, Lawrence Erlbaum

Correll, Christoph U. / Christine Rummel-Kluge / Caroline Corves / John M. Kane / Stefan Leucht (2009): Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 443-457

Correll, Christoph U. / Jose M. Rubio / Gabriella Inczedy-Farkas / Michael L. Birnbaum / John M. Kane / Stefan Leucht (2017): Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia, *JAMA Psychiatry*, 74(7), 675-685

De Hert, Marc / Jan Sermon / Paul Geerts / Kristof Vansteelandt / Joseph Peuskens / Johan Detraux (2015): The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with First- and Second-Generation Antipsychotics, *CNS Drugs*, 29(8):637-658

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (Hrsg.) (2006): *S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1, Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Darmstadt: Steinkopf-Verlag

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (Hrsg.) (2019a): *S3-Leitlinie Schizophrenie*. AWMF-Register Nr. 038-009. Langfassung - Stand: 15.03.2019, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-009l_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf [abgerufen 16.05.2020]

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (Hrsg.)(2019b): *S3-Leitlinie Schizophrenie*. AWMF-Register Nr. 038-009. Kurzfassung - Stand: 15.03.2019 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-009k_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf [abgerufen 16.05.2020]

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (Hrsg.)(2019c): *S3-Leitlinie Schizophrenie*. AWMF-Register Nr. 038-009. Leitlinienreport - Stand: 15.03.2019 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-009m_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf [abgerufen 16.05.2020]

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (2021): Leitlinien - Leitlinien & Publikationen –Stand 17.04.2021 <https://www.dgppn.de/leitlinien-publikationen/leitlinien.html> [abgerufen 17.04.2021]

Doering Stephan / Elfriede Müller / Wolfgang Köpcke / Adolf Pietzcker, Wolfgang Gaebel / Michael Linden / Peter Müller/ Franz Müller-Spahn / Joachim Tegeler and Gerhard Schüssler (1998): Predictors of Relapse and Rehospitalization in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder, *Schizophrenia Bulletin*, 24(1), 87-98

Dold, Markus / Gernot Fugger / Martin Aigner / Rupert Lanzenberger / Siegfried Kasper (2015): Dose escalation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Schizophrenia Research*, 166(1-3), 187-193

England, Mary L. / Dots Ongür / Glenn T. Konopaske / Rakesh Karmacharya (2011): Catatonia in Psychotic Patients: Clinical Features and Treatment Response, *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 23(2), 223-226

Englisch, Susanne / Andrea Esser / Frank Enning / Sarah Hohmann / Heike Schanz / Mathias Zink (2010): Augmentation with pregabalin in schizophrenia, *Journal of clinical Psychopharmacology*, 30(4), 437-440

Eysenck, Hans Jürgen (1994): Meta-analysis and it's problems, *British Medical Journal*, 309, 789-792

Fleischhacker Wolfgang W. und Hiroyuki Uchida (2014): Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(7), 1083–1093

Gallego, Juan A. / John Bonetti / Jianping Zhang / John M. Kane and Christoph U. Correll (2012): Prevalence and Correlates of Antipsychotic Polypharmacy: A systematic Review and Meta-regression of Global and Regional Trends from the 1970s to 2009, *Schizophrenia Research*, 2012 June ; 138(1): 18–28

Galling, Britte / Alexandra Rold / Katsuhiko Hagi / Liz Rietschel / Frozan Walyzada / Wei Zheng / Xiao-Lan Cao / Yu-Tao Xiang / Mathias Zink / John M. Kane / Jimmi Nielsen / Stefan Leucht / Christoph U. Correll (2017): Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis, *World Psychiatry*, 16, 77-89

Galling, Britta / JA Vernon / AK Pagsberg / A Wadhwa / E Grudnikoff E / AJ Seidman AJ / M Tsoy-Podosenin M / M Poyurovsky / JM Kane JM CU Correll (2018): Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137, 187-205

Gaudiano, Brandon A. / Carolina Guzman Holst / Alexandra Morena / Lauren E. Reeves / Valerie J. Sydnor / Gary Epstein-Lubow and Lauren M. Weinstock (2018): Complex Polypharmacy in Patients With Schizophrenia-Spectrum Disorders Before a Psychiatric Hospitalization, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 38, 180–187

Gelbe Liste – Pharmaindex. App-Version 3.0.134
<https://www.gelbe-liste.de/ausgaben/gelbe-liste-pharmindex-app>
 [Abgerufen 09.03.2021]

Girlanda, Francesca / Ines Fiedler / Esra Ayb / Corrado Barbuia and Markus Koesters (2013): Guideline implementation strategies for specialist mental healthcare, *Current Opinion in Psychiatry*, 26, 369-375

Girlanda, Francesca / Ines Fiedler / Thomas Becker / Corrado Barbui und Markus Koesters (2017): The evidence-practice gap in evidence based mental healthcare: systematic review and meta-analysis of guideline implementation studies, *The British Journal of Psychiatry*, 210, 24-30

Greene, Mallik / Tingjian Yan / Eunice Chang / Ann Hartry / Maëlys Touya & Michael S. Broder (2018): Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder, *Journal of Medical Economics*, 21:2, 127-134

Gregory, Angharad / Pavan Mallikarjun / Rachel Upthegrove (2017): Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis, *British Journal of Psychiatry*, 211, 198-204

Gründer, Gerhard / Martin Heinze / Joachim Cordes / Bernd Mühlbauer / Georg Juckel / Constanze Schulz / Eckart Rüter / Jürgen Timm (2016): Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind randomised study, *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 717-72

- Hasan, Alkomiet / Thomas Wobrock / Wolfgang Gaebel / Birgit Janssen / Jürgen Zielasek / Peter Falkai (2013): Nationale und internationale Leitlinien zur Schizophrenie - Update 2013 zum Stand der Empfehlungen zur antipsychotischen Medikation, *Nervenarzt*, 84, 1359-1368
- Hasan, Alkomiet / Peter Falkai / Isabell Lehmann / Wolfgang Gaebel (2020a): Clinical Practice Guideline Schizophrenia, *Deutsches Ärzteblatt International*, 117, 412-419
- Hasan, Alkomiet / Peter Falkai / Isabell Lehmann / Birgit Janssen / Thomas Wobrock / Jürgen Zielasek / Wolfgang Gaebel (2020b): Die aktualisierte S3-Leitlinie Schizophrenie. Entwicklungsprozess und ausgewählte Empfehlungen, *Nervenarzt*, 91, 26-33
- Helfer, Bartosz / Myrto T. Samara / Maximilian Huhn / Elisabeth Klupp / Claudia Leucht / Yikang Zhu / Rolf R. Engel / Stefan Leucht (2016), Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis, *American Journal of Psychiatry*, 173(9), 876-886
- Heres, Stephan (2014): Long Acting Injectable Antipsychotics: An Underutilized Treatment Option, *Journal of Clinical Psychiatry*, 75, 1263-1265
- Horowitz, Einav / Lisa Carroll Bergman / Charna Ashkenazy / Irit Moscona-Hurvitz / Haya Grinvald-Fogel / Racheli Magnezi (2014): Off-Label Use of Sodium Valproate for Schizophrenia, *PLOS ONE*, 9(3), s92573
- Hotopf, Matthew / Rachel Churchill and Glyn Lewis (1999): Pragmatic randomised controlled trials in psychiatry, *The British Journal of Psychiatry*, 175, 217–23.
- Hudson, Christopher G.(2019): Five-year rehospitalization experience of a state-wide cohort of persons with schizophrenia, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 54(7), 861-870
- Huhn, Maximilian / Adriani Nikolakopoulou / Johannes Schneider-Thoman / Marc Krause / Myrto Samara / Natalie Peter / Thomas Arndt / Lio Bäckers / Philipp Rothe / Andrea Cipriani / John Davis / Georgia Salanti / Stefan Leucht (2019): Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, *Lancet*, 394, 339-351
- Hui, Christy L.M. / Bertha S.T. / Edwin H.M. Lee / Sherry K.W. Chan / Wing C. Chan / Y.N. Suen YN and Eric Y.H. Chen (2019): A systematic review of clinical guidelines on choice, dose, and duration of antipsychotics treatment in first- and multi-episode schizophrenia, *International Review of Psychiatry*, 3: 5-6, 441-459
- IBM Corporation (2013): IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0.0.0. Armonk, NY: IBM Corporation
- Jeon, Sang Won and Yong-Ku Kim (2017): Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome, *International Journal of Molecular Sciences*, 18, 2074-2190

Jeste, Dilip V. / Colin A. Depp and Barton W. Palmer (2006): Magnitude of Impairment in Decisional Capacity in People With Schizophrenia Compared to Normal Subjects: An Overview, *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 121- 128

Johnson, Erik / Rune A. Kroken / Else-Marie Loberg / Maria Rettenbacher / Inge Joa / Tor Ketil Larsen et al. (2020): Amisulpiride, aripiprazole, and olanzapine in patients with schizophrenia-spectrum disorders (BeSt InTro): a pragmatic, rater-blind, semi-randomised trial, *The Lancet Psychiatry*, 7(11), 945-954

Jox, Ral J. / Andreas Spickhoff / Georg Marckmann (2017): Forschung mit nicht Einwilligungsfähigen. Nach dem Gesetz ist vor dem Gesetz, *Deutsches Ärzteblatt*, 114(11), A520 – A522

Kane, John, M. / Taishiro Kishimoto / Christoph U. Correll (2013): Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry, *Journal of Clinical Epidemiology*, 66, S37-S41

Kasteridis, Panagiotis / Jemimah Ride / Nils Gutacker / Lauren Aylott / Ceri Dare / Tim Doran / Simon Gilbody / Maria Goddard / Hugh Gravelle / Tony Kendrick / Anne Mason / Nigel Rice / Najma Siddiqi / Rachael Williams / Rowena Jacobs (2019): Association between antipsychotic polypharmacy and outcomes for people with serious mental illness in England, *Psychiatric Services*, 70(8), 650-656

Kishimoto, Taishiro / Masahiro Nitta / Michael Borenstein / John M. Kane / Christoph U. Correll (2013): Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mirror-Image Studies, *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(10), 957-965

Kishimoto, Taishiro / Katsuhiko Hagi / Masahiro Nitta / Stefan Leucht / Mark Olfson / John M. Kane and Christoph U. Correll (2018): Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies, *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), 603-619

Kishimoto, Taishiro , Katsuhiko Hagi, Masahiro Nitta, John M. Kane, Christoph U. Correll (2019): Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons, *World Psychiatry*, 18, 208-224

Kleinbaum, David G. und Mitchel Klein (2005): *Survival Analysis*. Second Edition. New York: Springer Science+Business Media

Krause, Marc / Yikang Zhu / Maximilian Huhn / Johannes Schneider-Thoma / Irene Bighelli / Adriani Nikolakopoulou & Stefan Leucht (2018): Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(7), 625-39

Längle, Gerhard / Tillmann Steinert / P. Weiser / W. Schepp / S. Jaeger / C. Pfiffner / K. Frasch / G.W. Eschweiler / T. Messer / D. Croissant / T. Becker / R. Kilian (2012) Effects of polypharmacy on outcome in patients with schizophrenia in routine psychiatric treatment, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(5), 372-381

Lenhard, Wolfgang und Alexandra Lenhard (2016): Berechnung von Effektstärken <https://www.psychometrica.de/effektstarke.html>. DOI: 10.13140/RG.2.2.17823.92329 [Abgerufen 09.03.2021]

Leucht, Stefan / Kristian Wahlbeck / Johannes Hamann / Werner Kissling (2003): New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis, *Lancet*, May 10 361(9369), 1581-1589

Leucht, Stefan (2007): Psychiatric treatment guidelines: doctor non-compliance or insufficient evidence? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 417 – 419

Leucht, Stefan / Caroline Corves / Dieter Arbter / Rolf R. Engel (2009): Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis, *Lancet*, 373 (9657), 31-41

Leucht, Stefan / Andrea Cipriani / Loukia Spineli / Dimitris Mavridis / Deniz Örey / Franziska Richter / Myrto Samara / Corrado Barbui / Rolf R. Engel / John R. Geddes / Werner Kissling / Marko Paul Stapf/ Bettina Lässig / Georgia Salanti, / John M. Davis (2013): Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis, *Lancet*, 382, 952-961

Leucht, Stefan / Myrto Samar / Stephan Heres / Maxine X. Patel / Scott W. Woods and John M. Davis (2014): Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotics: The Minimum Effective Dose Method, *Schizophrenia Bulletin*, 40(2), 314-326

Li, Xianbin / Yilang Tang / Chuanyue Wang (2013): Adjunctive Aripiprazole Versus Placebo for Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *PLoS One*, Aug 1;8(8):e70179

Lin, Shi-Ku (2020): Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(2), 125–131

Möller, Hans-Jürgen und Wolfgang Maier (2007): Probleme der „evidence-based medicine“ in der Psychopharmakotherapie. Problematik der Evidenzgraduierung und der Evidenzbasierung komplexer klinischer Entscheidungsprozesse, *Nervenarzt*, 78, 1014–1027

Nasrallah, Henry A. (2007): The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(4), 260-267

NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline [CG178]. Published date: February 2014 Last updated: March 2014 (2014) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178v> [Abgerufen 08.11.2019]

Ogino, Shino / Seiya Miyamoto / Nobumi Miyake and Noburo Yamaguchi (2014): Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68(1), 37-49

Ollenschläger, Günther (2004): Medizinischer Standard und Leitlinien – Definitionen und Funktionen. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 98, 176–179

Patel, Maxine X. / Nawal Bent-Ennakhil / Christophe Sapin / Sylvie di Nicola / Jean-Yves Lozen / Anna-Greta Nylander and Stephan Heres (2020): Attitudes of European physicians towards the use of long-acting injectable antipsychotics, *BMC Psychiatry*, 20(1), 123, <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02530-2> [Abgerufen 24.11.2020]

Pfeffer, Gerald / Guy Chouinard / Howard C Margoese (2005): Gabapentin in the treatment of antipsychotic-induced akathisia in schizophrenia, *International Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20 (3), 179-181

Pfiffner, Carmen / Tilman Steinert / Reinhold Kilian / Thomas Becker / Karel Frasch / Gerhard Eschweiler / Gerhard Längle/ Daniela Croissant / Wiltrud Schepp / Prisca Weiser / Susanne Jaeger (2014): Rehospitalization risk of former voluntary and involuntary patients with schizophrenia, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(11), 1719-1729

Pitschel-Walz, Gabi / Stefan Leucht / Josef Bäuml / Werner Kissling and Rolf R. Engel (2001): The Effect of Family Interventions on Relapse and Rehospitalization in Schizophrenia - A Meta-analysis, *Schizophrenia Bulletin*, 27(1), 73-92

Pridan, Shani / Yehuda Baruch / Marnina Swartz / Yoram Barak (2014): Amisulpride for older patients with long-standing schizophrenia, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(6), 736-73

Rothwell, Peter M. (2005): External validity of randomised controlled trials: “To whom do the results of this trial apply?” *Lancet*, 365, 82 – 93

Rupprecht, Rainer / Michel Soyka / Renate Grohmann / Eckhardt Rüter / Hans-Jörg Möller (2004): Zur Problematik der Kombination von Clozapin mit Benzodiazepinen, *Nervenarzt*, 75(9), 857-860

Samara, Myrto T. / Markus Dold / Myrsini Gianatsi / Adriani Nikolakopoulou / Bartosz Helfer / Georgia Salanti / Stefan Leucht (2016): Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia. A Network Meta-analysis, *Jama Psychiatry*, 73(3), 199-210

Schmidt-Kraepelin, Christian / Bernd Puschner / Sabine Loos / Birgit Janssen (2013): Antipsychotische Polypharmazie bei Patienten mit Schizophrenie und hoher Versorgungsinanspruchnahme. *Psychiatrische Praxis*, 40, 380-384

Schmitt, A. / B. May / B. Müller / M. Zink / D. F. Braus / F. A. Henn (2004): Die Wirkung von Antipsychotika auf glutamaterge Neurotransmission im Tiermodell, *Nervenarzt*, 75(1), 16-22

Slade, Mike and Stefan Priebe (2001): Are randomised control studies the only gold that glitters, *The British Journal of Psychiatry*, 179, 286-587

Sommer, Iris E. / Marieke J. H. Begemann / Anke Temmerman / Stefan Leucht (2012): Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: A Quantitative Literature Review, *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 1003–1011

Stahl, Stephen M. (1999): Antipsychotic Polypharmacy, Part 1: Therapeutic Option or Dirty Little Secret? *Journal of Clinical Psychiatry*, 60:7, 425-426

Stroup, Scott / Tobias Gerhard / Stephen Crystal / Cecilia Huang / Mark Olfson (2016): Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia, *Journal of American Psychiatry*, 173(2), 166-73

Stroup, Scott T. / Tobias Gerhard / Stephen Crystal / Cecilia Huang / Zhiqiang Tan / Melanie M. Wall / Chacku Mathai and Mark Olfson (2019): Comparative Effectiveness of Adjunctive Psychotropic Medications in Patients With Schizophrenia, *JAMA Psychiatry*, 76(5), 508–515

Takehima, Masahiro / Hiroyasu Ishikawa / Takashi Kanbayashi / Tetsuo Shimizu (2018): Gabapentin enacarbil for antipsychotic induced akathisia in schizophrenia patients: a pilot open-labeled study, *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 3179-3184

Tiihonen, Jari / Kristian Wahlbeck (2006): Glutamatergic drugs for Schizophrenia, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003730.pub2> [Abgerufen 09.03.2021]

Tiihonen, Jari / Kristian Wahlbeck / Jouko Lönnqvist / Timo Klaukka / John P. A. Ioannidis / Jan Volavka / Jari Haukka (2006): Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study, *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38881.382755.2F (published 6 July 2006) [Abgerufen 19.05.2021]

Tiihonen, Jari / Jaana T. Suokas / Jaana M. Suvisaari / Jari Haukka / Pasi Korhonen (2012): Polypharmacy With Antipsychotics, Antidepressants, or Benzodiazepines and Mortality in Schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*, 69(5), 476-483

Tiihonen, Jari / Ellenor Mittendorfer-Rutz / Maila Majak / Juha Mehtälä / Fabian Hoti / Erik Jedenius / Dana Enkusson / Amy Leval / Jan Sermon / Antti Tanskanen / Heidi Taipale (2017): Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia, *Jama Psychiatry*, 74(7), 686-693

Tiihonen, Jari / Heidi Taipale / Juha Mehtälä / Pia Vattulainen / Christoph U. Correll / Antti Tanskanen (2019): Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia, *Jama Psychiatry*, 76(5), 499-507

Toto, Semin / Renate Grohmann / Stefan Bleich / Helge Frieling / Hannah N. Maier / Waldemar Greil / Joachim Cordes / Christian Schmidt-Kraepelin / Siegfried Kasper / Susanne Stubner / Detlef Degner / Katrin Druschky / Tristan Zindler / Alexandra Neyazi A (2019): Psychopharmacological Treatment of schizophrenia over time in 30 908 inpatients: data from the AMSP study, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22, 560–573

Tseng, Ping-Tao / Yen-Wen Chen / Weilun Chung / Kun-Yu Tu, MD / Hung-Yu Wang / Ching-Kuan Wu and Pao-Yen Lin (2016): Significant Effect of Valproate Augmentation Therapy in Patients With Schizophrenia. A Meta-analysis Study, *Medicine (Baltimore)*, 95(4), 1-10

Tuominen, Harri J. / Jari Tiihonen / Kristian Wahlbeck (2005): Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and metaanalysis, *Schizophrenia Research*, 72(2-3), 225-234

Wang, Yijun / Jun Xia / Bartosz Helfer / Chunbo Li / Stefan Leucht (2016): Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No.: CD004028.
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004028.pub4/full>
 [Abgerufen 09.03.2021]

Wagner, Elias / Lisa Löhrs / Dan Siskind / William G. Honer / Peter Falkai and Alkomiet Hasan (2019): Clozapine augmentation strategies – a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance, *Journal of Psychopharmacology*, 33(4), 423-435

Weinmann, Stefan / Birgit Janssen / Wolfgang Gaebel (2005): Guideline adherence in medication management of psychotic disorders: an observational multisite hospital study, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(1), 18-25

Weinmann, Stefan / Kösters, Michael / Becker Thomas (2007): Effects of implementation of psychiatric guidelines on provider performance and patient outcome: systematic review, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 420 – 433

Wobrock, Thomas / Friedrich Schneider und Peter Falkai (2010): Leitlinienintentionen der DGPPN, *Nervenarzt*, 81, 1041-1048

Zhang, Jian-Ping / Juan A. Gallego / Delbert G. Robinson / Anil K. Malhotra / John M. Kane and Christoph U. Correll (2013): Efficacy and Safety of Individual Second-Generation vs First-Generation Antipsychotics in First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(6): 1205 – 1218

Zheng, Wei / Yu-Tao Xiang / Xin-Hu Yang / Ying-Qiang Xiang / Jose de Leon (2017): Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(5), 498-505

Zhu, Yikang / Marc Krause / Maximilian Huhn / Philipp Rothe / Johannes Schneider-Thoma / Anna Chaimani / Chunbo Li / John M Davis / Stefan Leucht (2017): Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses, *Lancet Psychiatry*, Sep 4(9), 694-705

Zhu, Yikang / Chunbo Li / Maximilian Huhn / Philipp Rothe / Marc Krause / Irene Bighelli / Johannes Schneider-Thoma / Stefan Leucht (2017): How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis, *European Neuropsychopharmacology*, Sep;27(9):835-844.

Zwiener, Isabella / Maria Blettner / Gerhard Hommel (2011): Überlebenszeitanalysen. *Deutsches Ärzteblatt*, 108(10), 163 – 169

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nikolay Ivanov, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die medikamentöse Behandlung klinikentlassener schizophrener Patienten in der Routineversorgung. Leitlinienempfehlungen und Wiederaufnahmen. - Pharmacological treatment of schizophrenic patients after hospital discharge in routine treatment settings.Guideline recommendations and rehospitalisation.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Dr.med. Felix Hohl-Radke (Ärztlicher Direktor und Chefarzt des ASKLEPIOS-FACHKLINIKUM, Brandenburg/Havel) und bei Herrn Professor Dr.med. Peter Zimmermann (BUNDESWEHR KRANKENHAUS, Berlin) für die Ermöglichung des Dissertationsvorhabens und die Betreuung und Unterstützung dabei herzlich bedanken.

Bei Herrn Dipl.Psych.Dr.phil. Wolfgang Kaiser bedanke ich mich für die ausführliche Beratung bei der Methodik und Statistik der Arbeit sowie bei deren Ausarbeitung.

Vor allem aber danke ich meiner Frau Anna und meinen Kindern Emilia, Louisa und Maximilian für die Geduld, die sie für meine Arbeit aufgebracht haben.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Ivanov, Nikolay
Emailadresse: nikolay.ivanov@charite.de
Matrikelnummer: 207636
PromotionsbetreuerIn: Prf. Dr. med. P. Zimmermann
Promotionsinstitution / Klinik: Charite Campus Mitte

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Herr Nikolay Ivanov* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- *Termin 1: 20.02.2023*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die gewählten statistischen Methoden sind einer medizinischen Dissertation angemessen
- Korrekte Formulierung bezüglich statistischem Testen und der Interpretation der Ergebnisse

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: _____ Name des Beraters/ der Beraterin:

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel