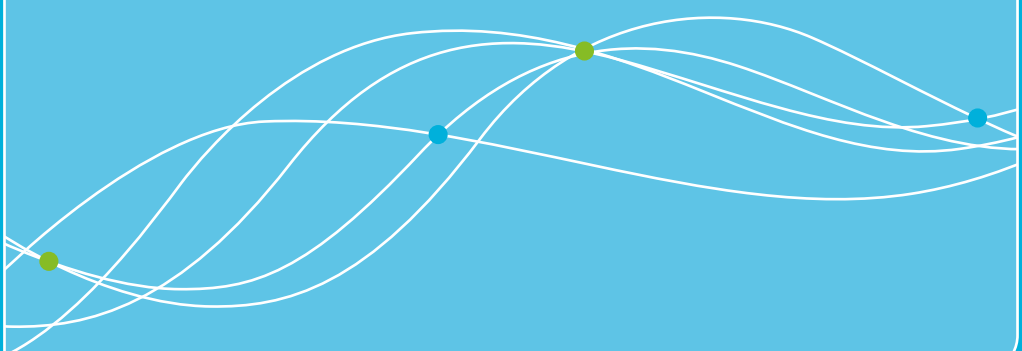


Beiträge und Analysen

Gesundheitswesen

aktuell 2024

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp



Petra A. Thürmann, Danny Wende, Christoph Bobeth
Versorgungspraxis versus Leitlinie und Studienlage –
Einsatz von Psychopharmaka mit Fokus auf Neuroleptika
Seite 222–250

doi: 10.30433/GWA2024-222

Petra A. Thürmann, Danny Wende, Christoph Bobeth

Versorgungspraxis versus Leitlinie und Studienlage – Einsatz von Psychopharmaka mit Fokus auf Neuroleptika

Antipsychotika sind ein wichtiges therapeutisches Instrument in der Behandlung psychisch kranker Menschen. Der therapeutischen Wirksamkeit stehen jedoch auch Nebenwirkungen gegenüber, sodass die adäquate Wirkstoffauswahl, Therapiedauer und Komedikation unabdingbar sind. Der folgende Beitrag beleuchtet die Versorgungspraxis mit Antipsychotika in Deutschland vor dem Hintergrund der Versorgungsleitlinien und der aktuellen Studienlage. Betrachtet werden die Häufigkeiten und spezifischen Verteilungen von Antipsychotika sowie deren Komedikation bei Depression, Demenz und im Zusammenhang mit dem Parkinson-Syndrom. Dabei ergaben sich Hinweise, dass die Medikation nicht immer leitliniengerecht erfolgt.

Ziel des Artikels

Die Pharmakotherapie ist bei der Behandlung psychisch kranker Menschen ein wichtiges therapeutisches Werkzeug. Zur geeigneten Wirkstoffauswahl, Therapiedauer, Komedikation, Indikationsstellung und vielem mehr existieren zahlreiche Studien und konsentrierte Versorgungsleitlinien. Die Versorgungssituation der medikamentösen Behandlung psychisch kranker Patientinnen und Patienten mit Wirkstoffen aus der Gruppe der Neuroleptika in Deutschland wird nachfolgend empirisch untersucht und die Ergebnisse werden im Lichte der Versorgungsleitlinien und der Studienlage bewertet. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der Anwendung dieser Wirkstoffgruppe bei älteren Menschen mit und ohne Pflegebedarf.

Einleitung

Jedes Jahr sind mehr als 25 Prozent der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland von einer psychiatrischen Erkrankung betroffen (DGPPN 2023). Am häufigsten werden Angststörungen diagnostiziert (15,4 Prozent), gefolgt von sogenannten affektiven Störungen (9,8 Prozent; überwiegend Depressionen) und Störungen durch Alkohol oder Medikamentenkonsum (5,7 Prozent), wobei mehrere Erkrankungen bei einer Person gleichzeitig vorliegen können (Jacobi et al. 2016). Betrachtet man nur die schweren

Verläufe, so wurde in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2016 bei etwa zwei Prozent der Erwachsenen eine schwere Depression und bei etwa 1,5 Prozent eine schwere psychotische Störung angegeben (Schneider et al. 2019). Man geht davon aus, dass die Lebenserwartung von Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen um etwa zehn Jahre verkürzt ist, wobei Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie endokrine und metabolische Störungen im Vordergrund stehen (Schneider et al. 2019).

Zu den Behandlungsoptionen gehören verschiedene psychotherapeutische und psychosoziale Maßnahmen, die Pharmakotherapie nimmt jedoch eine bedeutsame Rolle in der Behandlung von psychischen Erkrankungen ein. Mit etwa 2,6 Millionen DDD (defined daily doses) im Jahr 2022 in der GKV stehen sie im Hinblick auf die Verordnungshäufigkeit nur hinter den Angiotensinrezeptorblockern, Antidiabetika, Lipidsenkern, Ulkustherapeutika und Calciumantagonisten zurück. Dementsprechend befinden sich alle Psychopharmaka zusammen auf dem neunten Platz der nettokostenstärksten Arzneimittel (Mühlbauer und Ludwig 2023).

Warum stehen Neuroleptika im Fokus?

Im Fokus dieser Analyse stehen Neuroleptika, auch als Antipsychotika bezeichnet. Diese Wirkstoffe werden für verschiedenste Indikationen eingesetzt, vor allem zur Behandlung von Schizophrenien und anderen wahnhaften Störungen, beispielsweise im Rahmen von affektiven Störungen (depressiven und/oder manische Episoden), Angststörungen oder demenziellen Erkrankungen (Tabelle 2). Besonders bei älteren Menschen werden sie auch bei Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von Erregungszuständen verordnet. Aufgrund ihrer sedierenden Wirkung haben sie in den letzten Jahren die abhängigkeits-erzeugenden Benzodiazepine und Z-Substanzen teilweise ersetzt (Seifert et al. 2023).

Gerade bei älteren Menschen mit Demenz und insbesondere in Einrichtungen der Langzeitpflege werden überwiegend Neuroleptika der ersten Generation (First Generation Antipsychotics = FGA, auch „typische Neuroleptika“ genannt; Tabelle 1) häufig bei Unruhe und aggressivem Verhalten eingesetzt. Untersuchungen zeigen, dass etwa 40 Prozent der Bewohner mit Demenz Antipsychotika erhalten, und zwar länger als die empfohlenen vier bis sechs Wochen und oftmals auch im Off-Label-Use (DGN und DGPPN 2023;

Thürmann 2017; Mann et al. 2023). Die meisten Neuroleptika werden als „potenziell inadäquate Medikation“ (PIM) im Alter bezeichnet, da vor allem die Vertreter der ersten Generation aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften nicht nur stark sedierend wirken, sondern auch zu Mundtrockenheit und Obstipation führen, Blasenfunktionsstörungen begünstigen, das Sturzrisiko erhöhen und die Kognitionsfähigkeit weiter verschlechtern (Mann et al. 2023). Bei älteren Menschen mit Demenz erhöhen Neuroleptika das Risiko für Gefäßverschlüsse, insbesondere für einen Schlaganfall (Yunusa et al. 2022). Daher befinden sich auch in den Fachinformationen der Hersteller entsprechende Warnhinweise und Empfehlungen zu regelmäßigen Absetzversuchen. Hinzu kommt, dass viele FGA schwere Herzrhythmusstörungen hervorrufen können (Höschl 2015). Neuroleptika der zweiten Generation (Second Generation Antipsychotics = SGA; Tabelle 1) zeichnen sich im Vergleich zur ersten Generation durch geringere motorische und psychische Nebenwirkungen aus, zeigen hingegen häufiger somatische Nebenwirkungen (wie Begünstigung von Adipositas oder Diabetes mellitus) (Yunusa et al. 2022; Rotella et al. 2020; Pillinger et al. 2020).

Während Neuroleptika relativ gut im akuten Setting von schweren Psychosen und bipolaren Störungen wirken und in der Dauertherapie zu einer Reduktion der Suizidalität beitragen, wirken sie relativ schwach auf die Negativ-Symptome bei Schizophrenie. Das sind die Symptome, die zum sozialen Rückzug führen und sich im chronischen Verlauf sehr ungünstig manifestieren.

Während es also bei den Neuroleptika der ersten Generation besondere Bedenken im Hinblick auf ihre Verordnungen bei betagten Menschen gibt, stehen im Vordergrund der Anwendung von SGA vor allen Dingen Aspekte des Off-Label-Use beziehungsweise eines großzügigen Einsatzes, beispielsweise von Quetiapin bei Depressionen, da dieser Wirkstoff als einziger Wirkstoff über diese Indikation verfügt.

Die vorliegende Analyse der Verordnungsdaten von Neuroleptika soll insbesondere die Anwendung dieser Wirkstoffe bei alten Menschen beleuchten sowie die zunehmende Verordnung auch bei jüngeren Menschen im Zusammenhang mit Depressionen und anderen psychischen Erkrankungen als den für diese Medikamente zugelassenen Indikationsgebieten.

Methodisches Vorgehen

Datengrundlagen

Die empirischen Analysen erfolgen auf Basis der Daten der BARMER mit insgesamt etwa neun Millionen Versicherten. Im Vergleich zum Bereich der gesamten GKV sind etwas mehr Frauen bei der BARMER versichert und die regionale Verteilung in den Bundesländern weicht ab. Die erforderlichen Daten liegen anonymisiert und standardisiert vor, die Einholung eines Votums einer Ethikkommission war nicht erforderlich. Die vorliegenden Analysen erfolgten in einer Quartalsbetrachtung, das bedeutet Versicherten quartale wurden eingeschlossen, wenn diese vollständig beobachtbar waren. Für die Verordnungszahlen standen die Jahre 2017 bis 2022 zur Verfügung. Auch die Diagnosen konnten für den Zeitraum von 2017 bis 2022 verwendet werden. Es wurde zu jedem Quartal eine Vorbeobachtungsphase hinsichtlich der dokumentierten Diagnosen von einem Jahr angenommen, sodass krankheitsbezogene Auswertungen für den Zeitraum von 2018 bis 2022 erfolgten.

Erläuterung der ausgewählten Wirkstoffe

Psychopharmaka werden in verschiedene Gruppen unterteilt, wobei ältere Klassifikationen eher an den Krankheitsbildern und chemischen Gruppen orientiert sind (beispielsweise „trizyklische Antidepressiva“) und neuere Klassifikationen sich an den Wirkmechanismen (beispielsweise Noradrenalin/Serotonin-Verstärker) orientieren. Da die vorliegende Untersuchung auf nach dem ATC-System kodierten Wirkstoffen beruht, die allgemein gebräuchlich ist, werden im Folgenden die klinisch orientierten Klassifikationen verwendet. Davon ausgehend werden Psychopharmaka grob unterteilt in solche gegen Angst- und Schlafstörungen (Tranquilizer und Hypnotika), Antidepressiva, Neuroleptika und solche gegen ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom).

Tabelle 1: Empirisch betrachtete Wirkstoffe aus der Gruppe der Neuroleptika (ATC N05)

erste Generation (FGA)	zweite Generation (SGA)
Benperidol, Bromperidol, Chlorprothixen, Droperidol, Flupentixol, Fluphenazin, Fluspirilen, Haloperidol, Levomepromazin, Melperon, Perazin, Pimozid, Pipamperon, Promethazin, Protiphendyl, Thioridazin, Zuclopenthixol	Aripiprazol, Amisulprid, Clozapin, Sulpirid, Paliperidon, Olanzapin, Quetiapin, Cariprazin, Risperidon, Asenapin, Triapid, Ziprasidon

Als Neuroleptikum wurde die Abgabe eines Medikaments mit entsprechender Klassifikation (ATC N05 [ausgewählte PZN]) gezählt. Die Neuroleptika wurden nach dem Merkmal erster (FGA) und zweiter (SGA) Generation unterteilt (Tabelle 1). Als Antidepressiva wurden in den empirischen Analysen alle Stoffe mit einem ATC-Kode N06A betrachtet, eine weitere Unterteilung wurde nicht vorgenommen. Das Abgabedatum definierte den Indexzeitpunkt und das entsprechende Indexquartal hinsichtlich der Feststellung einer etwaigen Erkrankung der Patientinnen und Patienten und damit der Indikation der Präparate.

Tabelle 2: Zugelassene Indikationsgebiete der am häufigsten verordneten Neuroleptika der zweiten (SGA) und ersten Generation (FGA)

Wirkstoff	Indikation nach Fachinformation
Aripiprazol (SGA) (Fachinfo 2022)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren ▪ Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und zur Prävention einer neuen manischen Episode bei Erwachsenen, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen ▪ bis zu zwölf Wochen andauernde Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahren
Olanzapin (SGA) (Fachinfo 2020)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schizophrenie ▪ manische Episoden einer bipolaren Störung ▪ Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen zur Vorbeugung eines Rezidivs
Quetiapin (SGA) (Fachinfo 2022)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung der Schizophrenie ▪ Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden und von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen ▪ Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben ▪ Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben
Risperidon (SGA) (Fachinfo 2022)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schizophrenie ▪ Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden assoziiert mit bipolaren Störungen ▪ Kurzzeitbehandlung (bis zu sechs Wochen) von anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nicht-pharmakologische Methoden nicht ansprechen und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht ▪ symptomatische Kurzzeitbehandlung (bis zu sechs Wochen) von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern im Alter ab 5 Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung

Wirkstoff	Indikation nach Fachinformation
Promethazin (FGA) (Fachinfo 2022)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen ▪ Übelkeit und Erbrechen (bei Versagen anderer Maßnahmen) ▪ Schlafstörungen bei Erwachsenen (bei Versagen anderer Maßnahmen)
Melperon (FGA) (Fachinfo 2022)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlafstörungen, Verwirrheitszustände und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei Patienten der Geriatrie und Psychiatrie, Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen, Alkohol-Krankheit
Pipamperon (FGA) (Fachinfo 2018)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten ▪ bei psychomotorischen Erregungszuständen

In Tabelle 2 sind die Indikationsgebiete der am häufigsten verordneten Neuroleptika (Seifert et al. 2023) aufgeführt. Die häufig verordneten Wirkstoffe aus der Gruppe der ersten Generation greifen an verschiedensten Stellen im zentralen Nervensystem an. Sie machen sehr müde, was einerseits als Schlafmittel genutzt werden kann, andererseits zu einer ausgeprägten Schläfrigkeit auch tagsüber führen kann. Sie werden daher auch überwiegend zur Behandlung von Schlafstörungen und Unruhe eingesetzt, ihre Wirksamkeit gegenüber Wahnvorstellungen ist gering. Sie verfügen darüber hinaus über ein spezifisches Nebenwirkungsspektrum, das von akuten Gesichtskrämpfen über Parkinson-Symptome (unter anderem Zittern insbesondere der Hände, Kleinschrittigkeit, Sturzneigung) bis hin zu irreversiblen Bewegungsstörungen reicht (Höschl 2015). Daher sind diese Medikamente vor allem bei Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines Parkinson-Syndroms zu vermeiden. Stark antipsychotisch wirksame Arzneistoffe aus der ersten Generation werden deutlich seltener eingesetzt. Hier werden die Vertreter aus der zweiten Generation bevorzugt. Eine Ausnahme stellt noch Haloperidol dar, das als starkes und schnell wirkendes Neuroleptikum beispielsweise bei akuten deliranten Zuständen eingesetzt wird.

Die Neuroleptika der zweiten Generation (SGA) bewirken kaum bis gar keine parkinsonoiden Symptome, führen aber oftmals zu einer deutlichen Gewichtszunahme, einer Erhöhung des Blutzuckers und einer ungünstigen Veränderung des Lipidprofils mit Entwicklung von Diabetes mellitus und anderen metabolischen Erkrankungen (Zhang et al. 2013; Pillinger et al. 2020). Wie bereits erwähnt wurde, treten Herz-/Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen als eine sehr häufige und ernst zu nehmende Komorbidität

bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen auf. Bedenkt man die Tatsache, dass Schizophrenien und schwere Depressionen auch schon im jüngeren Lebensalter auftreten, sind die Folgen einer Dauertherapie sorgfältig abzuwägen (DGPPN 2019). Im Hinblick auf die ungünstigen metabolischen Eigenschaften werden zahlreiche und regelmäßige Laborkontrollen sowohl von den Herstellern als auch in den Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen (DGPPN 2019; Cooper et al. 2016). In der Leitlinie wird explizit darauf hingewiesen, dass die Patientinnen und Patienten über alle diese Nebenwirkungen informiert werden.

In methodischer Hinsicht erschwert die Vielzahl der Indikationen für Neuroleptika eine Analyse und Bewertung von reinen Verordnungszahlen. Hohe Verordnungszahlen von FGA (und SGA) bei Hochbetagten können auf einen Einsatz bei demenziell Erkrankten oder Menschen mit Schlafstörungen hinweisen. Außerdem lässt sich hier zudem der Einsatz von potenziell inadäquater Medikation im Alter ersehen. Bei jüngeren Patientinnen oder Patienten kann nur eine Annäherung an die Problematik erfolgen (auch unter Hinzunahme von Informationen über Diagnosen).

Erläuterung der ausgewählten ICD-10-Diagnosen

In den empirischen Analysen werden die betrachteten Diagnosen in folgende Gruppierungen gegliedert:

- Unter dem Oberbegriff „Schizophrenie“ wurde ein Versichertenquartal gezählt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: eine ambulante (Kennzeichen „gesichert“) oder stationäre Diagnose (ICD-10: F20-29) liegt im Quartal der Verordnung oder im vorangegangenen Quartal vor. Unter den hier gewählten Diagnosen befinden sich neben der Schizophrenie auch andere Formen von wahnhaften Störungen.
- Als Depression wurde ein Versichertenquartal gewertet, wenn eine ambulante (Kennzeichen „gesichert“) oder stationäre Diagnose (ICD-10: F32, F33, F53) im Quartal oder im vorangegangenen Quartal vorlag und wenn gleichzeitig keine Diagnose für eine Schizophrenie vorlag. Hier sind leichte bis schwere Depressionen abgebildet, einschließlich der Wochenbettdepression, ohne bipolare Störungen und manische Episoden.

- Ebenso wurde als Demenz bewertet, wenn eine ambulante (Kennzeichen "gesichert") oder stationäre Diagnose (ICD-10: F00, F01, F02) im Quartal oder im vorangegangenen Quartal vorlag und ein Mindestalter von 65 Jahren erreicht war. Ausgehend von der Tatsache, dass eine Demenz in der Regel irreversibel ist, wurde allen nachfolgenden Quartalen ebenfalls der Status Demenz zugeordnet.
- Als Parkinson wurde ein Versichertenquartal gezählt, wenn eine ambulante (Kennzeichen "gesichert") oder stationäre Diagnose (ICD-10: G20, G21, G22) im Quartal oder im vorangegangenen Quartal vorlag. Auch hier wurde allen nachfolgenden Quartalen der Status Parkinson zugeordnet.

Ergebnisse der empirischen Analysen

Verordnungen von Neuroleptika und Antidepressiva

Die Verordnungszahlen der Neuroleptika und Antidepressiva nahmen in den vorangegangenen Jahren kontinuierlich zu. Während im Jahr 2017 noch etwa 20 von 1.000 Versicherten eine Verordnung für ein Neuroleptikum erhielten, waren es im Jahr 2022 bereits etwa 23 je 1.000 Versicherte. Die Zahl der Versicherten mit Verordnung eines Antidepressivums stieg im gleichen Zeitraum von etwa 55 auf 58 je 1.000 (Abbildung 1).

Bei beiden Arzneistoffklassen kam es bis zum vierten Quartal 2022 zu einer Zunahme – nämlich auf etwa 23 von 1.000 Versicherten, die eine Verordnung für ein Neuroleptikum erhielten, und besonders deutlich auf etwa 60 von 1.000 Versicherten mit der Verordnung eines Antidepressivums (Abbildung 1).

Abbildung 2A zeigt die Altersverteilung bei den Neuroleptika, aufgeteilt in die Stoffklassen der ersten und zweiten Generation für die Jahre 2018 und 2022.

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf im Versichertenanteil mit Verschreibung für Neuroleptika (oben) und Antidepressiva (unten) zwischen 2017 und 2022



Quelle: BARMER-Daten 2017-2022, eigene Berechnung

Abbildung 2A: Alters- und Geschlechtsverteilung im Versichertenanteil mit Verschreibung für Neuroleptika FGA und SGA

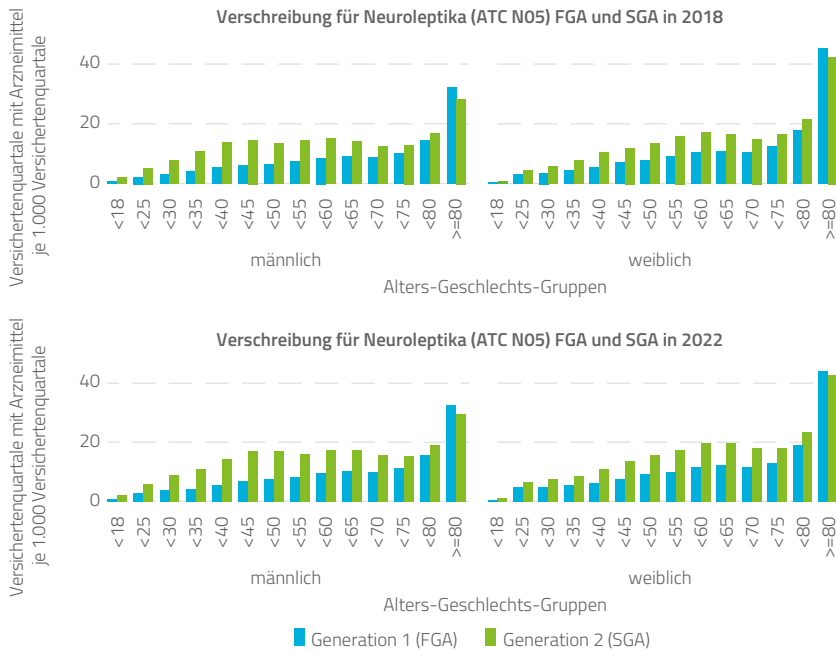
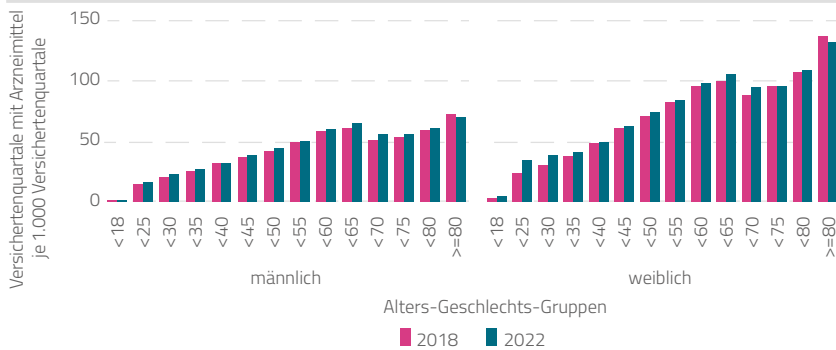
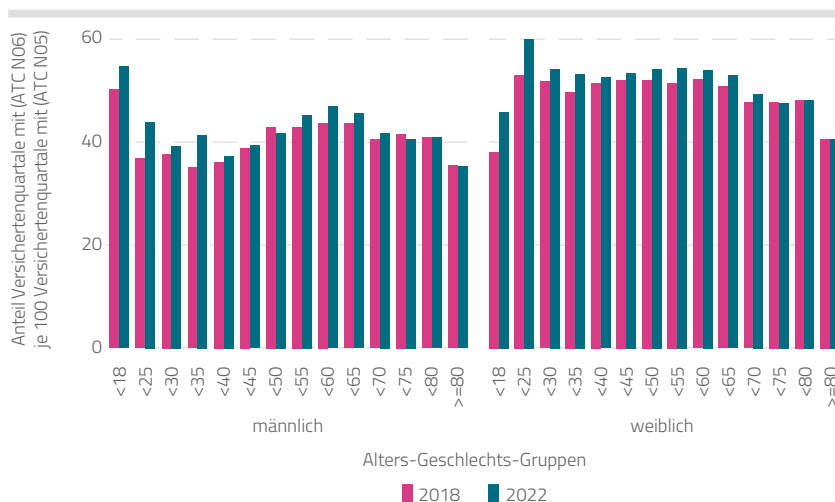


Abbildung 2B: Alters- und Geschlechtsverteilung im Versichertenanteil mit Antidepressiva für 2018 und 2022



Bis zu einem Alter von etwa 60 Jahren (je nach Geschlecht und Jahr) erhalten deutlich mehr Patientinnen und Patienten ein Neuroleptikum der zweiten Generation. Vor allem im höheren Lebensalter werden mehr Neuroleptika der ersten Generation eingesetzt, das bedeutet solche mit einem eher sedierenden Einfluss. Auffällig ist der etwa gleich hohe Anteil von betroffenen Patientinnen und Patienten in der Altersklasse über 80 Jahre. Hier ist die Verordnungsprävalenz für beide Generationen von Neuroleptika gleich hoch, sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist hier die Verordnungsprävalenz doppelt so hoch wie bei der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen.

Abbildung 3: Komedikation von Neuroleptika und Antidepressiva in den Jahren 2018 und 2022



Quelle: BARMER-Daten 2018 und 2022, eigene Berechnung

Abbildung 3 zeigt die Komedikation von Neuroleptika und Antidepressiva aus Sicht der Neuroleptika-Patientinnen und -Patienten. Das bedeutet, dass diejenigen Versicherten dargestellt werden, die Neuroleptika erhalten haben und davon wiederum der Anteil an Versicherten, welche im gleichen Quartal auch ein Antidepressivum verordnet bekommen haben. Die Abbildung zeigt eine Quote von etwa 50 Prozent Komedikation. Bei den Männern waren es etwa 40 Prozent und bei den Frauen etwa 55 Prozent. Zudem

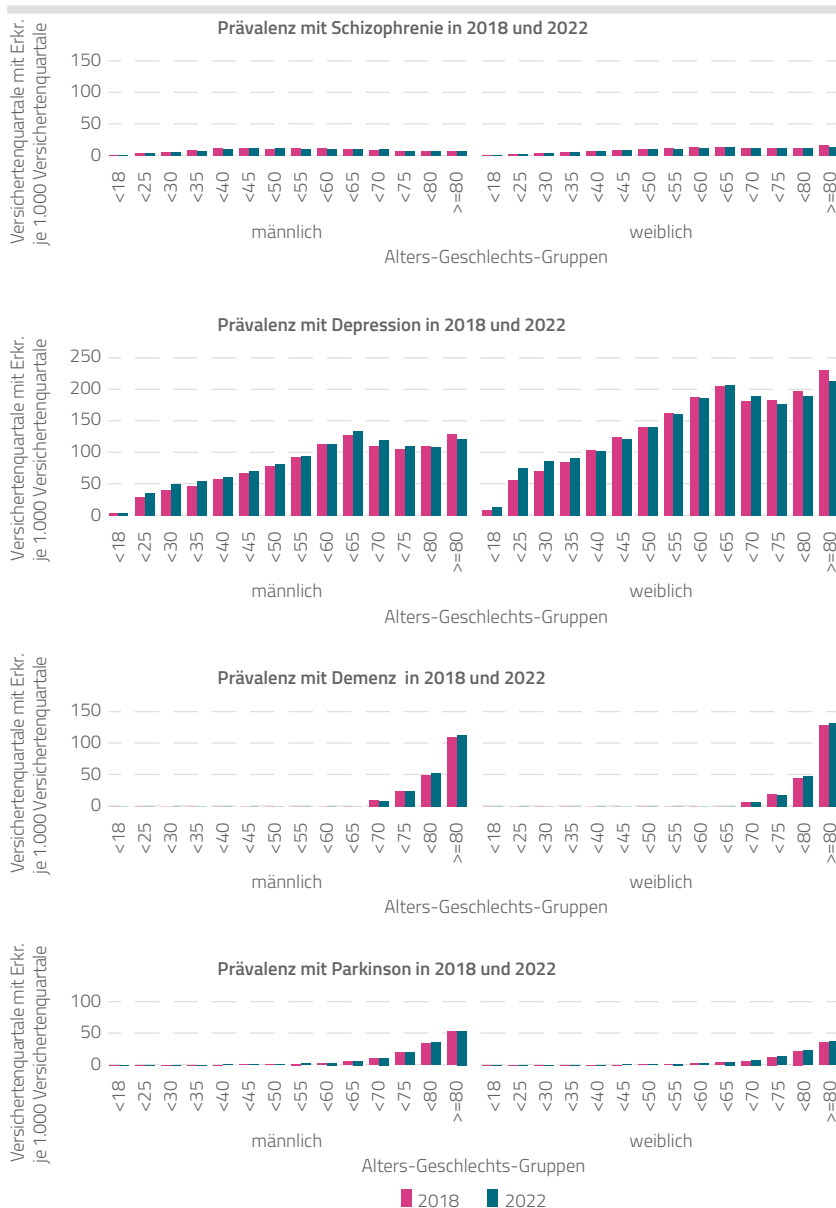
war die Komedikation vor allem bei den unter 18-Jährigen und im mittleren Alter ausgeprägt und nahm im höheren Alter wieder ab. In nahezu allen Altersgruppen zeigt sich bei der Komedikation von Antidepressiva und Neuroleptika ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Besonders in der Altersgruppe ab 75 Jahren erhalten fast doppelt so viele Frauen gleichzeitig ein Antidepressivum und ein Neuroleptikum.

Krankheitsprävalenzen

Die Verordnungshäufigkeit von Neuroleptika und Antidepressiva folgte sowohl hinsichtlich Alter und Geschlecht als auch im Zeitverlauf der Häufigkeit von Schizophrenie und Depression (Abbildung 4). Wie zu erwarten, zeigt die Darstellung der Krankheitsprävalenz (anhand der vorgenannten Diagnosekriterien) deutliche Alters- und Geschlechtsunterschiede. Während Diagnosen aus dem Spektrum der Erkrankungen mit Schizophrenie und wahnhaften Symptomen bei jüngeren Männern gegenüber den Frauen etwas häufiger vorkommen, wird diese Diagnose bei älteren Frauen etwas häufiger gestellt als bei älteren Männern. Anhand der Abbildung 4 lässt sich zum Beispiel ablesen, dass beispielsweise im Jahr 2022 bei zwölf von 1.000 Versichertenquartalen von Männern zwischen 40 und 44 Jahren die Diagnose einer solchen Erkrankung gestellt wurde, während es bei Frauen in derselben Altersgruppe nur etwa acht von 1.000 waren. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen anderer Untersuchungen und Befragungen (Ihle et al. 2007; Möller-Leimkühler 2019), die von einer Lebenszeitprävalenz von etwa einem Prozent (für beide Geschlechter) ausgehen, wobei Geschlechterunterschiede kontrovers diskutiert werden. Hier muss allerdings auch das Ausmaß beachtet werden, in dem nur Diagnosen für eine Schizophrenie gezählt, oder auch bipolare Störungen und beispielsweise Alkohol- und Drogenabhängigkeit mitbewertet werden.

Bei den Depressionen ergibt sich ein bekanntes Muster, das bedeutet Frauen erhalten in allen Altersklassen häufiger die Diagnose einer Depression, und die Diagnose Depression ist je nach Altersgruppe und Geschlecht deutlich häufiger als die Diagnose einer Schizophrenie oder wahnhaften Störung. Im DEGS1 (Busch et al. 2013) wurde die Lebenszeitprävalenz bei Frauen mit 19,8 Prozent bei einem niedrigen und 13,9 Prozent bei einem hohen sozioökonomischen Status angegeben, bei Männern lagen diese Lebenszeitprävalenzen bei jeweils 8,8 Prozent und 6,6 Prozent (Ihle et al. 2007).

Abbildung 4: Prävalenz je 1.000 Versichertenquartale mit Schizophrenie, Depression, Demenz und Parkinson für die Jahre 2018 und 2022



Quelle: BARMER-Daten 2018 und 2022, eigene Berechnung

Bei der Diagnose Demenz sieht man besonders in der Altersgruppe der Menschen über 80 Jahre ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 113 von 1.000 bei den Männern und 132 von 1.000 bei den Frauen. Zwischen den Jahren 2018 und 2022 sieht man zwar Schwankungen zwischen den Quartalen, aber nur wenig Unterschiede in der Jahresgesamtbetrachtung. Die Prävalenz der Demenz in Deutschland lag im Jahr 2021 etwa bei zwei Prozent, bei den über 65-Jährigen wird sie im Mittel mit rund 8,5 Prozent in Westeuropa angegeben. Im hohen Lebensalter steigt die Prävalenz stark an, bei den über 90-Jährigen wird sie mit 39 Prozent für Frauen und 29 Prozent für Männer in Europa angegeben. Die Prävalenzen auf Basis der dokumentierten gesicherten Diagnosen liegen allerdings deutlich unterhalb dieser Studienergebnisse (Abbildung 4).

Verordnungen von Neuroleptika bei Patientinnen und Patienten mit Depressionen

Im Folgenden wird die Gabe von Neuroleptika im Zusammenhang mit den einzelnen dargestellten Erkrankungen betrachtet. Wie eingangs erläutert, werden Neuroleptika nicht nur bei den entsprechenden Diagnosen einer Schizophrenie oder wahnhaften Störungen eingesetzt, sondern auch als Beruhigungsmittel bei Schlafstörungen und Unruhe anstelle der abhängigkeits erzeugenden Benzodiazepine oder Z-Substanzen. Ferner ist Quetiapin aus der Gruppe der SGA zur Unterstützung bei Versagen einer Monotherapie mit einem Antidepressivum zugelassen und gemäß der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie werden auch Aripiprazil, Olanzapin und Risperidon im Off-Label-Use empfohlen (BÄK, KBV und AWMF 2022). Insbesondere auf die letzte Konstellation bezieht sich die Abbildung 5.

Von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer Depression erhalten nahezu unabhängig von Alter und Geschlecht etwa 38 von 1.000 ein Neuroleptikum der ersten Generation – mit Ausnahme wiederum der Altersgruppe der Hochbetagten über 80 Jahren. Hier sind es erneut nahezu doppelt so viele Patientinnen und Patienten. Bei den Neuroleptika der zweiten Generation verhält es sich anders. Die Verordnungszahlen sind nahezu doppelt so hoch, insbesondere in den jüngeren Lebensjahren und bei Männern zwischen 30 und 60 Jahren. Frauen in dieser Altersgruppe erhalten – bei der Diagnose einer Depression – seltener Neuroleptika. Wenn Neuroleptika der ersten Generation verordnet werden, dann zu einem hohen Anteil schwach bis mittelstark

antipsychotisch und eher schlaffördernd wirkende Vertreter wie Promethazin, Pipamperon und Melperon. Bei den Vertretern der zweiten Generation handelt es sich – wie erwartet – überwiegend um Quetiapin, Risperidon und Olanzapin. Es lässt sich also feststellen, dass insbesondere Neuroleptika der zweiten Generation einen breiten Eingang in die Therapie von Patientinnen und Patienten mit Depressionen gefunden haben, nämlich bei 50 bis 75 von 1.000 Betroffenen, gerade auch unter 60 Jahren.

Abbildung 5: Anteil von Patientinnen und Patienten mit Neuroleptika FGA und SGA unter den Versicherten mit einer Depression für die Jahre 2018 und 2022

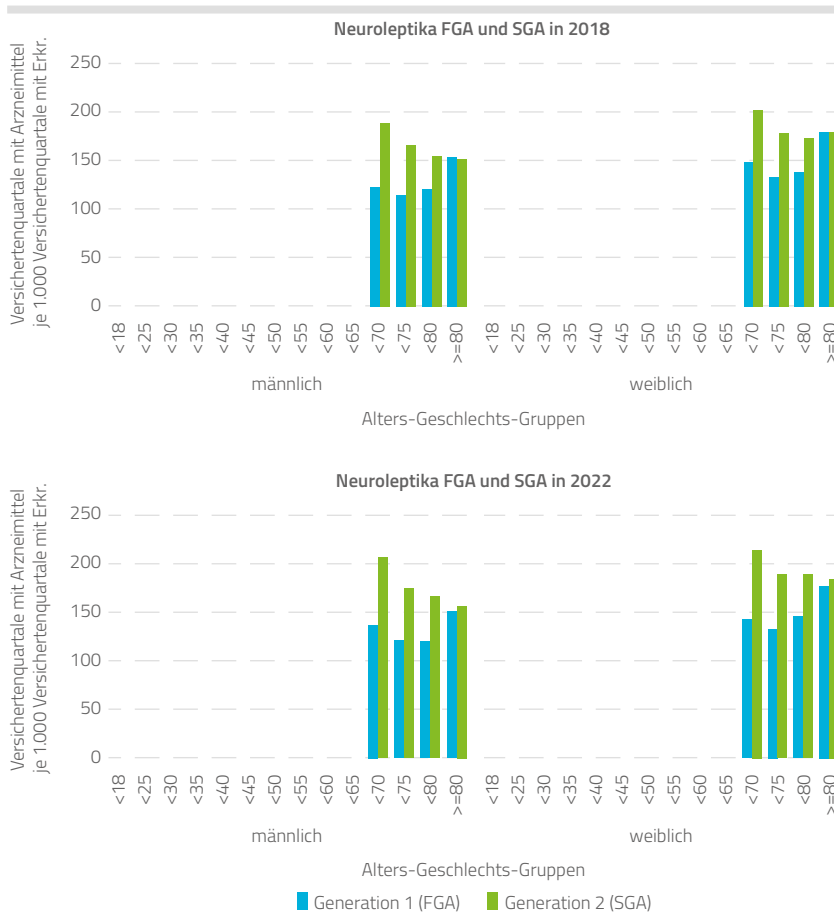


Verordnungen von Neuroleptika bei Menschen mit Demenz

Auch bei der Demenz stehen bei den Neuroleptika der ersten Generation Pipamperon und Melperon im Vordergrund, zwei eher schwache bis mittelstark wirkende Neuroleptika mit sedierender Wirkung und ebenso das stark sedierende und schwache Neuroleptikum Promethazin. Bei den Vertretern der zweiten Generation stehen Risperidon, Quetiapin und Olanzapin auf den vorderen Rängen der Wirkstoffe. Insgesamt werden die beiden Generationen nahezu unabhängig vom Alter und Geschlecht etwa gleich häufig bei etwa 140 je 1.000 Versichertenquartalen mit Demenz angewandt (Abbildung 6).

Die Verordnungshäufigkeit von Neuroleptika bei älteren Menschen, insbesondere mit Demenz, wird schon seit vielen Jahren diskutiert. Im Jahr 2021 erhielten 1,4 Prozent aller nicht-pflegebedürftigen Personen in der GKV mindestens ein Neuroleptikum (2015: 1,7 Prozent) und 6,6 Prozent (2015: 7,1 Prozent) mindestens ein Antidepressivum verordnet. Bei den Pflegebedürftigen lagen die entsprechenden Zahlen bei 15,3 Prozent (2015: 18,7 Prozent) und 18,7 Prozent (2015: 20,1 Prozent). Betrachtet man alle Psychopharmaka zusammen, so erhielten 57 Prozent der Bewohner in stationärer Altenpflege mindestens ein solches Medikament verordnet, hingegen nur 27 Prozent derjenigen, die nur Pflegegeld bezogen (Matzk et al. 2023). Im Jahr 2015 konnte gezeigt werden, dass insbesondere Pflegebedürftige mit eingeschränkter Alltagskompetenz (das bedeutet überwiegend mit Demenz) im Mittel 15 Prozent häufiger ein Neuroleptikum verordnet bekommen – verglichen mit derselben Pflegestufe, aber ohne eingeschränkte Alltagskompetenz, und zwar unabhängig davon, ob ambulant oder stationär versorgt (Schwinger et al. 2017).

Abbildung 6: Anteil von Patientinnen und Patienten mit Neuroleptikum FGA und SGA unter den Versicherten mit einer Demenz für die Jahre 2018 und 2022



Die Verordnungsdauer sollte möglichst vier bis sechs Wochen nicht überschreiten (DGN und DGPPN 2023; Mann et al. 2023; Hager et al. 2019). Aufgrund der im Vergleich zu Depressionen hohen Verordnungsraten kann ein Überschreiten im Zusammenhang mit der pflegerischen Versorgungssituation von Demenzpatientinnen und Demenz-

patienten vermutet werden. Aufgeteilt nach Art der Pflegeleistung in der Kurzzeitpflege, Pflegesachleistung, Tagespflege und vollstationärer Pflege wird im Folgenden der Anteil der Patientinnen und Patienten mit längerfristiger Neuroleptikaverordnung dargestellt (Abbildungen 7A und 7B).

Während von den in der Häuslichkeit lebenden demenziell Erkrankten mehr als 80 Prozent überhaupt keine Neuroleptika erhalten, sind es bis zu 30 Prozent in der Kurzzeit- und der stationären Pflege, die mindestens bis zu 50 DDD eines Neuroleptikums im Jahr erhalten, was entweder einer Therapie nach Bedarf oder einer kurzzeitigen Therapie, die beendet werden konnte, entspricht. Allerdings sind es etwa 25 Prozent, die mit über 100 und bis zu über 300 DDD eine sehr häufige Bedarfsmedikation oder eine niedrig dosierte Dauertherapie erhalten. Interessant ist der Befund, dass häufige und hohe Dosierungen mit zunehmendem Alter geringer werden, wenn man die Unterschiede bei den über 70-Jährigen im Vergleich zu den über 80-Jährigen beiderlei Geschlechts betrachtet. Personen, die Sachleistungen oder Tagespflege beziehen, erhalten weniger Neuroleptika verordnet als solche mit Kurzzeitpflege oder in einer stationären Einrichtung.

Fokussiert man nur auf solche Seniorinnen und Senioren, die wenigstens eine Neuroleptikaverordnung in einem Jahr erhalten (Abbildungen 7A und 7B; ausgenommen die Kategorie 0 DDD), so sind es ja nach Art der Pflege zwischen 35 und 60 Prozent, die nur bis zu 50 DDD erhalten, das bedeutet, bei denen entweder die sechs Wochen in dem Beobachtungszeitraum von einem Jahr eingehalten wurden, oder nur selten bei Bedarf ein Neuroleptikum angewendet wurde (Abbildungen 7A und 7B). Andererseits empfangen zwischen 60 und 70 Prozent der über 70-Jährigen in der stationären Langzeitpflege bereits zwischen 50 und 100 DDD, was für eine recht häufige Bedarfsmedikation oder eine niedrig dosierte Therapie über mehrere Monate spricht. Auch in dieser Betrachtung zeigt sich, wenn auch mit geringeren Unterschieden zwischen den Pflegearten, durchgängig die Tendenz, dass bei Hochbetagten die Anzahl der DDD niedriger wird. Das spricht entweder für weniger Tage unter Therapie oder für deutlich niedrigere Dosierungen.

Abbildung 7A: Anteil von Patientinnen und Patienten mit definierten Tagesdosen an Neuroleptika bei gleichzeitiger Pflegeleistung für die Jahre 2018 und 2022



Quelle: BARMER-Daten 2018 und 2022, eigene Berechnung

Abbildung 7B: Anteil von Patientinnen und Patienten mit definierten Tagesdosen an Neuroleptika bei gleichzeitiger Pflegeleistung für die Jahre 2018 und 2022

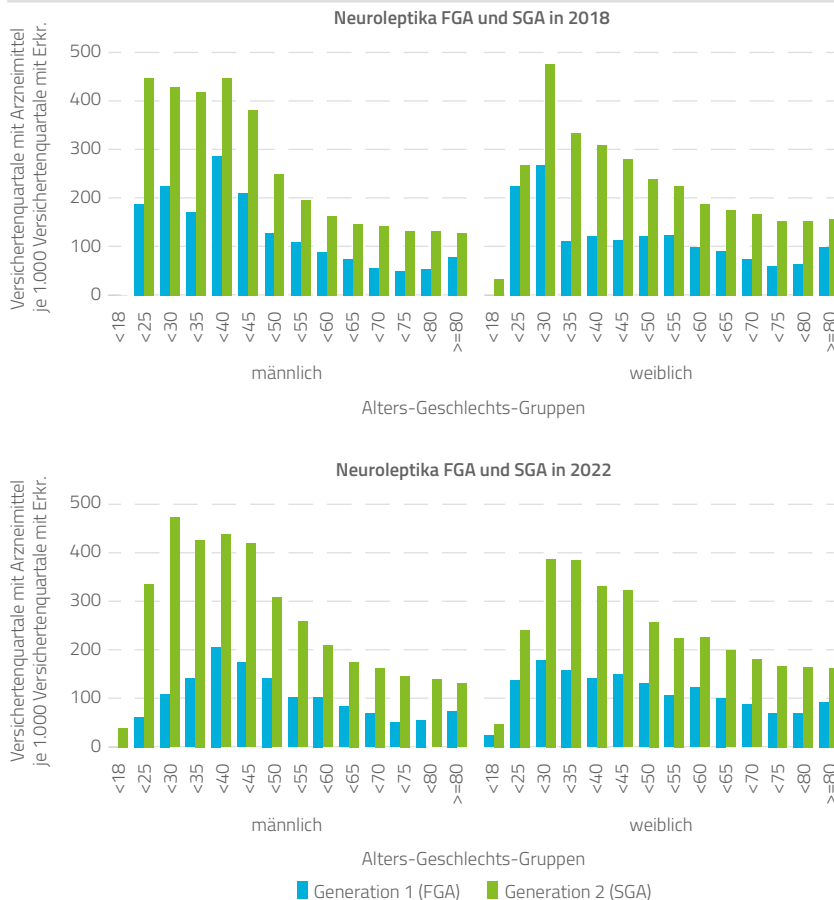


Quelle: BARMER-Daten 2018 und 2022, eigene Berechnung

Verordnungen von Neuroleptika bei Menschen mit Parkinson-Syndrom

Die hohen Quoten und die atypische Altersverteilung des Parkinson-Syndroms im Zusammenhang mit der Neuroleptikversorgung sind auffällig. Von 1.000 Patientinnen-beziehungsweise Patientenquartalen mit der Diagnose eines Parkinson-Syndroms wurde 2018 beispielsweise bei Frauen im Alter zwischen 25 und 29 Jahren in etwa 267 Quartalen ein Neuroleptikum der ersten Generation verordnet (Abbildung 8).

Abbildung 8: Anteil von Patientinnen und Patienten mit Neuroleptika FGA und SGA unter den Versicherten mit einem Parkinson-Syndrom für die Jahre 2018 und 2022



Quelle: BARMER-Daten 2018 und 2022, eigene Berechnung

Hier ist davon auszugehen, dass das Parkinson-Syndrom als Nebenwirkung der Neuroleptikagabe beobachtet und kodiert wurde. Die relativ hohe Verordnungsrates von Neuroleptika der ersten Generation bei jungen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines Parkinson-Syndroms kann vermutlich ganz überwiegend auf die Kodierung der Nebenwirkungen der Therapie mit Neuroleptika zurückgeführt werden, denn in dieser

Altersgruppe ist ein idiopathisches Parkinson-Syndrom eher sehr selten. Die ebenfalls hohen Verordnungszahlen von Neuroleptika der zweiten Generation, auch bei jungen Menschen mit Parkinson, liegen vermutlich an den Nebenwirkungen einer gleichzeitigen Gabe von Neuroleptika der ersten Generation beziehungsweise an dem (wenn auch selteneren) Auftreten dieser Nebenwirkung auch unter Wirkstoffen der zweiten Generation. Bei älteren Patientinnen und Patienten kann man anhand der vorliegenden Daten nicht abschätzen, ob kodierte Parkinson-Syndrome eine Nebenwirkung der Neuroleptikabehandlung sind (überwiegend bei den jüngeren Patientinnen und Patienten, siehe oben) oder ob es sich um Patientinnen und Patienten mit Parkinson-Syndrom handelt, die zu einem nicht unerheblichen Anteil unter psychotischen Symptomen leiden und dafür zurecht ein Neuroleptikum der zweiten Generation erhalten. In diesem Fall sind es auch nicht wenige Verordnungen von Clozapin, welches keine parkinsonoiden Symptome hervorruft und besonders empfohlen wird trotz der bedrohlichen Nebenwirkung einer schweren Blutbildveränderung.

Diskussion

Eine spezifische Betrachtung der Verordnungen von Neuroleptika ist auch unter der Kenntnis einiger Diagnosen nicht trivial, da Neuroleptika – genau wie Antidepressiva – bei einer Vielzahl von Diagnosen eingesetzt werden können. Bei den Neuroleptika zeigen sich zwei kritische Punkte. Die häufige Komedikation mit Antidepressiva beziehungsweise die Verordnung bei Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer Depression zeigt, dass die in der nationalen Versorgungsleitlinie bei Therapieversagen von Antidepressiva vorgeschlagene Augmentation durch ein niedrig dosiertes Neuroleptikum nicht selten angewendet wird (BÄK, KBV und AWMF 2022).

Reflektiert man die augmentierende Therapie mit Neuroleptika bei Depressionen einmal kritisch, so zielt die „Basistherapie“ mit Antidepressiva eben pharmakologisch sehr ungenau auf bestimmte Symptome wie Antriebslosigkeit und Niedergeschlagenheit ab, ohne auf individuell vorhandene Dysbalancen von Botenstoffen im Gehirn einzugehen. Der Komplexität und Variabilität psychischer Erkrankungen anhand der Beeinflussung eines Botenstoffs im Gehirn Rechnung zu tragen, ist zu kurz gegriffen. Dies erklärt wahrscheinlich auch den geringen Effekt der Antidepressiva gegenüber Placebos in Studien sowie die Bereitschaft, weitere Ansätze zu testen (Nedic Erjavec et al. 2021).

Der zunehmende Einsatz von atypischen Neuroleptika bei Depressionen wird insgesamt kritisch gesehen, nicht nur aufgrund des bereits geschilderten Nebenwirkungsrisikos, sondern auch aufgrund der mangelnden Evidenz und dem Off-Label-Use mit Ausnahme von Quetiapin. Dänische Autoren ermittelten, dass Quetiapin sehr häufig von allgemeinmedizinisch tätigen Ärzten und weniger von Fachärzten verordnet wird und dass die Häufigkeit der Verordnungen weder zu der Häufigkeit von psychotischen Störungen noch schwersten Depressionen passt (Højlund et al. 2022a). Aber auch andere Neuroleptika werden häufiger bei Patientinnen und Patienten mit diversen Diagnosen eingesetzt als bei tatsächlich vorliegenden Schizophrenien oder anderen wahnhaften Störungen.

Man könnte annehmen, dass die relativ niedrigen Dosierungen, die auch zur Augmentation bei Depressionen nach der nationalen Versorgungsleitlinie Depressionen dienen, nur geringe metabolische Auswirkungen haben. Allerdings liegen mittlerweile mehrere pharmako-epidemiologische Analysen vor, die den Zusammenhang auch zwischen einer niedrig dosierten Therapie mit Quetiapin und einem erhöhten Risiko für ungünstige metabolische Veränderungen (Stogios et al. 2022) und auch kardiovaskuläre Ereignisse aufzeigen (Højlund et al. 2022b). Dieses Risiko erscheint besonders erhöht für Frauen und Patientinnen und Patienten über 65 Jahre. Dies entspricht wiederum den Ergebnissen zu den metabolischen Veränderungen unter Neuroleptika bei Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie und wahnhaften Störungen. Hier weist von den häufig verordneten Wirkstoffen besonders Olanzapin ein sehr hohes Risiko im Hinblick auf eine Gewichtszunahme auf, und Quetiapin und Risperidon schneiden möglicherweise etwas besser ab. Allerdings scheinen sich alle drei Wirkstoffe bezüglich der Veränderung des Cholesterinspiegels nicht relevant voneinander zu unterscheiden (Pillinger et al. 2020).

Bei allen Analysen zu den metabolischen Veränderungen und kardiovaskulären Ereignissen muss betont werden, dass Patientinnen und Patienten mit den verschiedensten psychischen Erkrankungen a priori unterschiedliche Vorbedingungen aufweisen – und zwar für kardiovaskuläre Ereignisse und Sterblichkeit einerseits sowie für Effekte von Pharmaka andererseits. Zur Illustration: Eine Patientin oder ein Patient mit einer Schizophrenie hat ein relativ hohes Risiko für einen Tod durch Suizid, der möglicherweise

durch eine Pharmakotherapie verhindert werden kann. Auch wenn sich das metabolische Profil ungünstig verändert, ist der Nutzen dennoch deutlich größer. Und in diesem Beispiel ist auch hoffentlich die Lebensqualität insgesamt deutlich verbessert. Bei einer hypothetisch erkrankten Person mit einer Depression, die mit Antidepressiva nicht zufriedenstellend behandelt ist, ist das Sterberisiko durch Suizid möglicherweise etwas geringer und der potenzielle Schaden, der durch die metabolische Veränderung und das Risiko einer Herzrhythmusstörung hervorgerufen wird, ist im Hinblick auf den Endpunkt Tod größer als der potenzielle Nutzen. Dennoch profitiert die Patientin oder der Patient eventuell subjektiv im Hinblick auf ihre oder seine Krankheitssymptome. Dieser Unsicherheit und einem solchen Bedarf einer individuellen Therapieabschätzung wird auch in der Leitlinie Rechnung getragen: „Die Evidenzqualität für synergistische Effekte bei der Augmentation mit Antipsychotika ist für die einzelnen Wirkstoffe sehr heterogen. Dennoch bewertet die Leitliniengruppe die Augmentation mit Antipsychotika als eine Strategie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Monotherapie mit Antidepressiva, gleichwertig zu den anderen im Algorithmus genannten Optionen. [...] Da eine Augmentation mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen verbunden ist, spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.“

Die vorliegende Analyse bestätigt Beobachtungen, dass Neuroleptika in der stationären Pflege deutlich häufiger und länger verordnet werden, als es nach der Leitlinie empfohlen wird. Letztere empfiehlt bei agitiertem Verhalten personalisierte Aktivierung, Musiktherapie oder Berührungstherapie (DGN und DGPPN 2023). Neuroleptika sollten nur zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Ein monatliches Absetzen sollte erwogen werden. Auch hier wird auf das erhöhte Mortalitätsrisiko, zerebrovaskuläre Ereignisse und ein Fortschreiten des kognitiven Verlusts hingewiesen. Bei psychotischen Symptomen wie Wahn und Halluzinationen werden Risperidon und Haloperidol zeitlich begrenzt und in möglichst niedriger Dosis vorgeschlagen.

Zahlreiche Studien und Metaanalysen haben mittlerweile belegt, dass die Anwendung von SGA bei Patientinnen und Patienten mit Demenz das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse erhöht und die Gesamtsterblichkeit darunter ansteigt (Yunusa et al. 2022). Je nach Untersuchung wird Schläfrigkeit als Problem beobachtet (Yunusa et al. 2022).

Auch ist aufgrund des Einflusses auf die Blutdruckregulation das Sturzrisiko erhöht (Dyer et al. 2023; Korkatti-Puoskari et al. 2023). Hinzu kommt, dass die Gabe von allen Psychopharmaka zu einem Fortschreiten des Verlusts kognitiver Funktionen beiträgt (Chandramouleshwaran et al. 2023). Dem steht ein relativ geringer Nutzen entgegen, der meist auch nur kurzzeitig aufrechterhalten wird. In systematischen Reviews und internationalen Empfehlungen wird daher vorgeschlagen, Neuroleptika auch wieder abzusetzen beziehungsweise langsam auszuschleichen (Kopf 2024; Hager et al. 2019; van Leeuwen et al. 2018). Im internationalen Vergleich ließe sich ein „Nachholbedarf“ in der Hinsicht für Deutschland aufzeigen, wenn man dazu die Verordnungsraten von Neuroleptika in Altenheimen in Schweden und im Vereinigten Königreich (UK) betrachtet (Thürmann 2017).

Zusammenfassend beschreiben die vorliegenden Daten den aktuellen Stand der Verordnungen von Neuroleptika bei jüngeren und älteren Patientinnen und Patienten mit verschiedensten Indikationen. Die Daten lassen ausreichend Raum für Ansätze zur Optimierung einer sicheren Gestaltung der Psychopharmakatherapie.

Literatur

- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022). Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2. 2022. doi: 10.6101/AZQ/000505 www.leitlinien.de/depression (Download am 8. April 2024).
- Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., Schlack, R. und Hapke, U. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 56. S. 733–739. doi: 10.1007/s00103-013-1688-3.
- Chandramouleeshwaran S., Khan W. U., Inglis F. und Rajji, T. K. (2023). Impact of psychotropic medications on cognition among older adults: a systematic review. In: Int Psychogeriatr. S. 1–18. doi: 10.1017/S1041610223000844.

- Cooper, S. J., Reynolds G. P. with expert co-authors: Barnes, T., England, E., Haddad, P. M., Heald, A., Holt, R., Lingford-Hughes, A., Osborn, D., McGowan, O., Patel, M.X., Paton, C., Reid, P., Shiers, D. und Smith, J. (2016). BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. In: *J Psychopharmacol* 30 (8). S. 717–48. doi: 10.1177/0269881116645254.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) (2023). S3-Leitlinie Demenzen, Langfassung Version 4.0. Online unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen-2023-11_1.pdf (Download am 27. April 2024).
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) (2019). S3-Leitlinie Schizophrenie, Langfassung Version 2.0. Online unter www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html (Download am 8. April 2024).
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) (2023). Factsheet Basisdaten psychische Erkrankungen. Online unter www.dgppn.de/_Resources/Persistent/6c85d23473cbf71340bd7b7f788ad55851cf3982/20231108_Factsheet_Kennzahlen.pdf (Download am 8. April 2024).
- Dyer, A. H., Murphy, C., Dolphin, H., Morrison, L., Briggs, R., Lawlor, B., Kennelly, S. P. und NILVAD Study Group (2024). Long-term antipsychotic use, orthostatic hypotension and falls in older adults with Alzheimer’s disease. In: *Eur Geriatr Med.* 2. S. 527–537. doi: 10.1007/s41999-023-00910-x.
- Fachinformation Aripiprazol AbZ Tabletten, Stand September 2022.
- Fachinformation Melperon-neuraxpharm, Stand Dezember 2022.
- Fachinformation Olanzapin-CT Tabletten, Stand Mai 2020.
- Fachinformation Pipamperon-neuraxpharm, Stand April 2018.
- Fachinformation Promethazin-neuraxpharm, Stand August 2022.
- Fachinformation Quetiapin AbZ Filmtabletten, Stand Dezember 2022.
- Fachinformation Risperidon Mylan Filmtabletten, Stand Juni 2022.
- Hager, K., Temps, T. und Krause, O. (2019). Antidementiva, Antidepressiva und Neuroleptika bei alten Patienten absetzen: Wann möglich, wann nicht? In: *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 114 (5). S. 463–469. doi: 10.1007/s00063-018-0451-9.

- Højlund, M., Andersen, J. H., Andersen, K., Correll, C. U. und Hallas, J. (2021). Use of anti-psychotics in Denmark 1997-2018: a nation-wide drug utilisation study with focus on off-label use and associated diagnoses. In: *Epidemiol Psychiatr Sci* 30. S. 1–11. doi: 10.1017/S2045796021000159.
- Højlund, M., Andersen, K., Ernst, M. T., Correll, C. U. und Hallas, J. (2022a). Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. In: *World Psychiatry* 21 (3). S. 444–451. doi: 10.1002/wps.21010.
- Højlund, M., Rasmussen, L., Olesen, M., Munk-Olsen, T. und Pottegård, A. (2022b). Who prescribes quetiapine in Denmark? In: *Br J Clin Pharmacol* 88 (9). S. 4224–4229. doi: 10.1111/bcp.15388.
- Höschl, C. (2015). First-Generation Antipsychotics. In: Stolerman, I. P. und Price, L. H. (Hrsg.). *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Berlin, Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-642-36172-2_251.
- Ihle, W., Laucht, M., Schmidt, M. H., und Esser, G. (2007). Geschlechtsunterschiede in der Entwicklung psychischer Störungen. In: Lautenbacher, S., Güntürkün O. und Hausmann, M. (Hrsg.). *Gehirn und Geschlecht, Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann*. Berlin und Heidelberg. S. 211–222.
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J. et al. (2016). Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (DEGS1-MH). In: *Nervenarzt* 87. S. 88–90. doi.org/10.1007/s00115-015-4458-7.
- Kopf, D. (2024). Sicheres Absetzen von Psychopharmaka bei älteren Menschen? Neue Evidenz und praktisches Vorgehen. In: *Nervenarzt* 95 (1). S. 35–40. doi: 10.1007/s00115-023-01600-6.
- Korkatti-Puoskari, N., Tiihonen, M., Caballero-Mora, M. A., Topinkova, E., Szczerbińska, K. und Hartikainen, S. on the Behalf of the EuGMS Task & Finish group on FRIDs (2023). Therapeutic dilemma's: antipsychotics use for neuropsychiatric symptoms of dementia, delirium and insomnia and risk of falling in older adults, a clinical review. In: *Eur Geriatr Med* 14 (4). S. 709–720. doi: 10.1007/s41999-023-00837-3.

- Mann, N. K., Mathes, T., Sönnichsen, A., Pieper, D., Klager, E., Moussa, M. und Thürmann, P. A. (2023). Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0. In: Deutsches Ärzteblatt Int 9. S. 3–10. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0377.
- Matzk, S., Tsiasioti, C., Behrendt, S., Jürchott, K., Argüello Guerra, F. und Schwinger, A. (2023). Pflegebedürftigkeit in Deutschland. In: Schwinger, A., Kuhlmeier, A., Greß, S., Klauber, J. und Jacobs, K. (Hrsg.). Pflege-Report 2023. Berlin und Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-662-67669-1_15.
- Möller-Leimkühler, A. M. (2019). Geschlechterspezifische Aspekte psychischer Störungen. In: Public Health Forum 27 (2). S.139–142. doi: 10.1515/pubhef-2019-0019.
- Mühlbauer, B. und Ludwig, W. D. (2023). Arzneiverordnungen 2022 im Überblick. In: Ludwig, W. D., Mühlbauer, B. und R. Seifert, R. (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report. Berlin und Heidelberg. S. 3–28.
- Nedic Erjavec, G., Sagud, M., Nikolac Perkovic, M., Svob Strac, D., Konjevod, M., Tudor, L., Uzun, S. und Pivac, N. (2021). Depression: Biological markers and treatment. In: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 105. S. 110–139. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110139.
- Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumuham, A., Hindley, G., Beck, K., Natesan, S., Efthimiou, O., Cipriani, A. und Howes, O. D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. In: Lancet Psychiatry. 7 (1). S. 64–77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X.
- Rotella, F., Cassioli, E., Calderani, E., Lazzeretti, L., Ragghianti, B., Ricca, V. und Mannucci, E. (2020). Long-term metabolic and cardiovascular effects of antipsychotic drugs. A meta-analysis of randomized controlled trials. In: Eur Neuropsychopharmacol 32. S. 56–65. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.12.118.
- Schneider, F., Erhart, M., Hewer, W., Loeffler, L. A. K. und Jacobi, F. (2019). Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill – a German registry study. In: Deutsches Ärzteblatt Int 116. S. 405–411. doi: 10.3238/arztebl.2019.0405.
- Schwinger, A., Tsiasioti, C. und Klauber, J. (2017). Herausforderndes Verhalten bei Demenz: Die Sicht der Pflege. In: Jacobs, K., Kuhlmeier, A., Greß, S., Klauber, J. und A. Schwinger (Hrsg.). Pflege-Report 2017. Die Versorgung der Pflegebedürftigen. Stuttgart. S. 131–148.

- Seifert, J., Bleich, S. und Seifert, R. (2023). Depression, Angststörungen, bipolare Störung, Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. In: Ludwig, W. D., Mühlbauer, B. und Seifert, R. (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2023*. Berlin und Heidelberg. S. 483–529.
- Thürmann, P. (2017). Einsatz von Psychopharmaka bei Pflegebedürftigen. In: Jacobs, K., Kuhlmeier, A., Greß, S., Klauber, J. und Schwinger, A. (Hrsg.). *Pflege-Report 2017. Die Versorgung der Pflegebedürftigen*. Stuttgart. S. 119–128.
- Van Leeuwen, E., Petrovic, M., van Driel, M. L., De Sutter, A. I. M., van der Stichele, R., Declercq, T. und Christiaens, T. (2018). Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3. Art. No.: CD007726. doi: 10.1002/14651858.CD007726.pub3.
- Yunusa, I., Rashid, N., Demos, G. N. et al. (2022). Comparative Outcomes of Commonly Used Off-Label Atypical Antipsychotics in the Treatment of Dementia-Related Psychosis: A Network Meta-analysis. In: *Adv Ther* 39. S. 1993–2008. doi: 10.1007/s12325-022-02075-8.
- Zhang, J. P., Gallego, J. A., Robinson, D. G., Malhotra, A. K., Kane, J. M. und Correll, C. U. (2013). Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. In: *Int J Neuropsychopharmacol* 16 (6). S. 1205–1218. doi: 10.1017/S1461145712001277.