

Atypische Antipsychotika bei Demenz

Systematischer Review zur Behandlung von Verhaltensstörungen und psychologischen Symptomen

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Atypische Antipsychotika scheinen in der Behandlung von schwer wiegenden Verhaltensauffälligkeiten und psychologischen Problemen bei Demenzkranken gegenüber klassischen Neuroleptika gewisse Vorteile hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu haben. Die Beweislage zugunsten der teureren Therapie ist aber zurzeit noch unbefriedigend.

Mit «Verhaltensstörungen und psychologischen Symptomen» soll ein Spektrum von nichtkognitiven Manifestationen bei Demenz umschrieben werden, das verbale und physische Aggression, Agitation, psychotische Symptome (Halluzinationen, illusionäre Verkennungen), Schlafstörungen und Umherwandern umfasst. Diese Problematik kann die Lebensqualität von Patienten und Pflegenden massiv beeinträchtigen und die Wahrscheinlichkeit der Einweisung in eine Pflegeinstitution erhöhen. Bisher ist das Management von Verhaltensstörungen und psychologischen

Symptomen bei Demenz nicht standardisiert und umfasst verschiedene – durchaus wirkungsvolle – nichtpharmakologische sowie pharmakologische Massnahmen. Zunächst wurden am häufigsten typische Antipsychotika (Neuroleptika) eingesetzt. Die dazu vorliegenden umfangreichen Erfahrungen zeigen nur einen mässigen Effekt bei gleichzeitig potenziell schwer wiegenden Nebenwirkungen, die den Einsatz bei älteren Menschen begrenzen. In neuerer Zeit stehen atypische Antipsychotika zur Verfügung, und sie werden bei psychotischen Störungen breit eingesetzt, da man ihnen überlegene Wirksamkeit und Sicherheit zuschreibt. Insbesondere sollen sie weniger extrapyramidale Symptome wie Parkinsonismus und Spätdyskinesien hervorrufen. Die Daten, die diese Vorstellungen stützen, sollten jedoch angesichts hoher Kosten und neu beobachteter Nebenwirkungen näher geprüft werden, schreiben die Autoren dieses systematischen Reviews. Besonders gelte dies für den Einsatz bei dementen älteren Patienten, wo noch viel weniger Informationen vorliegen.

Methodik

Die Autoren suchten in den gängigen elektronischen Quellen wie Medline, Embase und Cochrane nach Studien, in denen atypische Antipsychotika wie Risperidon (Risperdal®), Olanzapin (Zyprexa®), Quetiapin (Seroquel®) oder Clozapin (Leponex®) bei Demenz eingesetzt wurden. Daneben sahen sie manuell auch Referenzlisten durch und kontaktierten klinische Experten. Einschluss fanden alle publizierten doppelblinden randomisierten Studien. Besondere Beachtung fanden Angaben über wichtige Nebenwirkungen und die methodologische Qualität.

Merk-sätze

- Ein systematischer Review fand nur fünf randomisierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von atypischen Antipsychotika bei Verhaltensstörungen und psychologischen Symptomen von Demenzpatienten untersucht haben.
- Die beschränkte Evidenz stützt den Eindruck, dass atypische im Vergleich zu typischen Antipsychotika verbesserte Wirksamkeit und Nebenwirkungsraten bieten.
- Um eindeutige Empfehlungen abgeben zu können, sind weitere Studien notwendig.

Resultate

Die Suche ergab gerade einmal fünf randomisierte Studien mit insgesamt 1570 Patienten. Vier Studien evaluierten Risperidon, eine Olanzapin. Alle Studien waren von der Industrie gesponsert. Im Allgemeinen, so die Autoren, waren die Studien von guter Qualität, allerdings gaben nur zwei die Bemühungen zur Geheimhaltung der Therapieallokation adäquat wieder. Die meisten Studienteilnehmer lebten in Pflegeinstitutionen (> 96%). Die Beurteilung der Wirksamkeit gestaltete sich wegen der Unterschiedlichkeit der angewandten Skalen, verschieden strenger Ansprüche an den Wirkungsnachweis und multipler Vergleiche zwi-

Atypische Antipsychotika bei Demenz

schen Gesamtscores und den Werten in Untergruppen schwierig.

Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo

Eine Studie verglich drei fixe Dosen von Risperidon (0,5 mg, 1 mg und 2 mg/Tag) mit Placebo. Die mit den beiden höheren Dosen behandelten Demenzkranken zeigten gegenüber Placebopatienten signifikante Verbesserungen bei mehreren Messparametern.

Eine andere Studie untersuchte Risperidon und Haloperidol (z.B. Haldol®) gegenüber Placebo. Primärer Endpunkt war eine über 30-prozentige Reduktion in der Skala BEHAVE-AD. Dabei war Risperidon weder Haloperidol noch Placebo überlegen. Einige Unterschiede ergaben sich jedoch bei sekundären Endpunkten.

Eine weitere Studie verglich flexible Risperidon-Dosen mit Placebo und sah Risperidon bei Aggressionsscores und weiteren BEHAVE-Gesamt- und Subscores Placebo signifikant überlegen.

Für Olanzapin fanden die Autoren nur eine Studie, die die Teilnehmer zu Placebo oder drei fixen Olanzapin-Dosen randomisierte. Gemessen am NPI-NH-Gesamtscore war Olanzapin in den Dosierungen von 5 und 10 mg/Tag Placebo überlegen.

Atypische versus typische Antipsychotika

Zwei Studien verglichen Risperidon mit Haloperidol. Eine Post-hoc-Analyse konnte unter Risperidon hinsichtlich der BEHAVE-AD-Gesamtscores keine grösseren Verbesserungen nachweisen als unter Haloperidol. Signifikant bessere Ergebnisse ergaben sich für Risperidon jedoch auf zwei Aggressivitätssubskalen. Eine Vergleichsstudie untersuchte flexible Dosen von 0,5–2 mg/Tag mit entweder Risperidon oder Haloperidol. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, allerdings lässt die geringe Teilnehmerzahl kaum zuverlässige Rückschlüsse zu.

Nebenwirkungen und Therapieabbrüche

In den erfassten Studien waren verschiedene Skalen zur Erfassung von extra-

pyramidalen Symptomen, einer häufigen Nebenwirkung von Antipsychotika, zur Anwendung gekommen. Meistens richtete sich angesichts der jeweils kurzen Studiendauer von sechs bis zwölf Wochen das Augenmerk auf Parkinsonismus und nicht auf Spätdyskinesien.

Zwei Studien mit mittleren Dosen von ungefähr 1 mg/die Risperidon konnten für das atypische Antipsychotikum gegenüber Placebo signifikante Unterschiede hinsichtlich extrapyramidalen Symptome nachweisen.

Eine andere Studie dokumentierte eine dosisabhängige Zunahme extrapyramidalen Symptome unter Risperidon, die bei einer Dosis von 2mg/Tag signifikant war. Die einzige Studie mit Olanzapin ergab keine Unterschiede zu Placebo.

Die Vergleichsstudien zwischen Risperidon und Haloperidol berichten beide von häufigeren extrapyramidalen Symptomen unter dem klassischen Neuroleptikum Haloperidol.

Eine Studie dokumentierte schwer wiegende Nebenwirkungen unter Placebo bei 9 Prozent und unter Risperidon bei 17 Prozent der Teilnehmenden. Hier kamen in der Risperidon-Gruppe sechs zerebrovaskuläre Ereignisse vor, in der Placebo-Gruppe keines.

Trotz ihrer kurzen Dauer verzeichneten die meisten Studien hohe Abbruchraten sowohl in den Verum- wie in den Placebogruppen. Dabei waren die nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche unter Risperidon beziehungsweise Olanzapin in je einer Studie klar dosisabhängig.

Diskussion

Die Autoren bedauern, dass sie keine direkten Vergleichsstudien zwischen atypischen Antipsychotika finden konnten, die über deren Wert in der Behandlung von Verhaltensstörungen und psychologischen Symptomen bei Demenzpatienten weiteren Aufschluss geben könnten. Verbesserungen bei diesen schwer therapierbaren Problemen wurden sowohl bei den mit atypischen Antipsychotika Behandelten wie in den Placebogruppen beobachtet. Dies könnte zum Teil auf nichtphar-

makologischen Interventionen beruhen, die in den Placebogruppen begleitend zur Anwendung kamen.

Entgegen der häufig anzutreffenden Praxis waren die untersuchten Studien auf einen engen Zeitrahmen von sechs bis zwölf Wochen begrenzt. Idealerweise, so die Autoren, sollten zukünftige Studien eine längere Beobachtungszeit abdecken. Häufige und auch für die Therapiewahl entscheidende Nebenwirkungen sind medikamentös induzierter Parkinsonismus, Somnolenz und Gangstörungen. Die unerwünschten Wirkungen scheinen dosisabhängig zu sein. Daher ist die Empfehlung zu anfänglich niedriger Dosierung und langsamer Steigerung entsprechend der Verträglichkeit sicher sinnvoll.

Ein warnendes Wort der Autoren gilt den sich mehrenden Erfahrungen, dass atypische Antipsychotika mit metabolischen Störungen, insbesondere einer Beeinträchtigung des Zuckerstoffwechsels und der Förderung von Hyperlipidämien, assoziiert zu sein scheinen. Für derartige Stoffwechselstörungen fanden die Autoren in den untersuchten Studien keine Belege, was angesichts deren kurzer Dauer aber auch nicht erstaunt.

Lee und Mitautoren verlangen abschliessend, dass die zunehmende Verbreitung der Therapie von Verhaltensstörungen und psychologischen Symptomen bei Demenz mit atypischen Antipsychotika durch weitere adäquate Studien untermauert wird. ●

Philip E. Lee (Rotman Research Institute, Baycrest Centre for Geriatric Care, Toronto/CAN) et al.: Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. Brit. Med. J. 2004; 329: 75–78.

Halid Bas

Interessenlage: Der Koautor Morris Freedman deklariert finanzielle Entschädigungen der Firmen Janssen-Ortho, Pfizer und Novartis.