

Alzheimer-Demenz: Rückfallrisiko nach Absetzen des Antipsychotikums

Absetzstudie bei Patienten mit Therapieansprechen unter Risperidon

In einer randomisierten Parallelgruppenstudie wurde untersucht, wie sich bei Alzheimerpatienten mit Psychose oder Erregungszuständen, die auf eine antipsychotische Pharmakotherapie angesprochen hatten, das Zustandsbild verändert, wenn das Medikament wieder abgesetzt wird.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Bei Alzheimerpatienten sind Psychosen und Erregungszustände häufig und bedeuten für Patienten und Pflegende eine grosse Belastung; zudem beschleunigen sie den kognitiven Abbau, erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Heimunterbringung und Erhöhung der Gesundheitskosten. In dieser komplexen Situation können nichtpharmakologische Massnahmen helfen, obwohl hierzu die Datenlage noch nicht befriedigend ist. Daher kommen oft auch psychotrope Medikamente zum Einsatz, wobei lediglich Antipsychotika Plazebo überlegen sind. Allerdings ist deren Wirksamkeit bei psychotischen und agitiert-aggressiven Demenzpatienten nur gering bis mässig. Zudem fallen die Antipsychoti-

kanebenwirkungen wie Sedation, extrapyramidale Symptome, Spätdyskinesien sowie Gewichtszunahme und metabolisches Syndrom ins Gewicht. Ausserdem hat eine Analyse von 17 Kurzzeitstudien bei Demenzpatienten ergeben, dass deren Mortalität im Mittel 1,6- bis 1,7-mal höher war, wenn sie Antipsychotika anstatt Plazebo erhalten hatten. Beobachtungsstudien in Pflegeheimen konnten dies bisher jedoch nicht bestätigen.

Sowohl Guidelines wie Medikamentenfachinformationen legen aus all diesen Gründen eine zeitliche Beschränkung der Antipsychotikatherapie bei Demenzkranken nahe. Die meisten bisherigen Absetzstudien mit Antipsychotika hätten kein Wiederauftreten von Psychose oder Agitation gefunden, schreiben die Autoren der vorliegenden Untersuchung. Die Studien hätten jedoch viele Mängel gehabt. So seien Patienten zuvor während Jahren mit Antipsychotika behandelt gewesen, ohne dass ursprünglich eine saubere Diagnostik stattgefunden hatte. Oder das Therapieansprechen sei nicht sorgfältig dokumentiert gewesen, oder es seien gleichzeitig mehrere Medikamente abgesetzt worden, was keine Rückschlüsse auf das Rezidivrisiko unter einer spezifischen Medikation erlaubte.

In einer einzigen Pilotstudie mit 20 Alzheimerpatienten, deren psychotische Symptome oder Erregungszustände auf Haloperidol (Haldol® oder Generika) angesprochen hatten, hatten 4 von 10 unter fortgesetzter Therapie einen Rückfall, hingegen 8 von 10 Patienten, die zu Plazebo gewechselt hatten.

Methodik

Diese führte zur multizentrischen Antipsychotic Discontinuation in Alzheimer's Disease (ADAD)-Studie, in

der Patienten mit Psychose oder Erregungs- und Aggressionszuständen open-label zunächst für 16 Wochen eine Pharmakotherapie mit Risperidon (Risperdal®) erhielten. Diejenigen, welche auf Risperidon ansprachen, wurden doppelblind zu einer von drei Gruppen randomisiert. Gruppe 1 erhielt für 32 Wochen weiterhin Risperidon, Gruppe 2 bekam für weitere 16 Wochen Risperidon und wechselte dann für 16 Wochen zu Plazebo, Gruppe 3 erhielt während 32 Wochen Plazebo. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Wiederauftreten von Psychose oder Agitation.

Ergebnisse

Insgesamt erhielten 180 Patienten Risperidon in einer mittleren Dosis von 0,97 mg pro Tag. Unter Risperidon wurde der Schweregrad von Psychose und Erregung reduziert, es gab aber auch einen geringfügigen Anstieg extrapyramidaler Symptome. 112 Patienten entsprachen den Kriterien für ein Therapieansprechen, 110 wurden randomisiert.

In den ersten 16 Wochen nach der Randomisierung war die Rückfallrate in der Plazebogruppe höher als in den beiden Risperidongruppen (60% versus 33%; $p=0,004$). Dies entspricht mit Plazebo einer Hazard Ratio [HR] von 1,94 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,09–3,45; $p=0,02$). Während der folgenden 16 Wochen war die Rückfallrate in der Gruppe, die nun von Risperidon auf Plazebo wechselte, im Vergleich zu derjenigen, die weiter bei Risperidon blieb, höher (48 vs. 15%; $p=0,02$). Dies entspricht einer HR von 4,88 (95%-KI 1,08–21,98; $p=0,02$).

Die Nebenwirkungsraten und Todesfälle unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant, allerdings basieren diese Vergleiche auf kleinen Patientenzahlen.

Diskussion

Bei Alzheimerpatienten mit Psychose oder Agitation, die zuvor auf Risperidon angesprochen hatten, war die Zeit bis zu einem Rückfall nach dem Wechsel zu Plazebo kürzer als bei fortgeführter Behandlung. Das Rückfallrisiko war nahezu doppelt so hoch (66 vs. 33%). Diese Beobachtung wurde in den anschliessenden 16 Wochen bestätigt. Denn Patienten, die während 4 bis

Merksätze

- ❖ Bei Alzheimerpatienten mit Psychose oder Agitation/Aggression kam es nach Absetzen einer initial erfolgreichen Therapie mit Risperidon zu einem erhöhten Rückfallrisiko.
- ❖ Dieses Rückfallrisiko sollte gegen das Nebenwirkungsrisiko abgewogen werden.

8 Monaten auf Risperidon ein anhaltendes Ansprechen gezeigt hatten, wiesen für mindestens weitere 4 Monate ein erhöhtes Rückfallrisiko auf, wenn ihr Medikament abgesetzt worden war.

«Obwohl das Absetzen von Risperidon zu einem erhöhten Rückfallrisiko führte, war Risperidon im Erzielen und Erhalten einer Symptomreduktion bei Psychose und Agitation bei Alzheimerpatienten nicht sehr effektiv», kommentieren die Autoren und weisen darauf hin, dass von den Patienten, welche initial ein Therapieansprechen gezeigt hatten und weiterhin Risperidon erhielten, ein grosser Anteil einen Rückfall erlitten oder aus der Studie fielen. Die Rückfallraten betrugen in der Gesamtkohorte während der Anfangsphase 38 Prozent, unter denjenigen, welche Risperidon während 32 Wochen erhielten, 68 Prozent und in der Gruppe 2 während der zweiten 16 Wochen 29 Prozent. Im Gegensatz zu früheren Absetzstudien mit verschiedenen Antipsychotika bestand in der vorliegenden Studie zwischen ausgeprägteren psychopathologischen Symptomen zu Beginn und einer Symptomverschlechterung nach Absetzen beziehungsweise Wechsel zu Placebo kein Zusammenhang.

«Unsere Beobachtungen deuten darauf hin, dass Patienten mit Psychose oder Agitation respektive Aggressivität, die unter antipsychotischer Behandlung während 4 bis 8 Monaten ein anhaltendes Therapieansprechen zeigen, nach dem Absetzen während mindestens 4 Monaten ein signifikant erhöhtes Rückfallrisiko haben. Dies sollte gegen das Nebenwirkungsrisiko bei fortgeführter antipsychotischer Therapie abgewogen werden», resümieren die Autoren als Botschaft für die Praxis. ♦

Halid Bas

D.P. Devanand et al.: Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1497–1507.

Interessenlage: Die Studie entstand mit Unterstützung der National Institutes of Health und des Department of Veterans Affairs.