

Einsatz von Antipsychotika in der Geriatrie

Behandlung mit Atypika nur nach Ausschöpfung aller Alternativen

Thomas Leyhe

Nach Analyse umfangreicher Studien zur Behandlung von Verhaltensstörungen älterer Demenzpatienten mit atypischen Antipsychotika gab die amerikanische Food and Drug Administration im April 2005 einen Warnhinweis heraus, dass bei Einsatz dieser Substanzen in dieser Indikation von einem erhöhten Mortalitätsrisiko auszugehen ist. Wahrscheinlich besteht dieses auch für die konventionellen Antipsychotika und andere Anwendungsbereiche in der geriatrischen Klientel.

Zu den atypischen Neuroleptika, im internationalen Sprachgebrauch heute besser *atypische Antipsychotika* oder *Antipsychotika der zweiten Generation* genannt, werden die Wirkstoffe Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon gezählt. Im Vergleich mit den konventionellen Neuroleptika sollen sie sich durch ein weniger häufiges Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) und eine geringe Prolaktinerhöhung in klinisch wirksamen Dosen sowie durch Wirksamkeit bei Negativsymptomatik und Therapieresistenz schizophrener Störungen auszeichnen.

Bedarf zur Entwicklung besserer Antipsychotika

Keine Substanz erfüllt diese Anforderungen in idealer Weise (1). Aufgrund

von Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien kann von einer Wirksamkeit aller atypischen Antipsychotika bei Schizophrenien ausgegangen werden (2–6), aber nur Clozapin hat eine Überlegenheit gegenüber konventionellen Neuroleptika gezeigt (7), wird jedoch wegen des Agranulozytose-Risikos, das eine kontrollierte Anwendung erforderlich macht, nur bei Therapieresistenz eingesetzt. Eine Effizienz bei Manie und Rezidivprophylaxe bipolarer Störungen zumindest einiger Atypika mit entsprechenden Zulassungen sowie bei schizoaffektiven Störungen und Depression mit psychotischen Symptomen (in Kombination mit Antidepressiva) scheint auch hinreichend belegt. Die Verursachung eines metabolischen Syndroms mit Gewichtszunahme, pathologischer Glukosetole-

ranz, Entwicklung von Diabetes mellitus und Hyperlipidämien insbesondere durch Clozapin und Olanzapin ist Gegenstand noch nicht abgeschlossener fachlich-wissenschaftlicher Diskussionen (1).

Hinsichtlich Compliancevorteilen der Atypika erbrachte eine neue Studie aus den USA, in der bei fast 1500 Patienten mit chronischer Schizophrenie die Behandlung mit dem konventionellen Neuroleptikum Perphenazin mit den Atypika Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon und Risperidon verglichen wurde, trotz methodischer Kritik ernüchternde Ergebnisse. 74 Prozent der Patienten (zwischen 64% in der Olanzapin- und 82% in der Quetiapin-Gruppe) brachen die Studie vor Ablauf der geplanten 18 Monate ab. Es zeigten sich eine leichte Überlegenheit von Olanzapin bezüglich thera-

Merksätze

- Vor dem Einsatz von Antipsychotika bei älteren Patienten sollten nicht-pharmakologische und pharmakologische Alternativen ausgeschöpft werden.
- Eine strenge Indikationsstellung und eine ausführliche Aufklärung von Patienten und Bezugspersonen sind erforderlich.
- Besondere Vorsicht ist bei bekannten vaskulären Risikofaktoren geboten.
- Die Notwendigkeit der antipsychotischen Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

peutischem Effekt, Behandlungsdauer und Abbruchrate, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen Perphenazin und den anderen Atypika (8). Aufgrund des offensichtlich geringeren Risikos der Verursachung tardiver Dyskinesien (9, 10) wird den atypischen Antipsychotika in den entsprechenden Leitlinien (z.B. der World Federation of Societies of Biological Psychiatry oder der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) der Vorzug gegenüber den konventionellen Neuroleptika bei der Behandlung schizophrener Störungen gegeben. Jedoch ist weiterhin Bedarf zur Entwicklung besserer Antipsychotika, aber auch zur Implementierung von psycho-, familien- und soziotherapeutischen Massnahmen in die Behandlung von schizophren Erkrankten zu sehen, die teilweise in gut kontrollierten Studien ihre Effizienz bewiesen haben (11).

Mortalitätsrate der Atypika bei Demenzpatienten mehr als 1,6-fach erhöht

Kritisch zu bewerten ist die Tatsache, dass es keine aussagekräftigen Studien zur Behandlung von älteren Patienten mit schizophrenen Störungen gibt. Weder für konventionelle noch für atypische Antipsychotika können gesicherte Aussagen zur geeigneten Dosierung, zum Auftreten unerwünschter Wirkungen und zum Mortalitätsrisiko in dieser Altersgruppe gemacht werden (12, 13).

In einer australischen Untersuchung zur Behandlung von Aggression, Agitation und psychotischen Symptomen bei Demenzpatienten mit Risperidon ergaben sich erste Hinweise für ein erhöhtes Risiko von zerebralen Ischämien bei Behandlung älterer Patienten mit atypischen Antipsychotika (14). Während von den 170 Patienten im Placebo-Arm 3 (1,8%) ein unerwünschtes zerebrovaskuläres Ereignis erlitten, waren es von den 167 Patienten im Verumarm 15 (9,0%). 5 Patienten, die mit Risperidon behandelt wurden, erlitten einen Schlaganfall, 2 davon mit tödlichem Ausgang, 1 eine transitorisch ischämische Attacke. Von diesen Pa-

tienten im Alter zwischen 79 und 89 Jahren hatten 5 eine vaskuläre Demenz oder eine Mischform, 1 eine Alzheimer-Erkrankung und alle vaskuläre Risikofaktoren.

In der Folge zeigten Post-hoc-Analysen von 11 randomisierten, kontrollierten Studien zur Behandlung von älteren Demenzpatienten mit Risperidon und Olanzapin eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen bei beiden Substanzen im Vergleich mit Placebo (15). Auch die Mortalität in den Verumarmen war erhöht.

Da sich ähnliche Ergebnisse auch für Aripiprazol gefunden hatten, analysierte die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) alle ihr vorliegenden placebokontrollierten, randomisierten Studien zur Behandlung von Verhaltensstörungen älterer Demenzpatienten mit atypischen Antipsychotika (16). Die 17 Studien mit 20 aktiven Behandlungarmen (Risperidon in 7, Olanzapin in 5, Aripiprazol in 3, Quetiapin und Haloperidol jeweils in 2 und Ziprasidon in 1 Arm) sind nur teilweise publiziert. Sie umfassten 5106 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 81 Jahren. Die Mortalitätsrate in den Verumarmen war auf das 1,6 bis 1,7-fache erhöht. Während unter Behandlung mit atypischen Antipsychotika 4,5 Prozent Todesfälle auftraten, waren es in den Placebogruppen nur 2,6 Prozent. Das Risiko war dosisabhängig, und es fanden sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen. Der Unterschied des absoluten Risikos (1,9%) entspricht einer NNH (Number Needed to Harm) von 52, das heisst bei 52 behandelten Patienten ist mit einem durch das atypische Antipsychotikum bedingten Todesfall zu rechnen. Zu beachten ist dabei der Beobachtungszeitraum von maximal drei Monaten bei den analysierten Studien.

Unklar blieb der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus, der zu den unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen führt, und der Zusammenhang zwischen diesen und

dem erhöhten Mortalitätsrisiko, da Schlaganfälle in den Verumgruppen nicht gehäuft vorkamen. Die Todesursachen waren überwiegend durch Herzerkrankungen (Herzversagen, plötzlicher Tod) oder Infektionen (zumeist Pneumonien) bedingt. Das Risiko unerwünschter zerebrovaskulärer Ereignisse war höher bei Patienten mit vaskulärer Demenz, vaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren für einen Schlaganfall. Bei Patienten über 80 Jahren waren in den Verumgruppen sowohl das Mortalitätsrisiko als auch das Risiko unerwünschter zerebrovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo erhöht.

Die Ergebnisse dieser Analyse veranlasste die FDA dazu, im April 2005 einen Warnhinweis herauszugeben (17). Da die Behörde davon ausgeht, dass wahrscheinlich ein gemeinsamer pharmakologischer Mechanismus der atypischen Antipsychotika dem erhöhten Mortalitätsrisiko bei der Behandlung von Verhaltensstörungen bei älteren Demenzpatienten zugrunde liegt, betrifft dieser Warnhinweis die gesamte Substanzklasse. Aufgrund begrenzt verfügbarer Daten, die auf ein ähnlich erhöhtes Mortalitätsrisiko bei den konventionellen Antipsychotika hinweisen, erwägt die FDA, den Warnhinweis auf diese Substanzklasse zu erweitern.

Viele Fragen sind noch offen

Mehrere retrospektive bevölkerungsbasierte Studien aus den USA und Kanada zeigten keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf das Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko bei Vergleich der Behandlung älterer Patienten mit atypischen oder konventionellen Antipsychotika (18–20).

Sink et al. (21) analysierten die vorliegenden doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studien zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome bei Demenzpatienten. Dabei identifizierten sie 14 Studien mit konventionellen Antipsychotika (mit Haloperidol, Thioridazin, Thiotixen, Chlorpromazin, Trifluoperazin, Perphenazin und Acetophenazin) und

kommen zu dem Schluss, dass es keine eindeutigen Beweise gibt, dass der Einsatz konventioneller Antipsychotika in dieser Indikation nützlich ist. Eine Aussage zum Mortalitätsrisiko machen sie nicht. In 6 eingeschlossenen Studien mit Olanzapin und Risperidon zeigten diese Substanzen eine mässige, statistisch signifikante Wirksamkeit bei einer geringen Rate unerwünschter Wirkungen in niedriger Dosierung, jedoch einem erhöhten Schlaganfallrisiko. In 5 Studien mit Antidepressiva (mit Sertralin, Fluoxetin, Citalopram und Trazodon) zeigte nur Citalopram in einer Studie eine signifikante Besserung anderer neuropsychiatrischer Symptome als einer depressiven Störung. In 3 Studien fand sich keine Effizienz von Valproinsäure, und die Ergebnisse von 2 kleineren Studien mit Carbamazepin waren widersprüchlich. 2 Metaanalysen und 6 kontrollierte Studien zeigten eine geringe, aber statistisch signifikante Wirksamkeit der Acetylcholinesterase-Inhibitoren auch bei neuropsychiatrischen Symptomen von Demenzpatienten, die Ergebnisse von Memantine in 2 Studien waren widersprüchlich.

Nichtmedikamentöse Optionen zuerst

Aufgrund der vorliegenden Daten empfehlen die Autoren bei neuropsychiatrischen Symptomen von Demenzpatienten zuerst eine Analyse, ob das Verhalten der Patienten medizinische Ursachen hat (Angst, Delir) oder in Umgebungsfaktoren begründet liegt. Wenn sich daraus keine Verbesserung ergibt, sollen nichtpharmakologische Massnahmen eingesetzt werden. Von besonderer Wichtigkeit ist hier die Schulung von Betreuungspersonen. Bei depressiver oder ängstlicher Symptomatik kann der Einsatz eines Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers erwogen werden. Wenn weiter keine Besserung der Symptomatik erreicht wird, ist der Einsatz eines Acetylcholinesterase-Inhibitors bei den Patienten, die bis dahin noch keinen erhalten haben, zu empfehlen. Danach

sollen atypische Antipsychotika eingesetzt werden. Dabei ist die Effektivität von Risperidon und Olanzapin am besten belegt. Die Indikation für diese Substanzen soll in regelmässigen Abständen überprüft werden.

Obwohl in einer Studie, in der Olanzapin, Lorazepam und Plazebo intramuskulär appliziert verglichen wurden, während 24-stündiger Beobachtung keine signifikanten Unterschiede bezüglich unerwünschter Wirkungen beobachtet wurden, empfehlen die Autoren den Einsatz von Benzodiazepinen bei älteren Demenzpatienten allenfalls sehr kurzfristig bei ausgeprägter Angst.

Kontrollierte Studien zu Effektivität und Risiken der häufig im deutschsprachigen Raum bei älteren Patienten eingesetzten niederpotenten Antipsychotika Melperon und Pipamperon liegen nicht vor.

Fazit

Zusammenfassend muss zum jetzigen Zeitpunkt von einem erhöhten Mortalitätsrisiko beim Einsatz atypischer Antipsychotika bei Verhaltensstörungen von älteren Patienten mit Demenz ausgegangen werden. Wahrscheinlich besteht dieses Risiko auch für konventionelle Antipsychotika und andere Indikationen in der geriatrischen Klientel. Vor dem Einsatz von Atypika sollten alle anderen Massnahmen ausgeschöpft und Patienten und Bezugspersonen über das Risiko aufgeklärt sein. Besondere Vorsicht ist bei bekannten vaskulären Risikofaktoren geboten. Die Indikation muss in regelmässigen Abständen überprüft werden.

Es besteht ein dringender Bedarf für aussagekräftige Studien sowohl zum Einsatz von Antipsychotika bei älteren Patienten als auch zur pharmakologischen und nichtpharmakologischen Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten. Diesbezüglich werden die für dieses Jahr zu erwartenden Ergebnisse einer vom National Institute of Mental Health initiierten Studie hilfreich sein, in der die Behandlung von Risperidon, Olanzapin,

Quetiapin, Citalopram und Plazebo bei psychotischen Symptomen und Agitiertheit von Demenzpatienten verglichen wird (22). ■



*Dr. med. Thomas Leyhe
Oberarzt Memory Clinic und
Gerontopsychiatrische Sprechstunde
Universitätsklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Osianderstrasse 24
D-72076 Tübingen*

Interessenkonflikte: Der Autor hat Sponsorengelder der Firma AstraZeneca und ein Vortragshonorar von der Firma Novartis erhalten.

Literatur:

1. Benkert O, Hippus H (2005): *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 5. Aufl.
2. El-Sayeh HG, Morganti C (2006): *Aripiprazole for schizophrenia*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1/2006.
3. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S (2006): *Olanzapine for schizophrenia*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1/2006.
4. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N (2006): *Quetiapine for schizophrenia*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1/2006.
5. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song, F (2006): *Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1/2006.
6. Bagnall A, Kleijnen J, Leitner M, Lewis R (2006): *Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1/2006.
7. Wahlbeck K, Cheine MV, Essali A (2006): *Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1/2006.

8. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS et al. (2005): Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients With Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med* 353: 1209-1223.
9. Jeste DV (2004): Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults. *J Clin Psychiatry* 65, Suppl 9: 21-24.
10. Kane JM (2004): Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry* 65, Suppl 9: 16-20.
11. Olbrich HM, Leucht S, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R (2004): Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In: Berger, M: *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. Urban & Fischer Verlag München, Jena, 2. Aufl., 453-540.
12. Arunpongpaisal S, Ahmed I, Ageel N, Paholpak S (2006): Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1/2006.
13. Marriott RG, Neil W, Waddingham S (2006): Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1/2006.
14. Brodaty H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J et al. (2003): A Randomized Placebo-Controlled Trial of Risperidone for the Treatment of Aggression, Agitation, and Psychosis of Dementia. *J Clin Psychiatry* 64: 134-143.
15. Herrmann N, Lanctôt KL (2005): Do Atypical Antipsychotics Cause Stroke? *CNS Drugs* 19(2): 91-103.
16. Nelson JC (2005): Increased Risk of Cerebrovascular Adverse Events and Death in Elderly Demented Patients Treated With Atypical Antipsychotics: What's a Clinician to Do? *J Clin Psychiatry* 66(8): 1071.
17. FDA Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm.
18. Herrmann N, Muhammad M, Lanctôt KL (2004): Atypical Antipsychotics and Risk of Cerebrovascular Accidents. *Am J Psychiatry* 161: 1113-1115.
19. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA et al. (2005): Risk of Death in Elderly Users of Conventional vs. Atypical Antipsychotic Medications. *N Engl J Med* 353: 2335-2341.
20. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE et al. (2005): Atypical Antipsychotic Drugs and Risk of Ischaemic Stroke: Population based retrospective Cohort Study. *BMJ* 330: 445-450.
21. Sink KM, Holden KF, Yaffe K (2005): Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. A Review of the Evidence. *JAMA* 293: 596-608.
22. Schneider LS, Tariot PN, Lyketsos CG et al. (2001): National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer disease trial methodology. *Am J Geriatr Psychiatry* 9: 346-360.

