

form von Antipsychotika sei einer i. m. Verabreichung vorzuziehen und die i. v. Injektion zu vermeiden.

Seit 2013 steht in Deutschland Loxapin (Adasuve®) als inhalatives Aerosol zur Verfügung, das eine rasche, nicht übersedierende Wirkung und gute Verträglichkeit aufweist. Nach Empfehlung der Experten bieten sich inhalative An-

tipsychotika an, wenn eine möglichst schnelle Wirkung erzielt werden muss.

Quelle

Prof. Dr. med. Martin Schäfer, Essen, Priv.-Doz. Dr. Thomas Messer, Pfaffenhofen, Symposium „Notfälle bei bipolaren Störungen“, veranstaltet von Trommsdorff im Rahmen der 16. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e. V. (DGBS), Chemnitz, 16. September 2016.

Literatur

- Garriga M, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. World J Biol Psychiatry 2016;17:86–128.

Wolfgang Zimmermann,
München

Palliativ-Patienten

Antipsychotika verschlechtern die Symptome eines Delirs

Palliativmedizinisch betreute Delirium-Patienten sollten keine Antipsychotika erhalten, so das Ergebnis einer kontrollierten Studie. Im Vergleich zu Placebo verschlechterten Haloperidol und Risperidon die Symptome und erhöhten die Rate extrapyramidaler Störungen. Unter Haloperidol verkürzte sich im Vergleich zu Placebo auch die Überlebenszeit.

Symptome von psychischem Stress bei Delirium-Patienten werden häufig mit Antipsychotika behandelt. Randomisierte Studien unterstützen dieses Vorgehen – allerdings auf methodisch nicht besonders hohem Niveau. Klinische Leitlinien empfehlen Antipsychotika lediglich für die Behandlung von starkem Distress und Verhaltensstörungen, die auf andere Maßnahmen nicht ansprechen. Eine große Placebo-kontrollierte Studie sollte nun die Stress-reduzierenden Effekte von Risperidon und Haloperidol bei Delirium-Patienten in der Palliativ-Situation untersuchen [1].

Studiendesign

Einbezogen in die Doppelblindstudie waren 247 Palliativ-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 74,9 Jahren (SD 9,8), die in elf australischen Krankenhäusern oder Hospizen stationär behandelt wurden. Zusätzlich zu einer supportiven Standardpflege erhielten sie in alters- und symptomangepasster Dosis entweder Risperidon, Haloperidol oder Placebo (Dosierung: initial 1,0 mg, dann 0,5 mg alle 12 Stunden, bei Bedarf schrittweise Anpassung auf max. 4 mg/Tag; bei Patienten > 65 Jahre jeweils die Hälfte). Die orale Medikation erfolgte für bis zu 72 Stunden.

Als primäres Zielkriterium diente die durchschnittliche Gruppendifferenz des Delirium-Symptomscores, berechnet als Summe der Verhaltens-, Kommunikations- und Wahrnehmungs-Items der Nursing Delirium Screening Scale (siehe **Kasten**), zu Studienbeginn und an Tag 3. Der Symptomscore betrug bei allen Patienten mindestens 1 und war in allen drei Gruppen zu Behandlungsbeginn statistisch vergleichbar.

Ergebnisse

Die Mehrzahl der Patienten (88,3%) hatte Krebs. In der Intention-to-treat-Analyse ergab sich für die Patienten im Risperidon-Arm am Studienende ein signifikant höherer Delirium-Symptomscore als für die Patienten des Placebo-Arms (durchschnittlich 0,48 Einheiten höher; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,09–0,86; $p=0,02$). Auch die Haloperidol-Gruppe schnitt am Studienende schlechter als die Placebo-Gruppe ab (durchschnittlich 0,24 Einheiten höher; 95%-KI 0,06–0,42; $p=0,009$). Der zusätzliche Midazolam-Verbrauch war in allen Gruppen vergleichbar. Im Vergleich zu Placebo traten unter den beiden Antipsychotika signifikant mehr extrapyramidale Nebenwirkungen auf. Die Überlebenszeit unter Haloperidol

Nursing Delirium Screening Scale

Einfacher Fragebogen zum Screening auf ein Delir. In der Vollversion werden die Symptome Desorientierung, unangemessenes Verhalten, unangemessene Kommunikation, Illusionen/Halluzinationen und psychomotorische Retardierung je nach Intensität mit 0 bis 2 Punkten bewertet. Ein Ergebnis von mindestens 2 Punkten spricht für ein Delir.

Für die vorliegende Studie wurden nur die Symptome unangemessenes Verhalten, unangemessene Kommunikation und Illusionen/Halluzinationen herangezogen, es konnten also maximal 6 Punkte erzielt werden. Ein Wert von mindestens 1 Punkt zog eine Dosisanpassung nach sich.

war im Vergleich zu Placebo signifikant geringer.

Diskussion

Bei Palliativ-Patienten mit deliriumsbedingtem psychischem Distress verschlechterten Risperidon und Haloperidol im Vergleich zu Placebo die Symptome und erhöhten die Rate extrapyramidaler Störungen. Haloperidol verkürzte darüber hinaus die Überlebenszeiten der durchschnittlich 75 Jahre alten Patienten.

Delirium-Patienten im palliativmedizinischen Setting sollten daher nicht mit Antipsychotika, sondern mit alternativen Maßnahmen behandelt werden, fordern die Studienautoren. Die Realität wird aber vermutlich anders aussehen, bemerken die Kommentatoren [2]. Denn nichtmedikamentöse Therapie-

optionen sind zeitaufwendig und werden von den Kostenträgern nicht angemessen vergütet. Das hat sich schon bei der Behandlung psychischer Auffälligkeiten von Demenz-Patienten gezeigt. So hatten Studien einen lebensverkürzenden Effekt von atypischen Antipsychotika bei Demenz-Patienten gezeigt. Nach entsprechenden Warnungen sanken dann zwar tatsächlich die

Verordnungszahlen von Atypika, wurden aber vermutlich durch klassische Antipsychotika oder Sedativa mit noch geringerer Evidenz in dieser Indikation kompensiert [2]. Medikamentöse Alternativen müssen erprobt und Ärzte für den Umgang mit Delirium-Symptomen besser trainiert werden, fordern die Kommentatoren.

Quellen

1. Agar MR, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; Epub ahead of print (Dec 5, 2016).
2. Maust TM, Kales HC. Medicating distress. *JAMA Intern Med* 2016; Epub ahead of print (Dec 5, 2016).

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Pharmakogenetik

Für eine bessere Prognose medikamentöser Response

Biomarker werden zunehmend in verschiedenen medizinischen Bereichen eingesetzt: diagnostisch, um bestimmte Erkrankungen zu detektieren; sodann prognostisch, um das spezifische Risiko des Patienten zu bestimmen, wonach die therapeutischen Maßnahmen ausgewählt werden. Schließlich können aber auch prädiktive Marker bestimmt werden, um das Ansprechen des Patienten auf bestimmte Therapeutika möglichst genau vorherzusagen. Es gibt aktuell Tests, mit denen ein individuelles pharmakogenetisches Profil erstellt wird, welches Aufschluss über die Metabolisierung eines bestimmten Arzneistoffs gibt. Daraus kann der Arzt schlussfolgern, mit welchem Ansprechen er bei einer bestimmten Substanz rechnen darf.

In der *Onkologie* gehören Biomarker mittlerweile zur Routine. Hier gibt es

Ein Beispiel aus der Immunologie

Bei etwa 10 % der Patienten besteht durch einen genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Insbesondere bei homozygoten Merkmalsträgern ist der Abbau des Immunsuppressivums Azathioprin beeinträchtigt, sodass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht. Daher wird eine Testung auf TPMT-Mangel prätherapeutisch zumindest bei hochdosierter Azathioprin-Therapie sowie bei rascher Verschlechterung des Blutbilds empfohlen. Allerdings werden diese Tests bislang nur von wenigen Labors angeboten und sind außerdem noch nicht sehr zuverlässig. Deswegen ist eine engmaschige Überwachung des Blutbilds erforderlich.

zahlreiche Arzneimittel, deren Zulassung an bestimmte Treibermutationen gebunden ist, weil sie wirkmechanistisch genau diese Genvariante adressieren.

Indikationsübergreifend weiß man mittlerweile von 20 Gen-Aberrationen, die Einfluss auf mindestens 80 Arzneistoffe und deren Wirkung haben [3]. Dies wird wahrscheinlich in näherer Zukunft dazu führen, dass die EMA zu jedem Arzneimittel auch pharmakogenomische Informationen fordert. Diese Hinweise werden sich meist auf die Pharmakokinetik, also vor allem den Abbau der Substanzen im Körper, beziehen [2]. Pharmakogenetische Varianten gibt es hier zum Beispiel in Form eines Poor oder Rapid (oder sogar Ultra Rapid) Metabolizers. Dabei ist mit unterschiedlichen Effektgrößen der assoziierten genetischen Eigenschaften auf die Wirkungs- und Nebenwirkungsrate zu rechnen (siehe **Kasten**).

Pharmakokinetik-Biomarker in der Psychiatrie

Die Metabolisierung etlicher *psychiatrisch verwendeter Arzneistoffe* erfolgt über Abbauewege des Cytochrom-P450-(CYP-)Systems. Gen-Polymorphismen können hier vor allem dann Probleme bereiten, wenn die Metabolisierung eines Arzneistoffs hauptsächlich über *ein* CYP-Enzym erfolgt. Wenn ein Wirkstoff unerwartet rasch abgebaut wird, spricht der Patient nicht auf die Therapie an. Wird der Arzneistoff hingegen zu langsam metabolisiert, führt dies zu einem eklatanten Anstieg der Nebenwirkungen.

Die Wahrscheinlichkeit für pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen ist geringer, wenn mehrere CYP-Enzyme zur Metabolisierung beitragen. So wird etwa Escitalopram zu 37% über CYP2C19 metabolisiert, zu 35% über CYP3A4 und zu 27% über CYP2D6.

Individueller Test erstellt pharmakogenetisches Profil

Inzwischen stehen mehrere Untersuchungsmöglichkeiten zur pharmakogenetischen Diagnostik zur Verfügung. Ein Beispiel ist der in den USA angebotene GeneSightRX-Test. In einer Genprobe des Patienten werden verschiedene enzymatische Abbauewege des CYP-Systems auf genetische Abweichungen geprüft, ebenso Genvarianten von Serotonin-Rezeptoren und -Transportern im Gehirn. Daraus wird eine farbkodierte Risiko-Stratifizierung des Patienten erstellt. Grün signalisiert eine normale Funktionalität, Gelb weist auf Einschränkungen hin und bei Rot ist eine erhöhte Achtsamkeit mit häufi-