

Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenz

Dirk K. Wolter, Wasserburg a. Inn

Antipsychotika werden häufig zur Behandlung von herausforderndem Verhalten bei Demenz eingesetzt. Antipsychotika der zweiten Generation („atypische Neuroleptika“) spielen dabei mittlerweile eine größere Rolle als die älteren Substanzen. Der nur mäßigen Wirksamkeit stehen schwerwiegende Risiken gegenüber. Die Unterschiede zwischen Antipsychotika der ersten und der zweiten Generation sind dabei gering. Ohnehin erscheint der Nutzen einer pauschalen Aufteilung in Substanzen der ersten und zweiten Generation angesichts der großen Heterogenität der Antipsychotika fragwürdig. Für die Auswahl einer Substanz sind substanzspezifische Nebenwirkungen, Dosierung, Aufdosierungsgeschwindigkeit sowie Beachtung von Komorbidität, Kontraindikationen und Arzneimittelinteraktionen in Relation zum individuellen Patienten erheblich wichtiger als die Wahl nach bloßer pauschaler Zuordnung zu einer dieser beiden Gruppen. Ein angemessenes Risikomanagement ist erforderlich. Zu dessen Grundzügen gehören: Anwendung von Antipsychotika nur bei klarer Indikation, klare Definition und Monitoring der Ziel-symptomatik, regelmäßige Ausschleichversuche, Vermeiden von Polypharmazie.

Schlüsselwörter: Antipsychotika, atypische Neuroleptika, Alter, Demenz, Mortalität, Nebenwirkungen, Risikomanagement

Psychopharmakotherapie 2010;17:27–36.

Die Anwendung von Antipsychotika (AP) bei alten Menschen, speziell bei Demenzkranken, gerät zunehmend in

die Kritik (**Tab. 1**). Gleichzeitig nimmt ihre Verordnung zu, und zwar allein aufgrund eines erheblichen Zuwachses bei

den neuen Substanzen, wohingegen die Verordnung der älteren Substanzen eher rückläufig ist. In Deutschland steigt die Pro-Kopf-Verordnung bis zu einem ersten Gipfel in der Kohorte 50 bis 54 Jahre und fällt dann wieder ab, um nach dem 75. Lebensjahr erneut anzusteigen und ihren zweiten und höheren Gipfel bei den über 90-Jährigen zu erreichen [63]. Dass die älteren Patienten dabei keineswegs nur Pipamperon oder Melperon erhalten, zeigt die Aufschlüsselung nach Substanzen (**Abb. 1**). Im Verlauf von Demenzerkrankungen können neben dem sogenannten kognitiven Kernsyndrom verschiedene psychopathologische Symptome auftreten, die für Angehörige und Pflegepersonen häufig eine größere Belastung darstellen als die kognitiven Beeinträchtigungen. Während im deutschen

Tab. 1. Antipsychotika-Risiken bei älteren Patienten in der Diskussion – Chronologie

November 2002	Erster Bericht über erhöhte Gefahr zerebrovaskulärer Ereignisse unter Risperidon im Journal der Canadian Medical Association
März 2004	Entsprechende Rote-Hand-Briefe zu Risperdal® und Zyprexa® sowie behördliche Warnungen in Großbritannien
November 2004	Die Alterspsychiatrische Sektion des britischen Royal College of Psychiatrists warnt vor Überreaktionen (massenhaftes abruptes Absetzen oder Umstellung auf riskantere Medikation)
April 2005	Warnung der amerikanischen FDA vor dem Einsatz von neuen Antipsychotika bei Demenz aufgrund eines erhöhten Mortalitätsrisikos, verbunden mit dem Hinweis, dass keine der Substanzen hierfür über eine Zulassung verfügt
Mai 2005	AGATE-Warnung vor der Anwendung von Antipsychotika bei älteren Menschen. Es wird ausdrücklich davor gewarnt, kritiklos auf ältere Antipsychotika ausweichen; auch niederdopierte Antipsychotika sind nicht unbedenklich. Das Fehlen von Studien bedeutet nicht, dass keine Risiken bestehen.
Juni 2008	Die FDA bezieht die älteren Antipsychotika in ihre Warnung ein
September 2008	Erhebliche Einschränkung der Zulassung von Risperdal® für den Einsatz bei aggressivem Verhalten bei Alzheimer-Demenz
November 2008	Die europäische Zulassungsbehörde EMEA schließt sich der FDA-Warnung vor dem Einsatz aller Antipsychotika zur Behandlung von herausforderndem Verhalten bei Demenz an
Januar 2009	Zwei Studien zur langfristig erhöhten Mortalität von Demenzkranken bzw. zum erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod unter Antipsychotika stoßen auf öffentliches Interesse

AGATE: Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen

Dr. med. Dirk K. Wolter, Chefarzt Gerontopsychiatrie, Inn-Salzach-Klinikum, Gabersee 7, 83512 Wasserburg am Inn, E-Mail: Dirk.Wolter@iskl.de

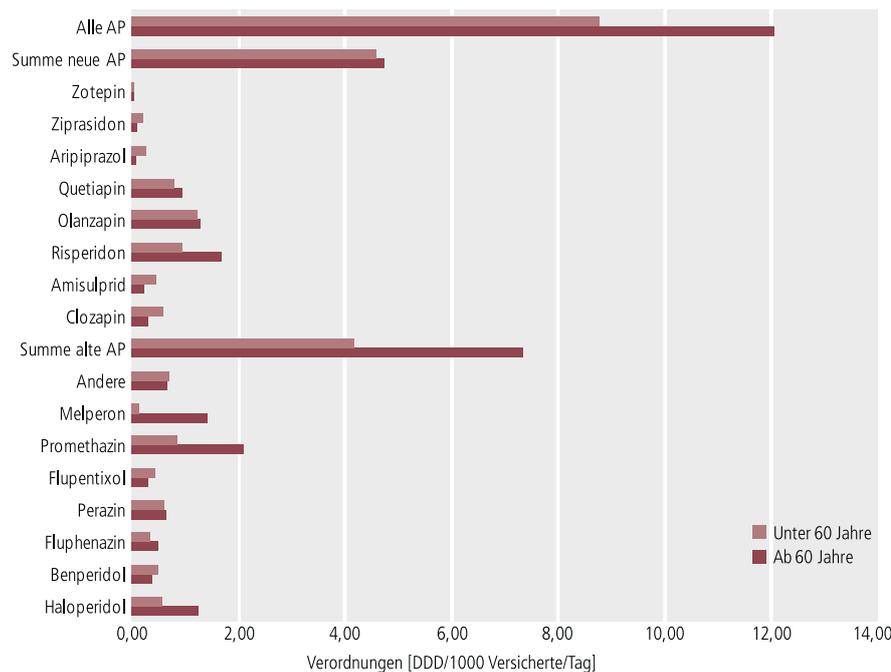


Abb. 1. Antipsychotika-(AP-)Verordnungen 2007 [63]

Sprachraum von „Verhaltensstörungen“ oder „nichtkognitiven Symptomen“ gesprochen wird, hat sich in der englischsprachigen Literatur die Bezeichnung „Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD)“ eingebürgert. Die Schwäche dieses Konzepts besteht darin, dass es so verschiedenartige Symptome wie Apathie, Depressivität, Angst, Unruhe, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Aggressivität, Wahn und Halluzinationen umfasst. In letzter Zeit wird häufig die nicht klar definierte Bezeichnung „herausforderndes Verhalten“ („challenging behaviour“) verwendet, die eher an Unruhe, Aggressivität und psychotische Symptome denken lässt. Hier liegt in der Praxis der hauptsächlichliche Anwendungsbereich von Antipsychotika bei Demenzkranken.

Seit 2004 wurden mehr als 40 Studien zu Antipsychotika-Risiken im Alter beziehungsweise bei Demenz veröffentlicht (Tab. 2). Eine ausführliche Darstellung von der FDA-Warnung 2005 bis Januar 2009 findet sich bei Wolter [76] (dieses Review steht auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie als pdf-Datei zur Verfügung: www.dggpp.de). Einige erst später veröffentlichte Studien sind dort noch nicht berücksichtigt [12, 13, 18, 35, 48, 57, 66].

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studien werden im Folgenden dargestellt. Weil die Polarisierung in „typische“ vs. „atypische“ Substanzen zunehmend fragwürdiger wird [23], werden analog der in der angloamerikanischen Literatur häufigen Unterscheidung in „first generation antipsychotics (FGA)“ und „second generation antipsychotics (SGA)“ die Bezeichnungen Antipsychotika der ersten Generation (1GAP) beziehungsweise der zweiten Generation (2GAP) verwendet, obwohl auch diese Begriffe zum Beispiel historisch im Hinblick auf die Einordnung von Clozapin fragwürdig sind.

Methodische Aspekte

Studienart/-design und Datenquellen
Abgesehen von drei Metaanalysen sind die referierten Untersuchungen fast ausschließlich Beobachtungsstudien (Fall-Kontroll- und Kohortenstudien). Lediglich bei der Arbeit von Ballard et al. [4] handelt es sich um eine kontrollierte randomisierte Studie, und zwar eine Absetzstudie, in der die mit Antipsychotika vorbehandelten demenzkranken Heimbewohner randomisiert für 12 Monate entweder weiterbehandelt wurden oder Placebo erhielten; daran schloss sich

eine bis 54 Monate dauernde offene Beobachtungsphase (Follow-up) an.

Ein großer Teil der referierten Studien wertet mehr oder weniger umfassend verknüpfte Sozialversicherungsdaten aus, wodurch es möglich wird, nicht nur soziodemographische Variablen zu erfassen, sondern auch Komorbidität, Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten oder Komedikation. Dies trifft vor allem für die methodisch sehr ausgefeilten Untersuchungen der Arbeitsgruppen aus Boston und Toronto [21, 22, 29, 54, 58, 64, 74, 75] sowie die von Lipscombe et al. [48] und Ray et al. [53] zu. Liperoti et al. [44–47] verwenden zusätzlich zentrale Daten US-amerikanischer Altenheime.

Diesen Kohorten- bzw. Fall-Kontroll-Studien stehen einige Arbeiten mit deutlich kleinerer Stichprobe und/oder selektionierter Klientel [5, 12, 18, 50, 52, 66, 70] gegenüber; diese Studien sowie einige weitere [26, 41] weisen teilweise erhebliche methodische Mängel auf.

Bemerkenswert ist das methodische Vorgehen von Douglas und Smeeth [16]: Sie stellen bei jedem Patienten ihrer Stichprobe Zeiträume mit AP-Exposition solchen ohne gegenüber und ermitteln für beide die Schlaganfallhäufigkeit. Dadurch werden die methodischen Schwächen von Kohortenstudien umgangen. Jeder Patient stellt gewissermaßen seine eigene Kontrolle dar („self controlled case series/within person case series“), etwaige Risikofaktoren sind cum grano salis in beiden Perioden (Zeiträume mit AP-Exposition und solche ohne) dieselben und die AP-Medikation die einzige unabhängige Variable. Datenquelle ist eine große englische Hausarzt-datenbank, die bereits vielen Untersuchungen als Grundlage gedient hat und deren Zuverlässigkeit als belegt gilt.

Studienpopulation

Vier Arbeiten umfassen das gesamte Erwachsenenalter [13, 41, 53, 69]. Die übrigen fokussieren auf ältere Menschen, das Durchschnittsalter liegt sehr hoch zwischen fast 70 und deutlich über 80 Jahren.

In einigen Studien besteht die Stichprobe ausschließlich aus Demenzkranken

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Tab. 2. Studien zu Risiken von Antipsychotika im Alter/bei Demenz – Übersicht; AP: Antipsychotika; 1GAP: Erstgenerations-Antipsychotika; 2GAP: Zweitgenerations-Antipsychotika; Sortierung der Studien gemäß Reihenfolge im Text

Autoren (Jahr)	Region/Periode	Durchschnittsalter	Stichprobe gesamt [n]	Davon mit 2GAP	Davon mit 1GAP	Ergebnisse, besondere Gesichtspunkte
Simoni-Wastila 2009 [66]	USA, Medicare 1999–2002	17,3% < 65 Jahre, 46,1% > 84 Jahre	2 363	456	194	Kein erhöhtes Risiko für Krankenhauseinweisungen oder Mortalität unter AP, Trend zu niedrigerem Mortalitätsrisiko unter AP
Baillard 2009 [4]	Großbritannien Okt. 2001–Dez. 2004/ April 2006	84,8/84,9 Jahre	128	115/101	?/43	Mortalität: während der 12-monatigen randomisierten Phase unter AP erhöht, im weiteren Verlauf noch stärker erhöht Zerebrovaskuläre Ereignisse: kein erhöhtes Risiko
Rochon 2008 [54]	Kanada, Ontario, 1.4.1997–31.3.2004	81,6/84,9 Jahre (Gemeinde/Heim)	20 682 matched pairs 20 559 matched pairs	6 894/6 853	6 894/6 853	Mortalität: erhöht unter allen AP, deutlich stärker unter 1GAP, v. a. in Gemeindekohorte. Krankenhauseinweisungen: erhöht unter allen AP, v. a. in Gemeindekohorte; kein deutlicher Unterschied 1GAP/2GAP
Gill 2007 [22]	Kanada, Ontario, 1.4.1997–31.3.2003	81,5/85 Jahre (Gemeinde/Heim)	27 259 matched pairs	13 136	14 123	Mortalität: geringe aber signifikante Erhöhung unter 2GAP vs. ohne AP (bei Heimbewohnern deutlicher), unter 1GAP stärker als unter 2GAP (in Gemeindekohorte)
Schneeweiss 2007 [58]	Kanada, Brit. Columbia, 1.1.1996–31.12.2004	80 Jahre	37 241	24 359	12 882	Mortalität: erhöht unter 1GAP vs. 2GAP, dosisabhängig und v. a. bei Behandlungsbeginn. Kein Unterschied Demenz/Non-Demenz
Kales 2007 [34]	USA, 2001–2005	79,0 Jahre	10 615/12 821 (mit/ohne Psychoph.)	4 181	535	Mortalität: unter AP höher als ohne, kein Unterschied 1GAP/2GAP. Vergleichbar unter Antikonvulsiva, niedriger unter allen anderen Psychopharmaka
Triffiro 2007 [72]	Niederlande, 1996–2004	85 Jahre	2 385	141	743	Mortalität: unter allen AP dosisabhängig erhöht, kein Unterschied 1GAP/2GAP
Raivio 2007 [52]	Finnland, 1999–2000	85,4/75,9 Jahre (dement/nicht dement)	254/170	28	100	Mortalität: ohne AP am höchsten, mit 2GAP am geringsten.
Hollis 2007a [31]	Australien, 2003–2004	83,5 Jahre	6 602	2 416	3 025	Mortalitätsrisiko, unter Haloperidol und Chlorpromazin vs. alle anderen erhöht.
Hollis 2007b [32]	Australien, 2003–2004	91,8% > 74 Jahre	16 634/9 831*	4 280	6 521	Mortalitätsrisiko, Olanzapin als Referenz: Haloperidol erhöht (v. a. hohe Dosen), Risperidon und Chlorpromazin verringert
Hollis 2006 [30]	Australien, 1.5.–31.12.2001	81,5 Jahre	3 284	1 104	1 382	Mortalität unter AP erhöht, unter Haloperidol sehr deutlich, v. a. initial
Barnett 2006 [6]	USA, 2003	69,2 Jahre	14 057	1 242	343	Mortalität (AP-Einnahme mindestens 30 Tage innerhalb 120 Tage Aufnahme): unter 2GAP = trizyklischen AD nicht signifikant erhöht, unter 1GAP signifikant erhöht, unter anderen Psychopharmaka nicht erhöht
Nonino 2006 [50]	Italien, 2003–2004	83 Jahre	294/2 020 (mit/ohne AP)	294	Keine	Kein Mortalitätsunterschied mit/ohne 2GAP
Wang 2005 [74]	USA, Pennsylvania, 1.1.1994–31.12.2003	83,2 Jahre	22 890	13 748	9 142	Mortalität: erhöht unter 1GAP vs. 2GAP, dosisabhängig und v. a. bei Behandlungsbeginn. Kein Unterschied Demenz/Non-Demenz
Hartikainen 2005 [26]	Finnland, 1998–2003	84 Jahre	601	2	64	Mortalität: unter AP erhöht gegenüber ohne AP, Risiko größer als unter anderen Psychopharmaka
Suh 2005 [70]	Korea, Zeitraum unklar	79,5 Jahre	273	90,8% Risperidon oder Haloperidol	90,8% Risperidon oder Haloperidol	Mortalität: erhöht bei Patienten ohne AP

*Neu angesetzt/fortgesetzte Medikation

Tab. 2. Fortsetzung

Autoren (Jahr)	Region/Periode	Durchschnittsalter	Stichprobe gesamt [n]	Davon mit 2GAP	Davon mit 1GAP	Ergebnisse, besondere Gesichtspunkte
Ray 2009 [53]	USA, Tennessee 1.1.1990–31.12.2005	45,7 Jahre	44 218 1GAP/ 46 089 2GAP 186 000 matched non-users	79 589 Pat.-Jahre	86 735 Pat.-Jahre	Mortalität durch plötzlichen ambulanten Herzstod ohne andere Ursache: unter 1GAP und 2GAP erhöht, statistisch nicht signifikant unterschiedlich, Trend zuungunsten 2GAP. Deutliche Dosisabhängigkeit.
Setoguchi 2008 [64]	Kanada, Brit. Columbia, 1.1.1996–31.12.2004	80 Jahre	37 241	24 359	12 882	Mortalität unter 1GAP höher als unter 2GAP, v. a. kardiovaskuläre und respiratorische Todesursachen unter 1GAP häufiger
Wang 2007 [75]	USA, Pennsylvania, 1.1.1994–31.12.2003	83,2 Jahre	22 890	13 748	9 142	Morbidität: Rhythmusstörungen nach 30 Tagen, zerebrovaskuläre Ereignisse nach 60 und 120 Tagen unter 1GAP häufiger als unter 2GAP
Liperoti 2005a [44]	USA, 4.7.1998–30.12.1999	Ca. 75 % > 75 Jahre	649/2 962**	314	305	Risiko für Klinikaufnahmen wegen Herzrhythmusstörungen/Herzstillstand: unter 1GAP erhöht, unter 2GAP nicht, gleichgültig ob kardiale Vorerkrankung oder nicht
Straus 2004 [69]	Niederlande, 1.1.1995–1.4.2001	71/74 Jahre (plötzl. Herzstod/Kontr.)	554/2 657	217	16/28	Mortalität plötzlicher Herzstod: unter Butyrophenonen dosisabhängig und initial deutlich erhöht, für gesicherte Fälle deutlicher
Chan 2009 [12]	China, Hongkong 1.1.2000–30.6.2007	79,9–81,5 Jahre	1 089	72	654	Keine statistisch signifikante Risikodifferenz zwischen Non-User, 2GAP und 1GAP
Sacchetti 2009 [57]	Siehe Sacchetti 2008	Siehe Sacchetti 2008	Siehe Sacchetti 2008	Siehe Sacchetti 2008	Siehe Sacchetti 2008	Siehe Sacchetti 2008, Risikoerhöhung für Schlaganfall besonders initial
Douglas 2008 [16]	Großbritannien, 1.1.1988–31.12.2002	80 Jahre	6 790	905	6 334	Stroke-Risiko: für alle AP erhöht, für 2GAP deutlich stärker, v. a. bei Demenz
Kleijer 2008 [36]	Niederlande 1986–2003	76 Jahre	26 157	24/134 (Fälle/Kontr.)	494/1 896	Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse: erhöht unter allen AP, unter 1GAP stärker als unter 2GAP; besonders erhöht initial
Sacchetti 2008 [56]	Italien, Jan 2000 – Juni 2003	Ab 65 Jahre	4 223/69 939 (mit/ohne AP)	2 567	1 656	Schlaganfallrisiko: signifikant erhöht 2GAP < Butyrophenone < Phenothiazine; subst. Benzamide nur grenzwertig
Barnett 2007 [7]	USA, 2001–2003	77,5 Jahre	14 029	1 585	187	Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse: insgesamt kein Unterschied ohne AP/2GAP/1GAP. Erhöhtes Risiko bei vaskulärer Demenz.
Gill 2005 [21]	Kanada, Ontario, 1.4.1997–31.3.2002	82,5 Jahre	17 845 + 14 865	17 845	14 865	Schlaganfallrisiko unter 2GAP vergleichbar dem unter 1GAP
Layton 2005 [41]	Großbritannien, 1993–1996 1996–1998 1997–1999	35–48 Jahre	18 236	18 236	Keine	Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen
Percudani 2005 [51]	Italien, Lombardei, 2002	60,5 % > 75 Jahre	35 604/36 075/892***	307	585	Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse unter 2GAP vs. Haloperidol signifikant erhöht
Liperoti 2005b [45]	USA, 6 Bundesstaaten 30.6.1998–27.12.1999	88,6 % > 74 Jahre	1 130/3 658 (ZVE/Kontrollen)	823	600	Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse: weder unter 1GAP noch 2GAP signifikant erhöht
Finkel 2005 [19]	USA, 1999–2002	78–82 Jahre	18 987	7 775	1 575	Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse: unter Risperidon, Olanzapin, Quetiapin vergleichbar, gering höheres Risiko Haloperidol, deutlich höheres Risiko BZD

Klinikaufnahme wegen Herzrhythmusstörungen/Kontrollen, *Zerebrovaskuläre Ereignisse (ZVE)/Pat. mit AP/ZVE bei AP

Tab. 2. Fortsetzung

Autoren (Jahr)	Region/Periode	Durchschnittsalter	Stichprobe gesamt [n]	Davon mit 2GAP	Davon mit 1GAP	Ergebnisse, besondere Gesichtspunkte
Herrmann 2004 [29]	Kanada, Ontario, 1.4.1997–31.3.2002	81,1/82,9/ 81,2 Jahre	11 400	10 385	1 015	Schlaganfallrisiko unter 2GAP vergleichbar dem unter 1GAP
Lacut 2007 [39]	Frankreich Mai 2000–Dez.2004	67,9/68,0 Jahre	677/677 (Fälle/Kontrollen)	10/4	46/15	Risiko für venöse Thrombose unter AP erhöht, unter Antidepressiva nicht
Liperoti 2005c [46]	USA, 5 1.1.1998–31.12.1999	84 % > 74 Jahre	19 940/112 078 (mit AP/ohne AP)	11 613	7 652	Risiko für venöse Thrombose/Lungenembolie: nur für 2GAP erhöht, nicht für 1GAP. Risiko besonders hoch bei AP-Kombination
Lipcombe 2009 [48]	Kanada, Ontario, 1.4.2002–31.3.2006	75,8–77,5 Jahre	13 817	7 606	1 743	Risiko für Klimikaufnahme wegen Hyperglykämie bei bestehendem Diabetes mellitus unter neu begonnener AP-Medikation für alle AP erhöht, besonders initial. Bei vorbestehender AP-Medikation Risiko nur für 2GAP erhöht
Elie 2009 [18]	Kanada, Montreal März 1996–Januar 1999	84,7/84,8 Jahre	62/2 373	80 % Risperidon	10 % Haloperidol	Mortalitätsrisiko bei Delirbehandlung mit AP 1,53- bis 1,61-fach erhöht gegenüber Delirbehandlung ohne AP; Risikoerhöhung durch Komorbidität 1,15-fach.
Kisely 2009 [35]	Kanada 1.1.2001–31.12.2003	32,2/32,1 % > 80 Jahre	1 215	102	90	Nach 6 Monaten Olanzapin signifikant mit Diabetes mellitus assoziiert
Ciranni 2009 [13]	USA, Kalifornien 1997–2006	18–65 Jahre	1 975	1 568	407	Mono-Substanz-Intoxikationen. Höhere Rate an schweren Komplikationen unter 2GAP (9,1 vs. 5,7 %), Todesfälle nur unter Quetiapin
Knol 2008 [38]	Niederlande 1.4.1994–31.12.2003	75 % > 74 Jahre	22 944/543/2 163****	42	206	Pneumonierisiko: zu Behandlungsbeginn erhöht, keine Dosisabhängigkeit, unter 2GAP höher als unter 1GAP
Barak 2007 [5]	Israel, 1990–2005	73,9 Jahre	3 111	1 402	1 181	Wahrscheinlichkeit der Verlegung in die Somatik/Tod wegen kardialer/zerebrovaskulärer Ursache: kein Unterschied mit/ohne AP, 1GAP/2GAP
Lee 2005 [42]	Kanada, Ontario 1.4.1997–31.3.2001	83,0/83,3 Jahre	21 835	9 790	12 045	EPS/Spätdyskinesien 1 Jahr nach neu begonnener AP-Behandlung bei Demenz gleich häufig unter 1GAP und 2GAP
Schneider 2006 [61]	15 RCTs		3 353/1 757 (Verum/Plazebo)	3 353	Keine	Zerebrovaskuläre Ereignisse: alle, v. a. Risperidon Somnolenz: alle Verslechterung Kognition: alle EPS: Risperidon Gangstörungen: Olanzapin, Risperidon Stürze/Verletzung: keine Ödemneigung: Olanzapin, Risperidon Harnwegsinfekte, Inkontinenz: alle
Schneider 2005 [60]	15 RCTs		3 353/1 757 (Verum/Plazebo)	3 353	Keine	Mortalität: unter 2GAP vs. Plazebo leicht erhöht, nur bei gepoolter Auswertung statistisch signifikant
Haupt 2006 [27]	6 RCTs		1 009/712 (Verum/Plazebo)	1 009	Keine	Mortalität: unter Risperidon Trend zu Erhöhung, nicht signifikant

****mit AP/AP und Klinik wegen Pneumonie/Kontrollen = AP ohne Pneumonie

ken [7, 21, 22, 34, 42, 45, 50, 54, 72]. Nur selten erfolgen Differenzierungen nach Art der Demenz [7, 26, 50, 70, 72], Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigungen [45, 50, 70], Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten (ADL) [45, 50, 52, 70] oder vor allem nach Art und Intensität des herausfordernden Verhaltens [45, 50, 70]. Kales et al. [34] unterscheiden nach Dauer der Demenz-Anamnese.

Die Bostoner Gruppe vergleicht in allen vier Arbeiten [58, 64, 74, 75] Personen in Privathaushalten (Gemeindekohorte) mit Heimbewohnern (intramurale Kohorte), dasselbe gilt für zwei Arbeiten der Toronto-Gruppe [22, 54], in der dritten Studie [21] werden lediglich Daten für Heimbewohner separat dargestellt ohne Vergleich mit der Gemeindekohorte.

Untersuchte Substanzen

In einigen Studien werden nur Zweitgenerations- mit Erstgenerations-Antipsychotika verglichen [21, 29, 58, 64, 74, 75]. Überwiegend werden jedoch Personen, die Antipsychotika einnehmen, Personen ohne Antipsychotika-Exposition gegenübergestellt, teilweise werden dabei alle Antipsychotika zusammengefasst [26, 70], überwiegend wird aber zusätzlich differenziert in Erst- und Zweitgenerations-Antipsychotika [4, 6, 7, 16, 22, 34, 36, 38, 44–46, 51–54, 56, 72]. In den meisten Arbeiten werden Erst- und Zweitgenerations-Antipsychotika als Gruppen zusammengefasst, wobei die Zusammensetzung beider Gruppen erhebliche Unterschiede aufweist. So liegen einerseits für die Zweitgenerations-Antipsychotika Amisulprid und Aripiprazol nur spärliche, für Ziprasidon, Sertindol und Paliperidon praktisch keine Daten vor, während umgekehrt die nordamerikanischen Stichproben teilweise zu zwei Dritteln in Deutschland unbekannte Medikamente enthalten, allen voran Loxapin. Andererseits tauchen die hierzulande viel eingesetzten Substanzen Melperon und Pipamperon in den Studien nur zweimal (Melperon: [26, 52]) beziehungsweise einmal (Pipamperon: [69]) auf. Clozapin-Einnahme ist in einigen Studien Ausschlusskriterium [7, 21, 22, 48, 54], eine Arbeit

schließt auch Quetiapin aus [29]. In anderen Untersuchungen wird Clozapin den Zweitgenerations-Antipsychotika zugeordnet [6, 13, 36, 38, 44–46, 51, 53, 56, 58, 64, 72, 74, 75].

Differenzierte Risikoaussagen für einzelne Substanzen werden nur in wenigen Arbeiten gemacht [7, 19, 29–32, 45, 46, 53, 72], einige vergleichen Antipsychotika mit anderen Psychopharmakagruppen oder mit allen Nicht-Antipsychotika-Psychopharmaka insgesamt [6, 19, 26, 34]. Antipsychotika-Kombinationen und Depot-Zubereitungen sind in den meisten Studien ausgeschlossen.

In zahlreichen Veröffentlichungen finden sich nur ungenaue oder gar keine Angaben zu den eingesetzten Erstgenerations-Antipsychotika [5, 7, 16, 21, 29, 36, 38, 53, 56, 69, 72] oder Zweitgenerations-Antipsychotika [5, 26, 69, 70]. In mehreren Arbeiten werden zwar die Substanzen benannt, nicht jedoch ihre Anteile an der Gesamtverordnung [34, 36, 38, 72, 74, 75]. Bei Ballard et al. [4] finden sich widersprüchliche Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Substanzen.

In einigen Veröffentlichungen wird nicht klar, ob die Medikation über den gesamten Untersuchungszeitraum so weitergeführt wurde wie initial [4, 5, 26, 44–46, 51, 52, 64, 70].

Dosierungen und Behandlungsdauer

Kontrollierte klinische Studien erfassen Dosierungen und Behandlungsdauer. In den referierten Beobachtungsstudien erlauben es die verknüpften Sozialversicherungsdaten, über die Verordnungen (Datum, Präparat/Wirkstoffgehalt, gegebenenfalls Mehrfachverordnung, teilweise verordnete Dosis) die Expositionsdauer abzuschätzen, und selbstverständlich können so Veränderungen (Präparatewechsel, Dosisänderung, Zusatzmedikation) erfasst werden. Nur wenige Arbeiten versuchen aber, Dosiseffekte zu erfassen [4, 27, 36, 38, 53, 58, 64, 72, 74]. Die holländischen Arbeitsgruppen [36, 38, 69, 72] orientieren sich dabei an den definierten Tagesdosen (DDD; hohe Dosis: >0,5 DDD), während die Bostoner Gruppe [58, 64, 74] eine einfache Dichotomie (Dosis

größer oder kleiner als der Mittelwert) vornimmt; einzelne Studien gehen noch differenzierter vor [4, 53].

Auch Auswirkungen der Einnahmedauer werden nur selten untersucht, wobei es hier meist um kurze Zeiträume (Tage bis Wochen) geht, vor allem um die Phase nach Verordnungsbeginn [16, 21, 38, 41, 58, 64, 74, 75]; einige Arbeiten versuchen, die initiale Phase mit längerfristiger Einnahme zu vergleichen [4, 31, 36, 53, 72].

Ergebnisse

Allgemeines Mortalitätsrisiko

Mehrere Studien zeigen ein erhöhtes allgemeines Mortalitätsrisiko für alte Menschen, die mit Antipsychotika behandelt werden [4, 6, 22, 30, 31, 34, 54, 72]. Einige Studien finden kein erhöhtes Mortalitätsrisiko [50, 52, 66, 70]. Bemerkenswerterweise zeigen die kontrollierten klinischen Studien nur eine geringere Risikoerhöhung, die in den Metaanalysen für die einzelnen Substanzen lediglich als Trend erkennbar ist und erst bei gepoolter Auswertung statistische Signifikanz erreicht [27, 60]. Verschiedene Studien [6, 22, 32, 54, 58, 74] legen nahe, dass das Mortalitätsrisiko unter Erstgenerations-Antipsychotika etwas höher ist als unter Zweitgenerations-Antipsychotika. Zwei Arbeiten [34, 72] finden keinen Unterschied zwischen Erst- und Zweitgenerations-Antipsychotika. Bei Kales et al. [34] zeigt sich aber ein Unterschied, wenn nach Komorbidität differenziert wird: Unter den „Gesündesten“ (Carlson-Komorbiditäts-Index=0) sind Erst- und Zweitgenerations-Antipsychotika gleichermaßen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, unter den Patienten mit ausgeprägter Komorbidität hingegen nur Erstgenerations-Antipsychotika. Innerhalb der Gruppe der Zweitgenerations-Antipsychotika sind die Ergebnisse durchaus unterschiedlich: so zeigt sich bei Hollis et al. [30, 32] ein höheres Risiko für Risperidon als für Olanzapin, während es sich bei Trifirò et al. [72] genau umgekehrt verhält. Ein besonders erhöhtes Mortalitätsrisiko für Demenzkranke konnte in den Studien, die

danach gesucht haben [58, 74], nicht bestätigt werden, das gilt auch für Heimbewohner [22, 54, 58, 74]. Das Mortalitätsrisiko von älteren Patienten mit einem Delir war in einer kanadischen Studie 1,6-fach erhöht, wenn in der Behandlung Antipsychotika eingesetzt wurden, gegenüber der Behandlung ohne Antipsychotika [18].

Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod

Auch hier ist die Datenlage kompliziert: Fanden sich noch bis 2008 deutliche Hinweise für eine stärkere Gefährdung durch Erstgenerations-Antipsychotika [44, 64, 75; 69 – bei allerdings sehr geringer Fallzahl], weist nun die große Studie von Ray et al. [53] ein gleich hohes Risiko mit dem Trend zu einer größeren Gefährdung durch Zweitgenerations-Antipsychotika aus; im Einzelnen ergibt sich folgende Rangordnung: Clozapin (Rate-Ratio 3,67; 95%-KI 1,94–6,94) > Thioridazin (3,19; 2,41–4,21) > Risperidon (2,91; 2,26–3,76) > Olanzapin (2,04; 1,52–2,74) > Quetiapin (1,88; 1,30–2,71) > Haloperidol (1,61; 1,16–2,24); wenn die Patienten mit schizophrenen und verwandten Erkrankungen ausgeschlossen werden, ist das Ergebnis für Quetiapin und Haloperidol nicht mehr signifikant, die Rangfolge jedoch unverändert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Ray et al. [53] (30–74 Jahre) und Straus et al. [69] (ab 18 Jahre) im Gegensatz zu den anderen Arbeiten nicht nur alte Menschen berücksichtigt haben. Einige Studien weisen auf einen Dosisseffekt hin [53, 64, 69]. Ein initial erhöhtes Risiko findet sich in zwei Arbeiten [69, 75]. Die Ergebnisse von Ray et al. [53] deuten eher in die entgegengesetzte Richtung: das Risiko in der Subgruppe bis ein Jahr Antipsychotika-Einnahme ist geringer als in der Gesamtstichprobe einschließlich der Patienten mit längerer Einnahme.

Schlaganfall und zerebrovaskuläre Ereignisse

Hier ist die Datenlage weniger eindeutig. Einerseits liegen einige Arbeiten vor, die nur einen Trend [7] oder kein erhöhtes Risiko unter Antipsychotika

finden [12, 29, 45; 4 mit kleiner Stichprobe]. Dem stehen andere gegenüber, die ein erhöhtes Risiko zeigen [16, 36, 54, 56]. Andererseits kommt zwar die Mehrzahl der Studien [7, 21, 29, 45, 56] zum Ergebnis eines gleichen Risikos für Erst- und Zweitgenerations-Antipsychotika, drei Untersuchungen sehen aber eine größere Gefährdung unter Erstgenerations-Antipsychotika [36, 54; 19 nur Haloperidol mit gering erhöhtem Risiko], zwei eine größere Gefährdung unter Zweitgenerations-Antipsychotika [16, 51]. Innerhalb der Gruppe der Zweitgenerations-Antipsychotika sind die Ergebnisse für die einzelnen Substanzen widersprüchlich, dies gilt insbesondere für Risperidon [49]. Eine Studie deutet auf ein niedriges Risiko für substituierte Benzamide (Sulpirid und Amisulprid) hin [56]. Verschiedene Arbeiten sprechen für eine deutliche initiale Risikoerhöhung [16, 36, 41, 57]. Hinweise für ein erhöhtes Risiko bei Demenz allgemein finden sich in zwei Arbeiten [16, 41]. Wird der Typ der Demenz berücksichtigt, ergibt sich ein erhöhtes Risiko bei vaskulärer Demenz [7]; dasselbe gilt für Schlaganfälle in der Anamnese [21 – etwa zehnfach erhöht!].

Venöse Thrombosen

Ein Zusammenhang zwischen Antipsychotika und venösen Thrombosen wurde bereits bald nach Einführung der Phenothiazine in den 1950er Jahren vermutet. Eine große Studie mit Daten aus US-amerikanischen Altenheimen ergibt eine statistisch signifikante Risikoerhöhung nur für die Zweitgenerations-Antipsychotika Risperidon, Olanzapin, Clozapin und Quetiapin, nicht aber für Phenothiazine oder andere Erstgenerations-Antipsychotika; dieser Befund bestätigt sich auch für die Subgruppe der Heimbewohner ohne Risikofaktoren. Das größte Risiko ergibt sich bei Kombinationen von Risperidon oder Olanzapin mit Haloperidol oder Thioridazin [46]. Hinsichtlich der Zweitgenerations-Antipsychotika konzentrierte sich die Diskussion lange Zeit auf Clozapin, ein Zusammenhang besteht jedoch offenbar auch für andere Antipsychotika [73]. Eine kleine französische Fall-Kontroll-

Studie auf der Basis von Klinikdaten weist auf ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko unter Antipsychotika insgesamt hin, nicht aber für Antidepressiva [39]. Die Auswertung der WHO-Nebenwirkungsdatenbank zeigt nach Ausschluss der Clozapin-assoziierten Fälle (375 von 754) einen Zusammenhang mit venösen Thrombosen nur für Zweitgenerations-Antipsychotika, nicht aber für Erstgenerations-Antipsychotika als Gruppe; eine Häufung findet sich für Sertindol, Olanzapin und Zuclopenthixol [25].

Weitere unerwünschte Wirkungen

Zum Thema *Pneumonie* gibt es nur wenige Daten. Knol et al. [38] zeigen ein erhöhtes Pneumonierisiko unter Antipsychotika, und zwar für Zweitgenerations-Antipsychotika deutlich höher als für Erstgenerations-Antipsychotika. In der Studie von Barnett et al. [6] ist die Mortalität bei Pneumonie unter Erstgenerations-Antipsychotika signifikant erhöht, nicht hingegen unter Zweitgenerations-Antipsychotika. Knol et al. [38] finden darüber hinaus ein deutlich erhöhtes Risiko ganz zu Beginn der Antipsychotika-Einnahme, aber keinen Dosisseffekt.

Extrapyramidale Symptome beziehungsweise *Spätdyskinesien* waren in einer kanadischen Studie mit Demenzpatienten unter Erst- und Zweitgenerations-Antipsychotika gleich häufig [43]. Komplex stellt sich die Lage beim Thema *Sturzgefahr* und *Oberschenkelhals-/Hüftgelenksfrakturen* dar; noch mehr als bei den anderen Aspekten spielen hier Dosierung, individuelle Empfindlichkeit, Aufdosierungsgeschwindigkeit, Komorbidität, Komedikation, soziale und physikalische Kontextbedingungen eine Rolle. Dass Antipsychotika hier eine Gefährdung bedeuten können, liegt auf der Hand. Vorzüge oder Nachteile einer bestimmten Antipsychotika-Klasse können aber aus den vorliegenden Daten nicht pauschal abgeleitet werden. Entsprechend widersprüchlich sind die Ergebnisse [8, 47, 61, 71, ausführlicher bei 76].

Die *metabolischen Nebenwirkungen* von Antipsychotika bei älteren Patienten

sind wenig untersucht. Kisely et al. [35] fanden ein erhöhtes Diabetes-Risiko unter Olanzapin. Lipscombe et al. [48] beschreiben ein vor allem initial erhöhtes Risiko für Hyperglykämien bei Diabetikern für alle Antipsychotika unter neu begonnener Antipsychotika-Medikation; bei vorbestehender Antipsychotika-Medikation fand sich ein Risiko nur für Zweitgenerations-Antipsychotika. Insgesamt werden die metabolischen UAW der Zweitgenerations-Antipsychotika im Alter für bedeutsam angesehen, besonders bei Olanzapin und Clozapin, während Aripiprazol und Ziprasidon diesbezüglich relativ unbedenklich erscheinen [9]. Die Auswertung der Daten der kalifornischen Vergiftungszentrale zeigte eine höhere Rate von schwerwiegenden Zwischenfällen bei Mono-Intoxikationen für Zweitgenerations-Antipsychotika; die einzigen Todesfälle traten unter Quetiapin auf [13].

Diskussion

Alle großen und methodisch hochwertigen Untersuchungen (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) zeigen, dass Antipsychotika bei alten Menschen mit einem *erhöhten Mortalitätsrisiko* verbunden sind. Die wenigen Arbeiten, in denen sich *kein* erhöhtes Mortalitätsrisiko findet, fußen auf kleinen Stichproben oder weisen (zusätzlich) erhebliche methodische Mängel auf [50, 52, 66, 70]. Bei aller Skepsis hinsichtlich

der methodischen Schwächen von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien (Einfluss von unerkannt gebliebenen Einflussfaktoren – „confounder“) dürfte angesichts der Anzahl der Studien und der Stichprobengrößen kein Zweifel an der erhöhten Mortalität bestehen.

In den *kontrollierten klinischen Studien* zeigt sich keine oder nur eine geringere Risikoerhöhung, die in den Metaanalysen für die einzelnen Substanzen lediglich als Trend erkennbar ist und erst bei gepoolter Auswertung statistische Signifikanz erreicht [27, 60]. Hierin dürfte die Diskrepanz zwischen den künstlichen Bedingungen solcher Arzneimittelstudien und den „real world“-Bedingungen zum Ausdruck kommen. Hinzu kommt, dass in veröffentlichten kontrollierten Studien zur Pharmakotherapie bei Demenz Daten zu Nebenwirkungen fehlen oder unklar und inkonsistent dargestellt sind und seltene Nebenwirkungen den willkürlich gesetzten Häufigkeitsschwellen zum Opfer fallen; außerdem bleiben viele kontrollierte Studien unveröffentlicht und damit nicht überprüfbar [43, 61]. Carson et al. [11] sowie Jeste et al. [33] bemängeln, dass die kontrollierten Studien zu kurze Zeiträume umfassen (weshalb ungenügende Erkenntnisse über Langzeitwirkungen vorliegen), an hochselektiven Stichproben durchgeführt und die Resultate nur unvollständig mitgeteilt werden.

Selektionseffekte durch klinische Unterschiede der mit Antipsychotika be-

handelten Patienten im Vergleich zu denen ohne kommen als Erklärung für die Risiken nicht in Betracht, weil die methodisch hochwertigen Studien insbesondere der Gruppen aus Boston und Toronto [21, 22, 29, 54, 58, 64, 74, 75; aber auch 53] solche Unterschiede (z. B. Komorbidität, Medikation, Arztkontakte) statistisch sehr umfassend berücksichtigt und „herausgerechnet“ haben; für die klinischen (Zulassungs-)Studien gilt dies selbstredend. Auch die Ergebnisse der Absetzstudien [z. B. 3, 37] sprechen dagegen, dass es kategoriale Unterschiede zwischen den mit Antipsychotika behandelten Demenzkranken und denen ohne gäbe. Im Vergleich von Erstgenerations- mit Zweitgenerations-Antipsychotika sind Selektionseffekte durch das Verordnungsverhalten denkbar, indem nach dem Aufkommen der ersten Berichte und Warnungen vor den Risiken einiger Zweitgenerations-Antipsychotika insbesondere die (vaskulären) Risikopatienten vermehrt ältere Substanzen erhielten. Dies würde eine Verzerrung zuungunsten der Erstgenerations-Antipsychotika bedeuten. Einige Studien versuchen dies durch verschiedene Maßnahmen herauszurechnen; Douglas und Smeeth [16] haben aus diesem Grund den Untersuchungszeitraum mit dem 31.12.2002 enden lassen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen: mögliche Pathomechanismen

Mögliche pathogenetische Mechanismen (**Tab. 3**) sind extrapyramidale (EPS) und anticholinerge Effekte, Störungen der Erregungsbildung und -ausbreitung im Herzen, Beeinflussungen der Thrombozytenfunktion durch Hyperprolaktinämie oder über Serotoninrezeptoren sowie immunologische Mechanismen [21, 24, 45, 46, 64, 73]. EPS sind ein wichtiges, wenn nicht das wichtigste Unterscheidungskriterium zwischen Erst- und Zweitgenerations-Antipsychotika; in einer kanadischen Studie [42] waren sie unter Erst- und Zweitgenerations-Antipsychotika bei Demenzkranken gleich häufig. In einer

Tab. 3. Antipsychotika-Risiken im Alter – mögliche Pathomechanismen

Herztod	Arrhythmien, Lungenembolie (s. u.)
Schlaganfall, Thrombose	Orthostatische Hypotension (Grenz-/Endzoneninfarkte) Beeinflussungen der Thrombozytenfunktion (Hyperprolaktinämie, Serotoninrezeptoren, immunologisch)
Respiratorische Todesursachen	Verminderte Bronchialsekretion (anticholinerg), respiratorische Dyskinesien (EPS)
Unspezifische Sedierung	Aktivitäts- und Mobilitätsreduzierung, verminderte Reaktionsfähigkeit → indirekte Auswirkungen: Thrombose, hypostatische Pneumonie, Hypotonie mit Kollapsneigung oder hämodynamischen Hirninfarkten, Kraftverlust, Sturzgefährdung
Initial	Idiosynkratische Unverträglichkeiten, Herzrhythmusstörungen, hämodynamische Hirninfarkte...
Später im Verlauf	Auswirkungen metabolischer Risiken, indirekte Auswirkungen von Sedierung und Inaktivität, verzögert auftretende Herzrhythmusstörungen (QTc-Zeit)

amerikanischen retrospektiven Untersuchung von Todesfällen waren Spätdyskinesien unter hochpotenten Erstgenerations-Antipsychotika mit einem gegenüber Zweitgenerations-Antipsychotika erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden [15].

Die größte Bedeutung dürfte die allen Antipsychotika gemeinsame [61] *unspezifische Sedierung* besitzen, die sich über Aktivitäts- und Mobilitätsreduzierung sowie verminderte Reaktionsfähigkeit auf vielfältige Weise indirekt auswirken kann (Thrombose, hypostatische Pneumonie, Hypotonie mit Kollapsneigung oder hämodynamische Hirninfarkte, Kraftverlust, Sturzgefährdung usw. – [14, 27]). Störungen der *Erregungsbildung und -ausbreitung im Herzen* sind bei verschiedenen Antipsychotika unterschiedlich ausgeprägt, die größten Risiken bestehen für Thioridazin [17, 28, 65, 68]. Eine QTc-Verlängerung scheint bei verschiedenen Pharmaka zu unterschiedlichen Zeiten manifest zu werden: bei Haloperidol oder Droperidol innerhalb von Stunden oder gar Minuten, bei Thioridazin oder Pimozid nach Wochen und nach Clozapin oder Olanzapin erst nach Monaten bis Jahren [40].

Dosiseffekt – Zeiteffekt?

Nebenwirkungen von Antipsychotika sind nach klinischer Erfahrung *dosisabhängig*. Dosiseffekte wurden aber bisher nur wenig untersucht; wenn danach gesucht wurde, wurden sie in der Regel auch gefunden [53, 58, 64, 69, 72, 74]; es gibt jedoch Ausnahmen [27, 38], für die eine plausible Erklärung schwer fällt (siehe unten).

Pharmakokinetische Aspekte sind in den vorliegenden Studien überhaupt nicht berücksichtigt, obwohl sie von großer Bedeutung sein können [20].

Mehrere Studien sprechen dafür, dass die UAW-Risiken unter Antipsychotika-Behandlung *initial* besonders erhöht sind [16, 22, 30, 32, 36, 38, 48, 57, 58, 69, 74, 75]. Dies wird vor allem deutlich, wenn die Zeitfenster entsprechend eng gewählt werden – eindrucksvolle Beispiele geben Kleijer et al. [36]

und Knol et al. [38], die die Risikoerhöhung in den allerersten Tagen, ja fast Stunden zeigen. Es erscheint nachvollziehbar, dass so vor allem individuell-spezifische Unverträglichkeiten erfasst werden, aber auch Nebenwirkungen, die manifest werden, bevor Adaptationsmechanismen greifen können, was besonders für (individuell) initial hohe Dosierungen gelten dürfte. Denkbar ist aber auch, dass keine kausale Beziehung besteht, sondern dass eine körperliche Erkrankung, die später *sui generis* zu einem schwerwiegenden Ereignis führen würde, eine delirante Symptomatik auslöst, auf die mit Verordnung eines Antipsychotikums reagiert wird; die Antipsychotika-Verordnung wäre dann nicht Ursache, sondern quasi Prodromalzeichen. Dies könnte beispielsweise für die im Alter oft oligosymptomatisch verlaufenden Pneumonien zutreffen und so das Fehlen eines Dosiseffekts in der Arbeit von Knol et. al [38] erklären.

Wer diese erste Phase überstanden hat, „verträgt“ in der Regel das Medikament. Nach einiger Zeit greifen unter Umständen längerfristige Effekte wie beispielsweise verminderte körperliche Aktivität, die unter Clozapin oder Olanzapin erst nach Monaten bis Jahren auftretende QTc-Zeit-Verlängerung [40] oder metabolische Effekte. Auf diese Weise könnte eine im späteren Verlauf wieder ansteigende Mortalitätskurve zu erklären sein, für die einzelne Arbeiten Hinweise geben – es ergäbe sich damit eine U-förmige oder umgekehrt J-förmige Beziehung. Die Wahl geeigneter Zeitfenster ist hier von Bedeutung. Andererseits ist zu bedenken, dass erwünschte therapeutische Effekte von Antipsychotika andere (demenzassoziierte) Risiken verringern können, so dass es langfristig zu einem Nettoeffekt kommt, in dem sich die Risiken (teilweise) ausgleichen.

Unterschiedliche Risiken für Erst- und Zweitgenerations-Antipsychotika?

Antipsychotika sind keine homogene Gruppe. Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich erheblich in ihren Re-

zeptorbindungsprofilen, aber auch hinsichtlich der klinischen (erwünschten und unerwünschten) Effekte. Insbesondere gibt es keine homogene Gruppe „atypischer“ Neuroleptika [23, 33].

Damit stellt sich die Frage, inwieweit die Erkenntnisse, die an einzelnen Antipsychotika gewonnen wurden, auf andere übertragbar sind. Dies gilt insbesondere, wenn man nordamerikanische Studien, die einen hohen Anteil an hierzulande nicht gebräuchlichen Substanzen beinhalten und in denen andererseits in Deutschland verbreitete Substanzen fehlen, auf die Verhältnisse in Deutschland beziehen will. Auch ein relativ hoher Ordnungsanteil (10 bis 13 %) an Thioridazin mit den bekannten kardialen Risiken in einigen kanadischen Studien kann die Ergebnisse verzerren. Zu bedenken ist schließlich, dass die Kategorie Zweitgenerations-Antipsychotikum insofern irreführend ist, als Daten im Wesentlichen nur für Risperidon, Olanzapin und Quetiapin vorliegen; Clozapin nimmt ohnehin eine Sonderstellung ein, zu Aripiprazol und Amisulprid gibt es im Zusammenhang mit Demenz nur spärliche, zu Ziprasidon und Sertindol und Paliperidon praktisch keine Daten. Deshalb erscheint es fragwürdig, pauschal Zweitgenerations-Antipsychotika gegenüber Erstgenerations-Antipsychotika zu bevorzugen. Vielmehr gilt es, bei jedem einzelnen Patienten substanzspezifische Wirkungen und Nebenwirkungen, Komorbidität, Kontraindikationen und Arzneimittelinteraktionen zu beachten. Dosierung und Aufdosierungsgeschwindigkeit sowie Behandlungsdauer sind von allergrößter Bedeutung. Plakativ formuliert: Haloperidol in einer Tagesdosis von 1 mg für sechs Wochen ist sicher nicht bedenklicher als 2 mg Risperidon täglich für sechs Monate. Haloperidol gehört zu den Substanzen, die von der APA für die Behandlung von Aggressivität bei Demenzkranken empfohlen werden [1].

Schlussbemerkungen und Empfehlungen

Den eindeutigen Risiken der Antipsychotika steht auf dem Gebiet des herausfordernden Verhaltens bei Demenz nur

eine begrenzte Wirksamkeit gegenüber [1, 2, 11, 14, 33, 37, 55, 61, 62, 76]; zu den älteren Substanzen liegen deutlich weniger und methodisch nicht so hochwertige Studien vor, woraus nicht abgeleitet werden kann, dass die Wirksamkeit der Erstgenerations-Antipsychotika (noch) geringer wäre als die der Zweitgenerations-Antipsychotika [33]. Eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz ergibt sich nur für Patienten mit ausgeprägter Symptomatik [3]. Die APA schließt beispielsweise Schlafstörungen als Indikation für Antipsychotika kategorisch aus [1]. Andererseits mangelt es an evidenzbasierten Alternativen [10, 33, 67].

Bei ausgeprägter Symptomatik und großem Leidensdruck (für den Erkrankten und/oder seine Umgebung) wächst der Druck auf die behandelnden Ärzte, selbst wenn offensichtlich ist, dass die Symptomatik psychosoziale Ursachen hat. Was tun, wenn nichtmedikamentöse Interventionen zwar theoretisch vorstellbar, praktisch jedoch nicht realisierbar sind – eine Situation, die in Familien ebenso häufig vorkommt wie in Heimen? Ärzte fühlen sich hier nicht selten dazu missbraucht, ein Problem mit medizinischen Mitteln angehen zu sollen, das kein medizinisches ist. Kann man es in dieser Situation verantworten, aus solch ethischen Überlegungen eine psychopharmakologische Behandlung zu verweigern, wohl wissend oder zumindest ahnend, dass es in der Folge zu beträchtlichen Eskalationen kommen kann?

Das Problem besteht also nicht darin, dass auch für Antipsychotika der Grundsatz gilt: „Wo Wirkungen sind, da sind auch Nebenwirkungen“, und dass die Nebenwirkungsrisiken gegen die Gefahren der unbehandelten Erkrankung abgewogen werden müssen. Die Risiken sind vertretbar, solange die „richtigen“ Patienten mit den passenden Medikamenten behandelt werden. Das Problem besteht vielmehr in der zunehmenden breiten und unkritischen Anwendung von Antipsychotika, die sich in den Verordnungszahlen niederschlägt (siehe oben). Die Gegenüberstellung vom Ri-

Tab. 4. Plötzlicher Herztod unter Antipsychotika (AP) und Agranulozytose unter Clozapin – Risikovergleich [nach 53, 59]

	Inzidenz pro 1000 Patientenjahre
Plötzlicher Herztod unter AP (alle)	2,9
Plötzlicher Herztod unter AP (hohe Dosis)	3,3
Plötzlicher Herztod unter Clozapin	4,1
Plötzlicher Herztod bei AP-Einnahme in der Vergangenheit	1,6
Plötzlicher Herztod ohne AP	1,4
Agranulozytose unter Clozapin	6,8
Tod durch Agranulozytose unter Clozapin	0,2

siko des plötzlichen Herztods unter Antipsychotika und des Agranulozytoserisikos unter Clozapin (Tab. 4) macht deutlich, dass hier ein konsequenteres Risikomanagement erforderlich ist.

Als Desiderat für die Behandlung herausfordernden Verhaltens bei Demenz lassen sich die folgenden Prinzipien formulieren:

- Zuerst Suche nach (körperlichen oder medikamentösen) Ursachen!
- Dann beziehungsweise gleichzeitig Einsatz nichtmedikamentöser Interventionen – adäquater Umgang mit Demenzkranken!
- Erst danach Einsatz von Psychopharmaka, wobei je nach Symptomatik auch andere Substanzgruppen in Betracht kommen. Insbesondere ist der Einsatz von Antidementiva zu prüfen, bevor Antipsychotika verordnet werden.

Falls Antipsychotika verwendet werden, gilt:

- Alle Antipsychotika sind mit Risiken verbunden! Hierüber müssen die Angehörigen beziehungsweise gesetzlichen Vertreter und gegebenenfalls die Patienten aufgeklärt werden.
- Risiken der Behandlung gegen die Risiken ohne Behandlung abwägen.
- Indikationen sind nur gravierende Symptome wie psychotische Symptome oder schwere Verhaltensstörungen, nicht Schlafstörungen oder Angst!

- Identifizierung und genaue Erfassung („Messung“) der Zielsymptome, die durch die Behandlung gebessert werden sollen, und zwar zu Beginn und immer wieder im Verlauf.
- Individuelle Auswahl des Medikaments!
- Die geringstmögliche effektive Dosis verwenden! Altersabhängige Pharmakokinetik beachten! „Start low, go slow!“
- Sorgfältige Therapieüberwachung und Dokumentation im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen! Dazu gehören EKG-Kontrollen und Laborkontrollen.
- Immer wieder Absetzversuche unternehmen! Diese sollten jeweils spätestens nach Ablauf einiger Monate erfolgen.
- Substanzen mit anticholinergen Wirkungen möglichst vermeiden!
- Polypharmazie vermeiden, so wenig verschiedene Medikamente wie möglich gleichzeitig verordnen, um das Interaktionsrisiko zu verringern!

Risks of antipsychotics in the elderly, particularly in dementia

Antipsychotics are widely used in the treatment of challenging behaviour in dementia with second generation antipsychotics today being prescribed more often than the older agents. Given an only modest efficacy, several serious side effects must be considered. There is only little difference between first and second generation antipsychotics. Given the heterogeneity of antipsychotic agents, it appears doubtful if there is any advantage in simply dividing them into first and second generation antipsychotics. In the decision of which agent to use it is much more prudent to consider substance-specific side effects, dose, pattern of dose titration, comorbidity, contraindications, and drug interactions matching the patient's particular condition rather than to decide merely by assigning an agent to either one of these two classes or the other.

Appropriate risk-management is necessary. Main principles are: use antipsychotics only when they are clearly indicated; exact definition and monitoring of target symptoms; regularly attempts of tapering-off; avoidance of polymedication.

Key words: Antipsychotics, atypical neuroleptics, old age, dementia, mortality, side effects, risk-management

Literatur

Unter www.ppt-online.de beim Inhaltsverzeichnis des aktuellen Hefts.