

# Antipsychotika in der Gerontopsychiatrie

Bernd Ibach, Münsterlingen

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden Antipsychotika aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und ausreichenden Verträglichkeit als wesentlicher Bestandteil der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen etabliert. Ihre Effektivität wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht und dokumentiert und eröffnete Indikationsfelder jenseits von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Der jahrzehntelange breite Einsatz bei Patienten mit Demenzen wurde zuletzt von einer Reihe gut aufgebaute Studien begleitet und führte wegen einer begrenzten Wirksamkeit und erheblichen Nebenwirkungen zur Entwicklung einer kritischen Nutzen-Risiko-Bewertung. Der Einsatz von Antipsychotika im Bereich der Gerontopsychiatrie, wie bei alt gewordenen Patienten mit Schizophrenie, Patienten mit spät und sehr spät beginnenden Schizophrenien, Delir oder Polypharmazie, wurde bisher nicht ausreichend in Form von stringent aufgebauten Studien untersucht. Die vorliegende Übersichtsarbeit kondensiert die gegenwärtig zur Verfügung stehende Evidenz aus Metaanalysen oder einzelnen kontrollierten Studien zur Effektivität von Antipsychotika in einer größer werdenden älteren Population von Patienten mit hoch prävalenten psychiatrischen Störungen.

**Schlüsselwörter:** Gerontopsychiatrie, Antipsychotika, Effektivität, Spätschizophrenie, Delir, Polypharmazie, Alterspsychiatrie

*Psychopharmakotherapie 2010;17:62–8.*

## Wirksamkeit von Antipsychotika bei Patienten mit gerontopsychiatrischen Störungen

Der Anteil von älteren Menschen in der Gesamtbevölkerung wird in den nächsten Jahren substantiell zunehmen. In Deutschland lag der Bevölkerungsanteil der über 65-Jährigen um 1900 noch bei 5%, wird heute bei 20% eingeordnet und soll bis 2030 auf 30% steigen. Das spiegelt sich in einem zunehmenden Anteil von älteren Menschen wider, die medizinische Hilfe suchen. Die Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen im höheren Alter wird auf etwa 25% geschätzt, Tendenz steigend. Beide Entwicklungen generieren einen hohen Bedarf an evidenzbasierten störungsspezifischen Therapien, der bisher nur ansatzweise gedeckt werden kann. Beispielhaft wurde in den vergangenen Jahren der Nutzen von Antipsychotika zur Therapie von nichtkognitiven Symptomen bei Demenz untersucht. Das Ergebnis ist eine kritische Nutzen-Risiko-

Bewertung des oft effektiven und unverzichtbaren Gebrauchs von Antipsychotika im Alter.

In dieser Übersichtsarbeit wird dargestellt, welche hochwertige wissenschaftliche Evidenz eigentlich zur Wirksamkeit von Antipsychotika in der Behandlung einiger wichtiger gerontopsychiatrischer Störungsbilder vorliegt. Zurückgegriffen wird hierbei auf die Ergebnisse von Metaanalysen oder, falls vorhanden, auf einzelne hochwertige kontrollierte Wirksamkeitsstudien. Diese Bewertungsgrundlage trägt den hohen Ansprechraten in psychiatrischen Studien unter Placebo-Therapie Rechnung und unterstreicht gleichzeitig den Bedarf nach gut aufgebauten klinischen Studien an älteren Populationen.

## Antipsychotika bei Patienten mit Alzheimer-Demenz

Neuroleptika gelten als moderat wirksam zur Therapie von nichtkognitiven Symptomen (NKS) bei Demenz und

werden in der klinischen Routine häufig als Mittel der ersten Wahl eingesetzt. Die Prüfung ihres Nutzen-Risiko-Profiles aufgrund der Ergebnisse von mehr als einem Dutzend kontrollierter und randomisierter Studien lässt den Schluss zu, dass Antipsychotika nur mit Vorsicht zur Therapie von schweren Aggressionen, Agitation oder psychotischen Syndromen eingesetzt werden sollen und nichtpharmakologischen Interventionen Vorrang gegeben werden soll, was sich aus verschiedenen Gründen als schwierig erweist. Die Interpretation der Daten aus den klinischen Studien ist aus verschiedenen Gründen schwierig. So sind regelmäßig hohe Placebo-Responderraten von bis zu 40% zu beobachten, das bedeutet, dass nicht Placebo-kontrollierte Studien in Bezug auf die Wirksamkeit nicht sehr aussa-

*Priv.-Doz. Dr. Bernd Ibach, Leitender Arzt Alterspsychiatrie-/Psychotherapie, Psychiatrische Dienste Thurgau, Postfach 154, 8596 Münsterlingen, Schweiz, E-Mail: bernd.ibach@stgag.ch*

gekräftigt sind. Ein weiteres Problem ist der Umstand, dass die Studien nur bedingt klinisch relevante Endpunkte haben. Der international gebräuchliche Begriff Behavioural and Psychological Disturbances of Dementia (BPSD) beschreibt zwar global das Feld der NKS, definiert jedoch kein klinisches Syndrom. Dem gegenüber stehen allerdings klinisch relevante Syndrome wie Aggressionen, Agitation (psychomotorische Unruhe), Psychose (Halluzinationen, Verfolgungsängste) und affektive Störungen, zu denen nur teilweise publizierte Daten vorliegen. Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Neuroleptika muss also berücksichtigt werden, dass meistens globale Bewertungsskalen verwendet wurden, die keine Rückschlüsse auf einzelne Symptome oder Syndrome zulassen. Zudem wurden die meisten Studien an Patienten mit Alzheimer-Demenz durchgeführt, so dass die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Demenzformen übertragen werden können. Hinzu kommt der Umstand, dass es sich beim Gebrauch von Antipsychotika bei Patienten mit Demenz oft um Off-Label-Anwendungen handelt. Risperidon (Risperdal®) ist als einziges Antipsychotikum zur Therapie von anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen. Haloperidol (organisch bedingte Psychosen), Melperon (Schlafstörungen, Verwirrheitszustände, psychomotorische Unruhe, Erregungszustände bei Psychosen, Demenz, Alkoholkrankheit, besonders im Alter), Pipamperon (Schlafstörungen, besonders bei geriatrischen Patienten, Erregungszustände), Zuclopenthixol (psychomotorische Erregungszustände und aggressive Verhaltensweisen bei Demenz) sind für die zitierten, unklarer definierten Indikationen zugelassen.

Auf Basis von drei klinischen Studien erwies sich *Aripiprazol* (2–15 mg/Tag) metaanalytisch hinsichtlich der untersuchten Effekte auf verschiedene Gesamtskalen (BPRS= Brief psychiatric rating scale, NPI= Neuro psychiatric inventory, CMAI=Cohen Mansfield agitation index) als signifikant wirksam bei Patienten mit Alzheimer-Demenz. Al-

lerdings ließen sich keine signifikanten Therapieeffekte in Bezug auf die Subskala „Psychose“ zeigen [25]. In einer zweiten Metaanalyse, in die allerdings nur eine Aripiprazol-Studie eingeschlossen wurde, zeigten sich hingegen signifikante Therapieeffekte auf der BPRS-Subskala „Psychose“ [5].

Die Effekte einer *Olanzapin*-Therapie auf die Gesamtskalen (NPI, BPRS) waren nicht signifikant differenzierbar von den Placebo-Gruppen. Allerdings zeigten sich auf Basis von vier Studien in Dosierungen zwischen 2,5 mg und 10 mg metaanalytisch signifikante Effekte für die NPI-NH-Subskalen (Heimvariante des NPI) Aggressivität, Angst und Euphorie vs. Placebo [5]. Im Gegensatz hierzu ließen sich in einer zweiten Analyse weder für die BPRS- noch die NPI-Subskala „Psychose“ signifikante Effekte erzielen.

Drei kontrollierte Studien mit *Quetiapin* wiesen substanzielle Unterschiede im Design auf und waren daher nicht für eine Metaanalyse geeignet [5]. Signifikante Therapieeffekte ließen sich weder im CMAI noch im BPRS-Score zeigen. Die PANSS-EC, als Maß für Agitation, zeigte für Quetiapin (100 mg oder 200 mg/Tag) ebenfalls keine signifikante Wirkung, allerdings für die ausschließlich mit 200 mg/Tag behandelte Gruppe [25].

Ein weiterer aktueller Cochrane-Review [5] kommt zum Schluss, dass *Risperidon* auf Basis einer Metaanalyse von fünf Studien in einer Dosierung zwischen 0,5 mg und 2,0 mg/Tag vs. Placebo bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz bei Aggressionen und psychotischen Syndromen wirksam ist. Die positiven Effekte zeigten sich unter Verwendung der BEHAVE-AD oder NPI und im CMAI. Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) zwischen Verum und Placebo war für Aggressionen am deutlichsten und für psychotische Symptome geringer ausgeprägt. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Metaanalyse auf der Grundlage von nur vier Studien bestätigt [25]. Die Behandlungseffekte fielen erneut geringer für psychotische Symptome aus.

**BEHAVE-AD:** Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale  
**BPRS:** Brief Psychiatric Rating Scale  
**BPSD:** Behavioural and Psychological Disturbances of Dementia  
**CGI:** Clinical Global Impression  
**CMAI:** Cohen Mansfield Agitation Index  
**MADRS:** Montgomery-Asberg Depression Rating Scale  
**MOSES:** Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects  
**NKS:** nichtkognitive Symptome bei Demenz  
**NPI:** Neuro Psychiatric Inventory  
**PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale  
**PANSS-EC:** PANSS – excited component (PANSS-Faktoren Anspannung, unkooperatives oder feindseliges Verhalten, reduzierte Impulskontrolle, Erregungszustände)

Die Behandlung von Aggression und psychotischen Syndromen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz ist komplex und schwierig. Risperidon (1–2 mg/Tag) hat sich in dieser Indikation trotz hoher Placebo-Ansprechraten bei einem breiten Spektrum von Symptomen als wirksam erwiesen und zeigte im Vergleich zu einer anderen Cochrane-Analyse [19] signifikant größere Effektstärken als Haloperidol. Für *Olanzapin* (5–10 mg/Tag) liegen positive Ergebnisse für die Behandlung von agitiertem Verhalten vor. In der jüngsten Metaanalyse zu *Haloperidol* [19] zeigte sich auf Grundlage von drei kontrollierten Studien bei Patienten überwiegend mit Alzheimer-Demenz ausschließlich ein signifikanter Vorteil für die Verum-Gruppe im Subscore „Aggression“ der MOSES-Skala. Weder für die BEHAVE-AD und eine Reihe anderer Skalen noch für Agitation als klinisches Syndrom ließen sich signifikante Therapieeffekte vs. Placebo nachweisen. Die Effekte waren unter einer Dosierung zwischen 2 und 3 mg/Tag größer als unter 0,5 bis 0,75 mg/Tag. Erschwert wird die Interpretation von Metaanalysen durch Faktoren wie einen unvollständigen Zugang der Autoren zu den Daten, fehlende Angaben

zur Anzahl von Patienten mit Agitation oder Psychose, niedrigen Ausprägungsgrad von Symptomen, der nicht der klinischen Praxis entspricht, oder eine unvollständige Unterscheidung zwischen Patientengruppen mit Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz.

In der *CATIE-AD-Studie* [26] wurde als *pragmatisches Maß* für die Effektivität von Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) bei Alzheimer-Patienten mit NKS (Psychose, Aggression, Agitation) die Zeit bis zum Absetzen der Medikation aus allen Gründen, einschließlich wegen Unwirksamkeit, untersucht. Während sich für die Zeit bis zum Absetzen aus allen Gründen keine signifikanten Unterschiede vs. Placebo nachweisen ließen, war die Zeit bis zum Absetzen der Behandlung wegen Unwirksamkeit unter Olanzapin und Risperidon signifikant länger als unter Quetiapin und Placebo. Das Risiko (Hazard-Ratio) für Olanzapin vs. Placebo lag bei 0,51 und für Risperidon vs. Placebo bei 0,61. Aufgrund der hohen Abbruchraten in dieser Studie schlossen die Autoren, dass die untersuchten Antipsychotika gegenüber einer Placebo-Therapie keinen allzu großen klinischen Wirksamkeitsvorteil bieten. Die Ergebnisse zum klinischen Krankheitsverlauf der in dieser Studie untersuchten Alzheimer-Population bestätigen allerdings die konsistent messbaren Therapieeffekte für Olanzapin und Risperidon vs. Placebo für den NPI, BPRS (Faktor Feinseligkeit/Mistrauen) und BPRS-Psychose-Faktor (nur Risperidon). Unterschiede hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten ließen sich zwischen den Verum-Gruppen und der Placebo-Gruppe nicht nachweisen [27]. Diese Ergebnisse, die gegen eine Verschlechterung der Kognition unter den neueren Antipsychotika sprechen, werden in einer weiteren Analyse von überwiegend Risperidon-behandelten Demenzkranken unterstützt [17].

Für die klinische Praxis ist es relevant, dass Risperidon und Olanzapin zur Behandlung von Aggressionen bei Patienten mit Demenz signifikant wirksam sind und Risperidon zusätzlich signifikante Therapieeffekte auf psychotische

Symptome zeigt. Zu beachten ist allerdings, dass in Anbetracht der nur mäßigen Effektstärke die Toleranz von Nebenwirkungen gering bleiben muss. In Abhängigkeit von den angelegten Kriterien variiert die klinisch interessante Number needed to treat (NNT), als Maß dafür, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um einen Patienten erfolgreich zu behandeln, zwischen 5 und 14. Der mittlere Behandlungseffekt liegt bei 18 % [25].

An einer Gruppe von 176 Patienten wurde in einer weiteren Multicenterstudie unter randomisierten und kontrollierten Bedingungen die Wirksamkeit von *Melperon* mit *Tiaprid* bei stationären Patienten mit Demenz verglichen. Gemessen am CGI-Score, als globalem Maß für den Schweregrad einer Erkrankung, zeigte sich für beide Gruppen eine Ansprechrate von 74,4%. Die Wirksamkeit in Bezug auf spezifischere Symptome oder Syndrome wurde nicht untersucht. Zöge man von der hohen Ansprechrate einen wahrscheinlich ebenfalls hohen Placebo-Effekt von bis zu 40 % ab, so verblieben immer noch > 30 % mehr Responder in den Verum-Gruppen [7].

Auf der Grundlage von kontrollierten Studien besteht innerhalb der Gruppe der Antipsychotika für Risperidon und mit Einschränkungen für Olanzapin die überzeugendste Evidenz zur Wirksamkeit bei Aggression, Agitation und psychotischen Symptomen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (**Tab. 1**). In den meisten Studien wurden Skalen mit globalen Scores zur Erfassung der Wirksamkeit bei NKS verwendet.

Haloperidol zeigte metaanalytisch keine signifikanten Therapieeffekte bei agitierten Demenzpatienten und kann daher auf Basis dieser Evidenz nicht für die Routineanwendung empfohlen werden. Hinweise für positive Effekte bei aggressivem Verhalten hingegen existieren.

Für Melperon und Tiaprid ließen sich in einer randomisierten und kontrollierten Studie ohne Placebo-Kontrolle positive Effekte bei Agitation nachweisen.

**Tab. 1. Antipsychotika-Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz**

Arzneistoff	Dosierungsempfehlung [mg/Tag]
Risperidon	0,25–2,0* (1. Wahl)
Quetiapin	25–150* (2. Wahl)
Olanzapin	2,5–7,5* (2. Wahl)
Haloperidol	0,5–2,0* (3. Wahl)
Aripiprazol	15–30* (2. Wahl)

\* Modifiziert nach [2, 3] (Consensus surveys)

Den nur mäßiggradig ausgeprägten Effektstärken dieser untersuchten Medikamentengruppe steht ein beträchtliches Potenzial für Nebenwirkungen gegenüber, inklusive einer erhöhten Mortalitätsrate und einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse.

Die Therapieeffekte müssen dokumentiert werden, bei Unwirksamkeit ist konsequent ein Absetzen notwendig.

## Antipsychotika bei älteren Menschen mit Schizophrenie

Die Gruppe der Schizophrenen gehört zu den häufigsten psychiatrischen Störungen überhaupt (Lebenszeitrisiko 7–10/1000) und birgt ein hohes Risiko für Rezidive und Chronifizierung. Zwischen 0,1 und 1,0 % der > 65-jährigen Bevölkerung ist an Schizophrenie erkrankt. Mit steigender Krankheitsdauer und zunehmendem Alter können sowohl Positiv- als auch Negativsymptome das klinische Bild dominieren und den daraus resultierenden spezifischen Behandlungsbedarf dieser Population vorgeben. Daten zur Wirksamkeit von Antipsychotika bei alt gewordenen schizophrenen Patienten, die als unentbehrlicher Standard für eine effektive Akut- und Langzeittherapie der Schizophrenie gelten, sind rar.

Auf Grundlage einer systematischen Literaturrecherche der Cochrane Collaboration zeigte sich, dass gerade einmal drei randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studien publiziert wurden, die über ausreichend interpretierbare Daten zu einer nennenswerten Zahl von alt gewordenen schizophrenen

Tab. 2. Antipsychotika-Dosierungsempfehlungen bei älteren Schizophrenie-Patienten

Arzneistoff	Dosierungsempfehlung [mg/Tag]	
	Spät beginnende Schizophrenie	Paranoia
Risperidon	1,25–3,5*	0,75–2,5
Quetiapin	100–300*	50–200
Olanzapin	7,5–15*	7,5–15
Aripiprazol	15–30*	5–10
Paliperidon	3–9	–

\* Modifiziert nach [2, 3] (Consensus surveys)

Patienten  $\geq 65$  Jahre berichten [21]. Eine Analyse war nur durch die zusätzliche Bereitstellung von Daten der beteiligten pharmazeutischen Unternehmen möglich [9, 10, 28]. Auf Basis einer Studie mit  $n=1996$  Teilnehmern mit einem Anteil von 3% ( $n=59$ ) an Patienten  $\geq 65$  Jahre schätzten die Autoren, dass in 49 durch die Recherche zunächst identifizierten Studien insgesamt nur etwa 400 relevante Patienten eingeschlossen, die Ergebnisse jedoch nicht getrennt dargestellt wurden [28].

In zwei weiteren Studien wurden 175 Patienten mit Risperidon (1–3 mg/Tag) vs. Olanzapin (5–20 mg/Tag) [9, 10] und 59 Patienten mit Olanzapin (5–20 mg) vs. Haloperidol (5–20 mg) [28] behandelt. Nach acht Wochen Therapiedauer erwiesen sich *Risperidon* und *Olanzapin* sowohl im verbesserten klinischen Gesamteindruck (CGI), in der Wirkung auf die PANSS (Reduktion von mindestens 20% im Vergleich zu Baseline), Positiv-/Negativ-Skala und Gesamt-PANSS, in Bezug auf frühzeitige Drop-outs und die Effekte auf die Kognition als gleichwertig [9, 10]. Der direkte Wirksamkeitsvergleich zwischen *Olanzapin* und *Haloperidol* über sechs Wochen Studiendauer zeigte ebenfalls keine Unterschiede in der BPRS, MADRS und im PANSS-Gesamtscore sowie den Negativ- und Positiv-Subscores [28].

In einer dritten, hier nicht näher beschriebenen Studie von historischem Wert wurde bei 18 Patienten Remoxiprid vs. Thioridazin verglichen [24].

Zur Sicherheit und Verträglichkeit von *Paliperidon ER* liegt eine neue randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie über sechs Wochen mit anschließender 6-monatiger offener Verum-Weiterbehandlung in beiden Gruppen vor, die mit 114 Patienten

$\geq 65$  Jahre mit Schizophrenie und für dieses Alter typischen Komorbiditäten durchgeführt wurde [29]. Die Studie war zwar nicht für einen Wirksamkeitsnachweis gepowert, nach der ersten Studienphase zeigte sich jedoch eine signifikante Überlegenheit von Paliperidon vs. Plazebo in der PANSS-Gesamtskala; mit der CGI-Skala konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden. Nach sechs Monaten kam es zu einer weiteren vergleichbaren Verbesserung der Psychopathologie in beiden Gruppen. Die Inzidenzraten für Tachykardien und Somnolenz unter Paliperidon waren erhöht. In der Paliperidon-Gruppe wurde bei drei Patienten eine QT-Verlängerung  $\geq 500$  ms beobachtet. Unter Plazebo wurden zwei Todesfälle registriert (Herzstillstand, intrakranielle Blutung), ein Todesfall (nicht behandlungsassoziierte Bronchopneumonie) trat vier Tage nach Studienausschluss und Absetzen von Paliperidon wegen einer QT-Zeitverlängerung auf. Laut Autoren wurden keine tardiven Dyskinesien beobachtet. Eine kleinere Anzahl von alt gewordenen schizophrenen Patienten oder Patienten mit psychotischem Syndrom anderer Genese wurde jeweils in nicht-kontrollierten Studiensettings mit den meisten Antipsychotika (Risperidon-Depot, Olanzapin, Quetiapin, Clozapin, Aripiprazol, Ziprasidon) untersucht, ohne dass sich daraus reliable Schlussfolgerungen für die klinische Praxis ableiten lassen. Beim Gebrauch von *Depot-Antipsychotika* wird empfohlen, initial mit 25% bis 50% der bei jungen Erwachsenen verwendeten Dosierungen zu arbeiten [20].

Diese limitierten evidenzbasierten Daten lassen aus klinischer Sicht keine eindeutigen Schlüsse zur Wirksamkeit von Antipsychotika bei älteren Patienten mit

Schizophrenie zu. In Abwesenheit von robusten Evidenzen muss der Kliniker den potenziellen Nutzen von Antipsychotika gegenüber deren Risiken aus Daten ableiten, die überwiegend nicht von älteren Probanden stammen. Das heißt, Entscheidungen basieren auf individueller Erfahrung und Therapiegewohnheiten (Tab. 2).

Evidenzbasierte Hinweise für die Effektivität von Antipsychotika bei älteren Menschen mit Schizophrenie existieren für Risperidon, Olanzapin, Haloperidol und begrenzt für Paliperidon.

Die bisher einzige kontrollierte Langzeitstudie mit älteren schizophrenen Patienten liegt zu Paliperidon vor.

### Antipsychotika bei Patienten mit spät beginnenden Schizophrenien oder Paraphrenien

Die Nosologie dieser Gruppe von Erkrankungen, die sich zunächst aus dem Alter, in dem sie sich manifestieren, ableitet, ist heterogen und wird nicht einheitlich angewendet. Unter den sogenannten *Spätschizophrenien* (late onset schizophrenia) werden in Anlehnung an M. Bleuler Krankheiten aus dem schizophrenen Formenkreis verstanden, die zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr ihren Ausgang nehmen. Beginnt die Erkrankung nach dem 60. Lebensjahr wird von einer *Paraphrenie* oder „very late onset schizophrenia“ gesprochen. Während bis zum dritten Lebensjahrzehnt die Jahresinzidenz von Schizophrenien auf 26/100 000 geschätzt wird, liegt sie zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr bei 9,5/100 000 und sinkt bei den über 60-Jährigen auf 3/100 000. Die Abgrenzung zu den paranoiden Störungen ist fließend. Wenngleich paranoide Syndrome auch bei spät beginnenden Schizophrenien im Vordergrund stehen, lässt sich prinzipiell das gleiche Symptompektrum wie bei früh Erkrankten beobachten.

Pharmakologische Forschung mit dieser Patientengruppe ist selten und hochwertige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Antipsychotika fehlen gänzlich.

Deren Anwendung beruht auf der Extrapolation von Daten jüngerer Schizophreniepatienten und der oft jahrzehntelangen breiten Erfahrung in der klinischen Routine. In einer kleinen Serie von Patienten mit Late-Onset-Schizophrenie zeigten 24 % beziehungsweise 42 % keine Anzeichen einer Symptomverbesserung unter Zweitgenerations-Antipsychotika [11, 23].

Für eine geplante Analyse der Cochrane Schizophrenia Groups zur Wirksamkeit von Antipsychotika ließ sich (mit Ausnahme der bereits zitierten historischen Untersuchung [24]) keine randomisierte und kontrollierte Studie zu Patienten mit Schizophrenie und einem Krankheitsbeginn nach dem 45. Lebensjahr mit einer Krankheitsdauer von <5 Jahren identifizieren [4]. In einigen Studien wurden vereinzelt Patienten mit spätem Krankheitsbeginn eingeschlossen, ohne diese jedoch getrennt darzustellen. Gerade diese Patientengruppe verdient besondere Aufmerksamkeit, da sie sich möglicherweise durch hirnstrukturelle und weitere Eigenheiten und durch eine hohe Multimorbidität charakterisieren lässt. Dies könnte erklären, dass Patienten mit spät beginnender Schizophrenie möglicherweise anders auf die Behandlung mit Antipsychotika reagieren als solche mit frühem Krankheitsbeginn [15]. Bei der Abwägung zur Initiierung einer Therapie muss bei dieser Patientengruppe umso mehr das Nutzen-Risiko-Profil von Antipsychotika berücksichtigt werden (**Tab. 2**).

Hochwertige klinische Studien zur Wirksamkeit von Antipsychotika bei

**Tab. 3. Antipsychotika-Dosierungsempfehlungen bei älteren Patienten mit Delir**

Arzneistoff	Dosierungsempfehlung
Risperidon	0,25–1 mg (bis 2x tgl.)
Quetiapin	25–150 mg (bis 2x tgl.)
Olanzapin	2,5–5 mg (1x tgl.)
Haloperidol	0,5–1 mg (2–4x tgl.) Peak Effekt nach 4–6 Stunden 0,5–1,0 mg intramuskulär Peak Effekt nach 20–40 Minuten

\* Modifiziert nach [2, 3] (Consensus surveys)

Patienten mit spät und sehr spät beginnenden Schizophrenien liegen nicht vor.

Der Anteil dieser Patientengruppe, der nicht auf Antipsychotika reagiert, scheint relativ hoch; dies könnte mit spezifischen ätiopathogenetischen Besonderheiten spät beginnender Schizophrenien zusammenhängen.

### Wirksamkeit von Antipsychotika bei Delir

Im Alter stellt das Delir eine häufige Komplikation dar, mit einem hohen Risiko für langfristige und gravierende kognitive Einschränkungen und allen damit verbundenen Konsequenzen (erhöhte Mortalität, Verlust der Alltagskompetenzen, Heimeinweisungen). Je nach institutionellem Umfeld bleiben Delirien oft unerkannt – im stationär internistischen Bereich zwischen 10 und 30 %. Delirien entstehen in aller Regel auf Basis einer Reihe von individuellen Risikofaktoren, die sehr unterschiedlich sein können. Dieser Umstand bedingt die komplexe Natur der notwendigen therapeutischen Intervention, die beinhaltet, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren zu identifizieren (dies gelingt selbst dem erfahrenen Gerontopsychiater nicht immer), ein therapeutisches Milieu für den Patienten aufzubauen und in der Regel eine medikamentöse Therapie einzuleiten.

Als Mittel der ersten Wahl werden in der klinischen Routine Antipsychotika eingesetzt (**Tab. 3**). Die Evidenzlage zur Wirksamkeit von Antipsychotika in der Behandlung des Delirs bei älteren Patienten ist dünn und Unterschiede zwischen hyper- und hypoaktivem Delir wurden in kontrollierten Studien nicht gemacht.

Nach Neuroleptika werden Benzodiazepine als Mittel der zweiten Wahl zur Therapie des Alkoholentzugsdelirs Clomethiazol (in Deutschland) oder Diazepam (angloamerikanischer Raum) verwendet. In kleineren Untersuchungen wird auf positive Effekte von Acetylcholinesteraseinhibitoren hingewiesen.

Ein Cochrane-Literaturreview lieferte Ergebnisse für drei randomisierte, doppelblinde und kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Antipsychotika beim Delir. In allen Untersuchungen wurden standardisierte Skalen zur Beurteilung des Delirs verwendet (Delirium rating scale [DRS], Confusion assessment method, Memorial delirium assessment scale [MDAS], DSM-IV, CGI). Metaanalytisch zeigte sich ein Odds-Ratio für die Gesamtwirksamkeit der Interventionen von 0,63 (95%-Konfidenzintervall 0,29–1,38;  $p=0,25$ , nicht signifikant) für Olanzapin und Risperidon vs. Haloperidol [18].

In einer Studie über sieben Tage wurden die Effekte von Haloperidol (mittlere Dosis  $7,1 \text{ mg} \pm 2,26 \text{ mg/Tag}$ ,  $n=72$ , parenteral) vs. Olanzapin (mittlere Dosis  $4,52 \pm 4,0 \text{ mg/Tag}$ , oral,  $n=74$ ) und vs. Placebo verglichen [12]. Für alle drei untersuchten Gruppen ließen sich signifikante Verbesserungen im DRS-Score erzielen, die Behandlungseffekte von Haloperidol und Olanzapin waren jedoch signifikant stärker ausgeprägt als in der Placebo-Gruppe. Die Wirksamkeit von Olanzapin setzte früher ein als die von Haloperidol, die wiederum früher messbar war als die unter Placebo. Die zweite, ebenfalls 7-tägige Untersuchung wurde mit Haloperidol (mittlere Dosis  $1,71 \text{ mg} \pm 0,84 \text{ mg/Tag}$ , oral,  $n=12$ ) vs. Risperidon ( $0,5 \text{ mg/Tag}$ , oral,  $n=12$ ) durchgeführt [8]. Der MDAS-Score verbesserte sich in beiden Gruppen signifikant und zeigte keinen Unterschied zwischen den untersuchten Substanzen.

In der dritten Studie wurde Haloperidol ( $1,5 \text{ mg/Tag}$  oral,  $n=212$ ) vs. Placebo ( $n=218$ ) perioperativ ( $\pm 3$  Tage) zur Prävention des postoperativen Delirs nach Hüftchirurgie getestet [16]. Die Inzidenz eines postoperativen Delirs war in beiden Gruppen gleich häufig (Haloperidol 15,1 % vs. Placebo 16,5 %). Signifikante Vorteile zeigten sich jedoch bei Haloperidol für die Schwere des Delirs, die Dauer des Delirs (Haloperidol 5,4 Tage vs. Placebo 11,8 Tage,  $p<0,01$ ) und die Dauer des Krankenhausaufenthalts (Haloperidol  $17,1 \pm 11,1$  Tage, Placebo  $22,6 \pm 16,7$  Tage).

Gemeinsam ist diesen Studien, dass der Einsatz von Haloperidol, Olanzapin, Risperidon und Plazebo jeweils zu einer signifikanten Reduktion der deliranten Symptomatik führte. Haloperidol und Olanzapin erwiesen sich als signifikant wirksamer im Vergleich zu Plazebo, wovon bereits eine signifikante Verbesserung zur Baseline erkennbar war.

In einer kleinen Reihe von kontrollierten Studien erwiesen sich Haloperidol, Olanzapin und Risperidon zur Therapie des Delirs als wirksam. Die Substanzen wiesen untereinander keine Wirksamkeitsunterschiede auf. Mit Plazebo zeigte sich ebenfalls ein, wenn auch kleinerer, Effekt im Vergleich zur Baseline.

Bei höheren Dosierungen und einer erhöhten Vulnerabilität für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen ist Risperidon als Mittel der Wahl der Vorzug zu geben.

Der perioperative Einsatz von Haloperidol kann die Dauer und Intensität des postchirurgischen Delirs und die Zahl der Hospitalisierungstage reduzieren. Dieser Befund bedarf noch der Verifizierung.

## Polypharmazie im Alter und Antipsychotika

Die gegenwärtige Studienlage zur Anwendung von Kombinationstherapien bei älteren Menschen ist limitiert. Übereinstimmend zeigt sich, dass Kombinationstherapien zwar im jeweiligen Indikationsbereich das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhöhen, gezielt eingesetzt jedoch wirksamer sein können als eine medikamentöse Monotherapie [13]. Zu der vorliegenden Fragestellung liegen drei doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien vor.

### Major Depression

Perphenazin zusätzlich zu Nortriptylin erwies sich im Vergleich zur Monotherapie mit Nortriptylin bei älteren Patienten mit Major Depression als nicht wirksamer; in der Kombinationsgruppe

wurden verstärkt tardive Dyskinesien beobachtet [22].

Bei therapierefraktärer Major Depression wurde unter Risperidon Add-on-Therapie bei zwei Drittel aller älteren Patienten eine Therapieresponse beobachtet. Die Vermeidung von Rezidiven war bei denjenigen Patienten am effektivsten, die ursprünglich praktisch nicht auf eine antidepressive Monotherapie angesprochen hatten [1].

### Schizophrenie

Bei älteren Patienten mit chronischer Schizophrenie führte eine Kombination von Risperidon mit Donepezil im Vergleich zur Monotherapie mit Risperidon zu keiner Verbesserung der Kognition und Motorik [6].

## Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Unsicherheit in Bezug auf die Sicherheit von Antipsychotika, deren moderater Wirksamkeit und dem Fehlen von überzeugenden Evidenzen für die Wirksamkeit und Sicherheit von Psychopharmaka anderer Substanzklassen muss der Kliniker vor der Behandlungseinleitung bei jedem gerontopsychiatrischen Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen [14]. Beispielhaft zeigte die CATIE-AD-Studie moderate Therapieeffekte für Olanzapin und Risperidon, die durch extrapyramidale Symptome, Sedierung und Verwirrtheit mitigiert wurden [26]. Relativ niedrige Dosierungen von Quetiapin erwiesen sich im Vergleich zu Plazebo als nicht wirksam, verursachten jedoch eine Sedierung der häufig per se kognitiv beeinträchtigten Patienten. Die Auswahl des Antipsychotikums für einen individuellen Patienten sollte zunächst von der Stärke der verfügbaren Evidenz zur behandelnden Erkrankung geleitet werden. Fehlt diese Evidenz, ist das Nebenwirkungsprofil entscheidend [26].

### Antipsychotic drugs in geriatric psychiatry

Since the second half of the 20th century, antipsychotic drugs have been established as essential treatment for psychiatric conditions, with good efficacy and reasonable tolerability. Their efficacy has been investigated and documented in nu-

merous clinical studies, that led to expanding indications beyond the treatment of schizophrenic disorders. Their wide-spread use over decades in patients with dementia has been chaperoned recently by well designed clinical studies and triggered the development of a critical benefit-risk evaluation, due to moderate efficacy and significant risks for severe side effects. Further antipsychotic use in the field of old age psychiatry, e. g. in aged people with a diagnosis of schizophrenia, schizophrenia with late and very late onset, delirium or polypharmacy has not been sufficiently investigated so far in well designed clinical studies. The present review condenses the current meta-analytic basis or single controlled study results, if available, with focus on efficacy of antipsychotics in the elderly population.

*Key words:* Geriatric pharmacy, antipsychotics, efficacy, late onset schizophrenia, delirium, polypharmacy, old age psychiatry

### Literatur

- Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, Bossie CA, et al. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:21–30.
- Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 2):5–99, 100–2.
- Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, et al. The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioural disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgrad Med* 2005;Spec. No.:6–22.
- Arunpongpaisal S, Ahmed I, Aqeel N, Suchat P. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004162.
- Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD003476.
- Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, et al. A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;51:349–57.
- Gutzmann H, Kühl KP, Kanowski S, Khan-Boluki J. Measuring the efficacy of psychopharmacological treatment of psychomotoric restlessness in dementia: clinical evaluation of tiapride. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:6–11.
- Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004;45:297–301.
- Harvey PD, Napolitano JA, Mao L, Gharabawi G. Comparative effects of risperidone and olanzapine on cognition in elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:820–9.
- Harvey PD, Green MF, McGurk SR, Meltzer HY. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-

- scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;169:404–11.
11. Howard RJ, Förstl H, Naguib M, Burns A, et al. First-rank symptoms of Schneider in late paraphrenia. Cortical structural correlates. *Br J Psychiatry* 1992;160:108–9.
  12. Hu X, Deng W, Yang H. A prospective random control study comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium [Chinese]. *Chong'qing Med J* 2004;8:1234–7. Zitiert in [18].
  13. Ibach B. Polypharmazie in der Gerontopsychiatrie. In: Polypharmazie in der Behandlung psychischer Erkrankungen. 2. Auflage. Wien, New York: Springer, 2009:155–88.
  14. Ibach B. Die Therapie nicht-kognitiver Störungen bei Demenzkranken. *Zeitschr Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2008;56:33–7.
  15. Jeste DV, McAdams LA, Palmer BW, Braff D, et al. Relationship of neuropsychological and MRI measures to age of onset of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:156–64.
  16. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1658–66.
  17. Livingston G, Walker AE, Katona CL, Cooper C. Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:25–9.
  18. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005594. Review.
  19. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002852. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002852.
  20. Masand PS, Gupta S. Long-acting injectable antipsychotics in the elderly: guidelines for effective use. *Drugs Aging* 2003;20:1099–110. Review.
  21. Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005580. Review.
  22. Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Pollock BG, et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *J Clin Psychiatry* 2001;62:597–604.
  23. Pearlson GD, Kreger L, Rabins PV, Chase GA, et al. A chart review study of late-onset and early-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1989;146:1568–74.
  24. Phanjoo AL, Link C. Remoxipride versus thioridazine in elderly psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:181–5.
  25. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191–210.
  26. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, et al.; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525–38.
  27. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, et al.; CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008;165:844–54.
  28. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457–65.
  29. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, Ford L, et al. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:31–43.

## PPT – Bücherforum

### Pflegetherapeutische Gruppen in der Psychiatrie

planen – durchführen – dokumentieren – bewerten. Von Teresa Rakel und Auguste Lanzenberger. 2., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2009. XIV, 261 Seiten, 41 Abbildungen, 16 Tabellen, plus Online-Angebot. Kartografiert. 22,- Euro.

Ein sorgfältig, differenziert und strukturiert geschriebenes „Arbeitsbuch“ mit zahlreichen Informationen, die dem (Fach-)Leser die Anleitung liefern, Grup-

pen zu installieren, Konzepte zu entwickeln und die eigene Rolle zu finden beziehungsweise sich als pflegerischer Gruppenleiter zu positionieren. Die theoretischen Ausführungen geraten streckenweise zu „trocken“ und zu lang; es wäre wünschenswert, den Inhalt mit mehr Beispielen aus der Praxis aufzulockern. Der legitim geäußerte Wunsch der Pflegenden in der Psychiatrie nach mehr Anerkennung von „außen“ (durch andere Berufsgruppen) und von „innen“ (die Pflegenden selbst) als gleichwertige Partner anstelle des Etiketts „medizinischer Hilfsberuf“ ist diskutabel, bedarf aber präziserer Definition. Die Ausführungen über die Notwendigkeit einer absolut erforderlichen Qualifikation/Ausbildung sind zu kurz geraten;

insbesondere bei der Leitung von psychoedukativen Gruppen ist darauf zu achten, dass das fachliche Wissen der Gruppenleitung den zahlreichen Fragen der Patienten/Angehörigen standhalten kann. Tipps für Fort- und Weiterbildung mit entsprechenden Adressen wären hier hilfreich. Das Buch ist ein wertvoller Beitrag zur Ausübung pflegerischer Aufgaben in der Psychiatrie. Es ist mit Begeisterung und Engagement geschrieben und motiviert zum Ausprobieren. Fundiertes fachliches Know-how und Erfahrung der Autorinnen werden beim Lesen spürbar. Insgesamt kann das Buch wärmstens empfohlen werden.

Dr. med. Mirijam Fric,  
Wasserburg am Inn