

# Neuroleptika in der Behandlung verhaltensauffälliger Demenzpatienten

Zulassung und Leitlinien – Who cares?

Stefan Preuß, Mario Bartl und Almuth Franz, Göttingen

Verhaltensauffälligkeiten wie Unruhe und Aggression von Demenzpatienten sind weltweit die häufigste Ursache für psychiatrische Krankenhausbehandlungen noch vor kognitiven Symptomen. Die überwiegende Mehrheit der Fachgesellschaften und wissenschaftlichen Publikationen lehnt eine Langzeitanwendung mit Neuroleptika ab und nur wenige Neuroleptika sind überhaupt zur Behandlung von verhaltensauffälligen Demenzpatienten zugelassen. Der Einsatz von Neuroleptika ist jedoch weit verbreitet. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welche Neuroleptika in der Praxis eines psychiatrischen Fachkrankenhauses am häufigsten eingesetzt werden und diskutiert die möglichen Ursachen. In einem psychiatrischen Fachkrankenhaus der Pflichtversorgung wurde eine retrospektive Querschnittsstudie über den Einsatz verschiedener Medikamente als Regelarznei bei aggressiven und/oder unruhigen Demenzpatienten durchgeführt. Insgesamt wurden 302 Behandlungsfälle, die in 2016 entlassen wurden, erfasst. 94 % waren schwer oder mittelgradig erkrankt.

**Ergebnisse und Diskussion:** Der Einsatz zugelassener Arzneistoffe wie Melperon, Zuclopenthixol und Risperidon war gering. Melperon wurde nur in Einzelfällen und Zuclopenthixol gar nicht eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil und die eher unzufrieden stellende Wirksamkeit dieser drei Arzneistoffe spielen dabei wahrscheinlich die größte Rolle. Für das fachgesellschaftlich empfohlene Risperidon gibt es in dieser Querschnittsstudie erste Hinweise für eine vergleichsweise geringere Eignung in der Langzeitbehandlung von verhaltensauffälligen Demenzpatienten. Die fachgesellschaftlich zum Teil empfohlenen Arzneistoffe wie Carbamazepin und Aripiprazol scheinen keine klinisch relevante Rolle zu spielen, ebenso das in der Wirksamkeit diskutierte Antidementivum Memantin. Der am häufigsten eingesetzte Arzneistoff war Prothipendyl, das weder eine Zulassung noch eine fachgesellschaftliche Empfehlung zur Behandlung von verhaltensauffälligen Demenzpatienten hat.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass trotz der Nichtbefolgung der fachgesellschaftlichen Empfehlungen der dauerhafte Behandlungserfolg in der vorliegenden Querschnittsstudie durchaus beachtlich ist. Die Wiederkehrerquote bei Fallzusammenführung liegt nur bei 14,2% innerhalb des Betrachtungs- (2016) und des Folgekalenderjahres (2017).



## Neuroleptics in the treatment of behavior-impaired dementia patients – Approval and Guidelines – Who cares?

Behavioral problems such as restlessness and aggression of patients with dementia are the most common cause of psychiatric hospital treatment worldwide, surpassing even cognitive symptoms. The majority of professional associations and scientific publications reject the long-term use of neuroleptics and only a few neuroleptics are approved at all for the treatment of behaviorally impaired dementia patients. However, the use of neuroleptics is widespread. The present article addresses the question which neuroleptics are most frequently used in specialised hospitals and discusses the possible reasons.

This cross-sectional study on the use of various medications as a standard medicine for aggressive and/or restless dementia patients was conducted in a psychiatric hospital for compulsory care. A total of 302 treatment cases that were discharged in 2016 were included. 94 % were severely or moderately ill.

The results show an only modest usage approved drugs such as melperone, zuclopenthixol and risperidone. Melperone was only used in isolated cases and zuclopenthixol not at all. The side effect profile and rather unsatisfactory efficacy of these three drugs probably play the biggest role in their low use. Regarding risperidone the results provide first indications of a lesser suitability in the long-term treatment of behaviorally impaired dementia patients although risperidone is recommended by the German Association for Psychiatry and Neurology. The drugs carbamazepine and aripiprazole, which are recommended by the German Association for Psychiatry and Neurology, appear to have no clinical relevance in this cross-sectional study. The drug most commonly used was prothipendyl which is neither approved nor recommended by the German Association of Psychiatry and Neurology for the treatment of behavioral problems of dementia patients. Prothipendyl should therefore be the target of further scientific research.

All in all, it can be stated that, despite the non-compliance with the recommendations of the German Association for Psychiatry and Neurology, the long-term success of treatment in this cross-sectional study is quite considerable. The readmission rate for the sample cases is only 14.2% within the observation period (2016) and the following calendar year (2017).

**Key words:** neuroleptics, melperone, zuclopenthixol, risperidone, carbamazepine, aripiprazole, prothipendyl, behavioral, aggression, agitation, dementia

Dr. med. Stefan Preuß, Dr. med. Mario Bartl, Almuth Franz, Asklepios Fachklinikum Göttingen, Rosdorfer Weg 70, 37081 Göttingen, E-Mail: st.preusse@asklepios.com

**Schlüsselwörter:** Neuroleptika, Melperon, Zuclopenthixol, Risperidon, Carbamazepin, Aripiprazol, Prothipendyl, verhaltensauffällig, Aggression, Unruhe, Demenz

Psychopharmakotherapie 2019;26:136–46.

Verhaltensauffälligkeiten von Patienten mit einer Demzenerkrankung sind weltweit die häufigste Ursache für eine psychiatrische Behandlung noch vor kognitiven Symptomen [4]. So waren in der hiesigen Klinik von 345 in 2016 entlassenen und erfassten Behandlungsfällen mit der Hauptdiagnose Demenz 302 (87,5 %) von den klassischen Verhaltensauffälligkeiten wie „Unruhe“, „Aggression“ oder „Unruhe und Aggression – gemischt“ betroffen.

Für diese Patienten werden nichtmedikamentöse Behandlungen präferiert und die Suche nach möglichen organischen (z. B. Harnverhalt, Infektionen) oder nichtorganischen Ursachen (z. B. Konflikte mit Pflegenden oder Angehörigen) empfohlen. Der Nutzen von Medikamenten, insbesondere von Neuroleptika, ist hingegen umstritten. Die herrschende Mehrheit von Fachgesellschaften und wissenschaftlichen Publikationen – auf die sich das Urteil der Fachgesellschaften in der Regel bezieht – raten von einem Dauereinsatz von Neuroleptika ab [17]. Allerdings ist der Einsatz von Neuroleptika weit verbreitet. So ergab beispielsweise eine Querschnittsstudie 2010 in 18 Berliner Altenheimen, dass über 50 % der Demenzkranken mit mindestens einem Neuroleptikum behandelt wurden [14]. Gut untersucht ist das erhöhte Mortalitätsrisiko für Demenzkranke unter der Dauereinnahme von Neuroleptika. Die Risiken können sich jedoch deutlich unterscheiden [19].

Dass die Empfehlungen der Fachgesellschaften und die gelebte Praxis häufig sehr unterschiedlich ausfallen, hat vermutlich auch mit der Erfahrung zu tun, dass eine kurzzeitige pharmakologische Intervention oft nicht zu einer dauerhaften Besserung führt. So zeigte eine randomisierte doppelblinde Studie, dass das Absetzen eines Neuroleptikums bei verhaltensauffälligen Demenzkranken mit einer erhöhten Gefahr eines Rezidivs verbunden ist [3]. Ein weiteres Ergebnis von Querschnittserhebungen in Bezug auf Medikamentenverordnungen ist die große Bandbreite an unterschiedlichen Pharmazeutika, die gegen Verhaltensauffälligkeiten eingesetzt werden. Eine Erklärung dafür ist wahrscheinlich in der Vielzahl an potenziell wirksamen und diskutierten Präparaten zu sehen. Neben Neuroleptika (Risperidon und Aripiprazol) sind dies auch Antikonvulsiva [23] (v. a. Carbamazepin), bestimmte Antidementiva (Memantin [8]) und Antidepressiva [15] (hier *Citalopram*); zusätzlich werden Benzodiazepine als Sedativa häufig als Mittel gegen Unruhe und Aggression bei Demenz verwendet. Ein weiterer Grund für die Vielzahl eingesetzter Wirkstoffe ist sicherlich die geringe Auswahl an zugelassenen Medikamenten. Aktuell sind Risperidon für sechs Wochen, Melperon und Zuclopenthixol als Dauermedikation zugelassen.

Aufgrund des deutlichen Dissenses zwischen fachgesellschaftlicher Empfehlung und der in der Literatur beobachteten ambulanten Praxis wurde in unserer Klinik eine Querschnittserhebung über die Verordnungspraxis insbesondere von Neuroleptika durchgeführt, um zu überprüfen, ob die fachgesellschaftlichen Empfehlungen dem Einsatz in der stationärpsychiatrischen Praxis entsprechen. Wir erhoffen damit neue Diskussionsimpulse zur Behandlung von verhaltensauffälligen Demenzpatienten zu geben und weitere Forschungsarbeiten hierzu anzustoßen.

### Methode

Über das Krankenhausinformationssystem wurde erfasst, wer im Jahr 2016 aus stationärer Behandlung mit der Hauptbehandlungsdiagnose Demenz entlassen wurde. Die einzelnen Demenzdiagnosen waren: F01.0, F00.1, F01.2, F01.3, F03, F04, F05.1, F05.8, F05.9, G30.0 G30.1, G30.8, G31.0, G31.82, G31.9. Über die erstellten Arztberichte zu den einzelnen Behandlungen wurden dann folgende Variablen erfasst: das Geschlecht, das Alter, die Schwere der Demenz, die Symptome Unruhe bzw. Aggression, Wahn, Halluzinationen und Weglaufen sowie die dagegen eingesetzten Medikamente, die allgemeine Ausprägung der Symptome nach Psychiatriepersonalverordnung (= Psych-PV) und die stationäre Behandlungsdauer.

Mehrere kurz aufeinander folgende stationäre Behandlungen wurden als ein Fall behandelt, wenn sie inhaltlich zusammengehörten und weniger als drei Wochen auseinander lagen. Es wurde ebenso erfasst, wie viele unterschiedliche Personen behandelt wurden. Als Medikamentenempfehlung wurden die Tagesdosis und der Wirkstoff erfasst, der als regelmäßige Einnahme verordnet wurde, nicht jedoch, wenn es sich um Bedarfsarznei handelte. Regelmäßig verabreichte Bedarfsarzneien wurden im Behandlungsverlauf konsequent in eine Regelarznei geändert. Antiepileptika oder Antiparkinsonmittel wurden nur erfasst, wenn sie mit einer psychiatrischen Indikation verordnet wurden. Das Alter wurde zu Beginn des Behandlungsfalls ermittelt.

Die Schwere der Demenz wurde in der üblichen Abstufung leicht, mittel und schwer erfasst. Die Einstufung erfolgte über Angaben aus dem Arztbrief wie folgt:

- **Schwere Demenz:** Wenn der Mini-Mental Score (MMST), soweit im Arztbrief dokumentiert, als eindeutig niedrig (<10) oder die Schwere als weit/stark fortgeschritten bezeichnet wurde, ein Sprachzerfall dokumentiert war, die Orientierung zu Person, Zeit, Ort und Situation nicht mehr vorhanden war (insbesondere zur eigenen Person).
- **Leichte Demenz:** Wenn der MMST (soweit im Arztbrief dokumentiert) als eindeutig hoch (>23) und keine oder nur geringe Einschränkung der Alltagstätigkeit dokumentiert wurden.
- **Mittelschwere Demenz:** wenn die Kategorien der leichten und der schweren Demenz nicht erfüllt waren.

Im Zweifel wurde sich für den leichteren von zwei möglichen Schweregraden entschieden.

Die Behandlungssymptome wurden gezählt: „Unruhe“, „Aggression“ oder „Unruhe und Aggression – gemischt“, wenn sie im Arztbericht dokumentiert waren bzw. eine Beschreibung vorlag, die mit einem der drei Symptome umschreibbar war.

Die Besserung der Symptomatik wurde nicht weiter differenziert, sondern lediglich erfasst, wenn sie dokumentiert war. Da nach deutschem Krankenhausrecht stationäre Behandlungen nur durchgeführt werden dürfen, wenn ambulante und tagesklinische Behandlungen nicht ausreichend oder Erfolg versprechend erscheinen, ist bei den hier aufgeführten Fällen daher von einer erheblichen Symptomatik auszugehen und bei Besserung auch von einer wesentlichen Besserung, auch wenn die Symptomatik zum Entlassungszeitpunkt noch schwer sein kann.

Aufgrund der häufigen Medikamentenkombinationen wurden in den statistischen Testverfahren nur Obergrenzen von Binomialverteilungen angewendet.

### Ergebnisse

Es wurden 356 Fälle von 329 verschiedenen Personen erfasst, die im Jahr 2016 aus stationärer Behandlung mit der Hauptbehandlungsdiagnose Demenz entlassen wurden. Elf Fälle konnten aufgrund der nicht ausreichenden Angaben in der Dokumentation nicht ausgewertet werden. Das Durchschnittsalter war 81,5 Jahre, wobei

- 100 % ≥ 50 Jahre,
- 99 % ≥ 60 Jahre,
- 89 % ≥ 70 Jahre,
- 61 % ≥ 80 Jahre und
- 19 % ≥ 90 Jahre waren.

Von den 345 ausgewerteten Fällen (53 % weiblich, 47 % männlich) wurden 43 % als schwere Demenz, 48 % als mittelgradige Demenz und 9 % als leichte Demenz eingeordnet. In 302 Fällen wurde ein Symptom „Unruhe“, „Aggression“ oder „Unruhe und Aggression – gemischt“ dokumentiert. Gemäß PsychPV wurden zum Entlassungszeitpunkt 79,5 % der verhaltensauffälligen Demenzfälle noch als „Intensivbehandlung“ eingestuft (G2).

Im **Tabelle 1** sind die Verordnungsdaten der Arzneistoffe zusammengefasst, die bezogen auf die 345 ausgewerteten Fälle am häufigsten (Anteil > 8,00 %) als regelhafte Arznei bei Entlassung dokumentiert waren.

Von den 302 symptomatischen Fällen wurden 76 (25 %) als aggressiv, 115 (38 %) als unruhig und 112 (37 %) als gemischt dokumentiert. 46 % dieser Patienten wurden als schwer, 48 % als mittelschwer und 6 % als leichtgradig dement eingeschätzt. Die durchschnittliche Behandlungszeit betrug 2,5 Wochen und in lediglich vier Fällen war keine Besserung im Arztbericht dokumentiert.

Von den symptomatischen Fällen wurden 84 Aufenthalte zu 42 Fällen und 12 Aufenthalte zu vier Fällen zusammengeführt. Insgesamt wurden 50 solcher „Wiederkehrereignisse“ gezählt. Die Hauptursache dieser Unterbrechungen war mit 31 Fällen (62 % der Unterbrechungsgründe) eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus aufgrund einer somatischen Indikation. In 18 Fällen wurde eine Entlassung ins Wohnheim und einmal ins häusliche Umfeld versucht. Bei den 18 Entlassungen ins Wohnheim erfolgte 9-mal die Wiederaufnahme innerhalb von drei Kalendertagen (18 % aller Unterbrechungsgründe).

Um die Nachhaltigkeit der dokumentierten Besserungen zu prüfen, wurde die Wiederkehrquote der erfolgreich behandelten Patienten innerhalb des gleichen Kalenderjahrs (2016) und des folgenden Kalenderjahrs (2017) erfasst. Dabei ist zunächst festzuhalten, dass von 275 behandelten Patienten 91 im genannten Zeitraum wiederaufgenommen wurden (33,1 %). Wenn alle Fälle, die bis zu *drei Wochen* auseinander liegen, zusammengeführt werden, liegt die Wiederkehrquote bei 14,2 %.

**Medikation der symptomatischen Fälle**  
 Bezogen auf alle 302 ausgewerteten symptomatischen Fälle wurden insgesamt 41 verschiedene potenziell gegen Unruhe und Aggression wirksame Präparate als Regelarznei bei Entlassung empfohlen. 9 % der symptomatischen Patienten erhielten keine psychopharmakologische Regelarznei bei Entlassung.

**Tab. 1.** Verteilung der Vergabe der häufigsten Wirkstoffe (Anteil > 8,00 %) als regelhafte Arznei bei Entlassung, auf alle 345 ausgewerteten Fälle, inklusive der durchschnittlichen, maximalen und minimalen Tagesdosis

Parameter	Wirkstoff							
	Prothipendyl	Quetiapin	Lorazepam	Zolpidem	Mirtazapin	Tiaprid	Pipamperon	Risperidon
Anteil an Gesamtfallzahl	50,9%	19,1%	27,1%	17,1%	22,3%	21,1%	9,4%	8,9%
Tagesdosis im Median [mg]	62,50	75,00	1,00	10,00	15,00	200,00	80,00	1,00
Durchschnittliche Tagesdosis [mg]	64,48	113,04	1,29	7,92	17,79	236,01	80,03	1,19
Bezug der durchschnittlichen Dosis zur Höchstdosis	20,2%	15,1%	17,3%	79,2%	39,5%	23,6%	33,4%	59,7%
Max. Tagesdosis [mg]	240,00	450,00	4,00	20,00	30,00	550,00	160,00	3,00
Min. Tagesdosis [mg]	12,50	12,50	0,50	3,75	7,50	75,00	1,00	0,50

Es wurden folgende Medikamentengruppen bei Entlassung als Regelarznei empfohlen:

- mindestens ein Neuroleptikum in 83 %,
- mindestens ein Antidepressivum in 36 %,
- mindestens ein Benzodiazepin in 34 %,
- mindestens ein Z-Medikament in 20 %,
- mindestens ein Antidementivum in 7 % und
- andere Medikamente (z. B. Antiepileptika, Antiparkinson-Medikamente) in 5 % der Fälle.

Es wurden folgende Neuroleptika-Kombinationen bei Entlassung als Regelarznei empfohlen:

- mindestens ein Neuroleptikum mit mindestens einem Neuroleptikum in 36 %,
- mindestens ein Neuroleptikum mit mindestens einem Antidepressivum in 29 %,
- mindestens ein Neuroleptikum mit mindestens einem Benzodiazepin in 27 %,
- mindestens ein Neuroleptikum mit einem Z-Medikament in 17 % der Fälle.

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der acht häufigsten Wirkstoffe auf die mit Erfolg behandelten symptomatischen Fälle (n = 298).

Es fällt auf, dass mit deutlichen Abstand Prothipendyl am häufigsten eingesetzt wurde. Die Empfehlungen der weiteren Wirkstoffe scheinen um einen ähnlichen, niedrigeren Wert zu schwanken. Es wurde geprüft und ist in der folgenden Abbildung dargestellt, ob bestimmte Wirkstoffe signifikant häufiger ausgewählt wurden, wenn man Prothipendyl vernachlässigt. Für die Nullhypothese wurde angenommen, dass die sieben am häufigsten mit Erfolg eingesetzten Wirkstoffe nach Prothipendyl binomial gleich (14,3 %) verteilt empfohlen wurden ( $0,05 \leq \alpha$ ). Dafür wurde die Obergrenze berechnet und die Nullhypothese bei den Wirkstoffen verworfen, die außerhalb lagen. Für Risperidon, Pipamperon, Quetiapin und Zolpidem muss die Nullhypothese verworfen, für Tiaprid, Mirtazapin und Lorazepam angenommen werden (Abb. 2).

Die für die Indikation „Verhaltensstörung bei Demenz“ zugelassenen Medikamente wurden deutlich seltener eingesetzt als Prothipendyl (54 %). Ihre Verordnungshäufigkeit betrug für Risperidon 9 % (s. o.), für Melperon 2 % und für Zuclopenthixol 0 %.

Aripiprazol wurde gar nicht empfohlen, Carbamazepin nur einmal und Memantin nur 6-mal in allen 345 Demenzfällen. Prothipendyl wurde in der Regel mehrfach am Tag appliziert (im Durchschnitt 2,4-mal).

Aufgrund der sehr häufigen Verordnung von Prothipendyl wurde hierzu eine spezielle Auswertung vorgenommen. Bei erfolgsg dokumentierter Verordnung von Prothipendyl wurde

- in 58 % der Fälle mindestens ein anderes Neuroleptikum,
- in 29 % der Fälle mindestens ein weiteres Benzodiazepin,
- in 35 % der Fälle mindestens ein weiteres Antidepressivum und

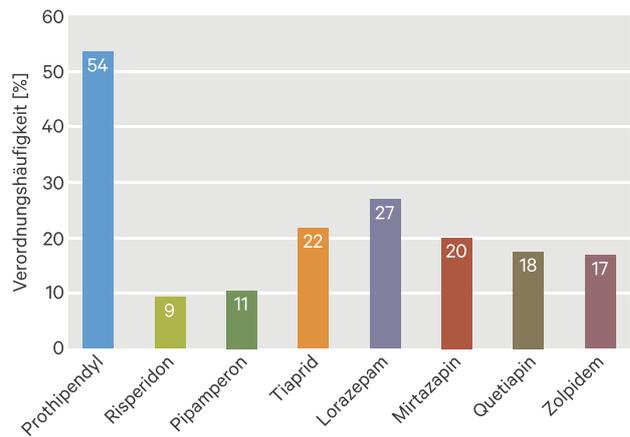


Abb. 1. Die acht häufigsten Wirkstoffe bezogen auf die mit Erfolg behandelten symptomatischen Fälle (n = 298)

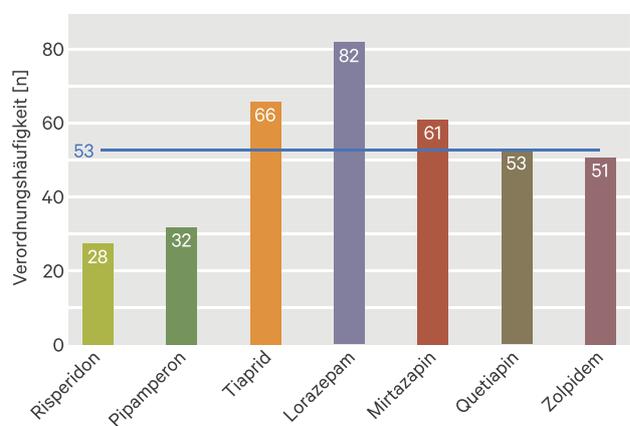
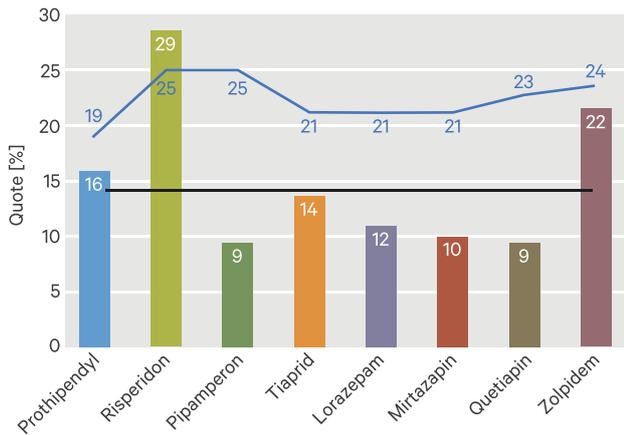


Abb. 2. Die sieben häufigsten nach Prothipendyl und mit Erfolg eingesetzten Wirkstoffe, die eine Wirkung auf Unruhe und Aggression erzielen, bei der Annahme, dass sie binomial gleich (14,3 %) verteilt eingesetzt wurden ( $0,05 \leq \alpha$ ). Die horizontale Linie kennzeichnet die Signifikanzobergrenze der Binomialverteilung mit 53 von 302 symptomatischen Fällen.

- in 20 % der Fälle mindestens ein Z-Medikament eingesetzt. Dabei war Prothipendyl in folgender Weise bei Erfolgsdokumentation mit anderen Neuroleptika kombiniert:
- in 34 % der Fälle mit Tiaprid,
- in 13 % der Fälle Quetiapin,
- in 10 % der Fälle andere Neuroleptika und
- in 13 % der Fälle mit keinem weiteren Neuroleptikum.

#### Entlassmedikation und Wiederaufnahme

Die Häufigkeit der acht am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe bei Entlassung wurde mit ihrer Häufigkeit bei einer Wiederaufnahme innerhalb der Kalenderjahre 2016 und 2017 verglichen. Als Wiederaufnahme wurde nur erfasst, wer nach mehr als drei Wochen wieder aufgenommen wurde, sonst erfolgte eine Fallzusammenführung. Erfasst wurde nur die Medikation bei Entlassung, nicht bei Wiederaufnahme, und es wurde analysiert, ob Patienten mit bestimmten Medikamenten bei

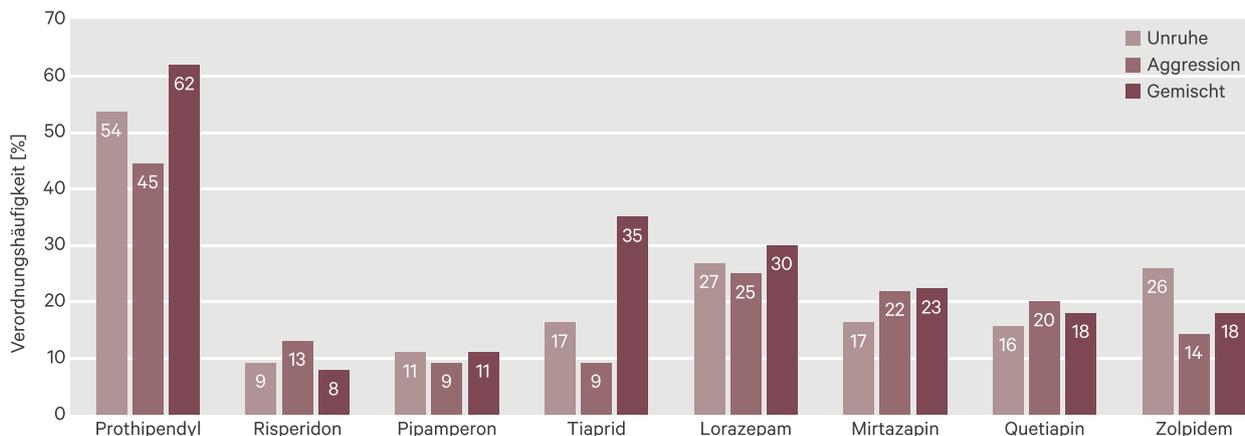


**Abb. 3.** Entlassmedikation und Wiederaufnahme. Bei 302 Fällen wurden 42 Wiederaufnahmefälle in den Jahren 2016 und 2017 gezählt (14,2%; schwarze Linie). Bezogen auf die bei Entlassung empfohlenen Wirkstoffe Prothipendyl etc. (Säulen) wurde jeweils die Wiederkehrquote bestimmt und mit der durchschnittlichen Wiederkehrquote (schwarze Linie) verglichen. Zur Ermittlung der Signifikanzobergrenze (blaue Linie) wurde die Binomialverteilung mit der Wahrscheinlichkeit von 14,2% (= Wiederkehrquote) verwendet.

Entlassung signifikant häufiger wieder aufgenommen wurden.

Bei 302 Fällen wurden 42 Wiederaufnahmefälle in den Jahren 2016 und 2017 gezählt (14,2%). Bezogen auf die bei Entlassung empfohlenen Wirkstoffe wurde jeweils die Wiederkehrquote bestimmt und mit der durchschnittlichen Wiederkehrquote verglichen (Abb. 3). Zur Ermittlung der Signifikanzobergrenze wurde die Binomialverteilung mit der Wahrscheinlichkeit von 14,2% (= Wiederkehrquote) verwendet. In der Darstellung wurde die Anzahl der Wiederaufnahmen mit der Anzahl der Entlassungen ins Verhältnis gesetzt (blaue Linie mit blauen Ziffern; Signifikanzniveau  $0,05 \leq \alpha$ ).

Unabhängig von der empfohlenen Medikamentenkombination bei Entlassung kehrten nur die Behandlungsfälle, die Risperidon bei Entlassung als Regelarznei erhielten, signifikant häufiger zurück als der Durchschnitt. Für die Werte unterhalb



**Abb. 4.** Wirkstoffanwendung bei den Hauptindikationen „unruhig“ (115 Fälle), „aggressiv“ (76 Fälle) und „unruhig-aggressiv-gemischt“ (112 Fälle)

**Tab. 2.** Schweregrad der Demenz bei symptomatischen Fällen

	Schweregrad der Demenz		
	Leicht	Mittel	Schwer
Falldurchschnitt	6%	49%	46%
Patienten mit Risperidon	0%	59%	41%

des Durchschnitts fand sich keine Signifikanz. Auf eine Darstellung wurde daher verzichtet.

Die symptomatischen Fälle, die Risperidon erhielten, unterschieden sich nicht signifikant vom Durchschnitt der symptomatischen Fälle im Bezug auf die Schwere der Demenz (Tab. 2) und auf das Vorhandensein von psychotischen Symptomen: Ein psychotisches Erleben (Wahn und/oder Halluzinationen) wurde in 16% aller Fälle und in 14% der Fälle von Patienten mit Risperidon-Behandlung beobachtet.

### Indikationsspezifische Auswertung der Wirkstoffanwendung

Betrachtet man die Anwendung entsprechend der einzelnen Hauptindikationen „unruhig“, „aggressiv“ und „unruhig-aggressiv-gemischt“, zeigt sich die in Abbildung 4 dargestellte Verteilung der einzelnen Wirkstoffe.

**Tab. 3.** Wirkstoffanwendung bei den Indikationen „Wahn“, „Halluzinationen“ und „Weglaufen“

Arzneistoff	Anwendungshäufigkeit bei der Indikation		
	Wahn (n = 42)	Halluzinationen (n = 15)	Weglaufen (n = 44)
Prothipendyl	40%	53%	57%
Risperidon	5%	20%	9%
Pipamperon	5%	0%	7%
Tiaprid	17%	13%	30%
Lorazepam	29%	27%	27%
Mirtazapin	19%	7%	27%
Quetiapin	43%	27%	5%
Zolpidem	7%	7%	34%

Des Weiteren wurden die Anwendungen der acht häufigsten bei Entlassung empfohlenen Wirkstoffe zu den Indikationen „Wahn“ (42 Fälle von 302 symptomatischen Fällen), „Halluzinationen“ (15 von 302 symptomatischen Fällen) und „Weglaufen“ (44 von 302 symptomatischen Fällen) ausgewertet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

### Erfassung möglicher Risiken bei der Anwendung von Neuroleptika bei Demenzerkrankten

Während der hiesigen Behandlung gab es in der Studienkohorte insgesamt drei Todesfälle. Das Durchschnittsalter der Verstorbenen betrug 94,5 Jahre und nur einer von ihnen erhielt ein Neuroleptikum (Risperidon).

Es wurden alle Ereignisse bei den symptomatischen Demenzpatientenfällen erfasst, die zu einer akuten Behandlungsbedürftigkeit in einem somatischen Krankenhaus geführt haben. Insgesamt gab es 55 Verlegungsfälle. Die Behandlungsgründe sind in **Abbildung 5** aufgeschlüsselt.

Bei 6 von 302 Fällen kam es zu Stürzen mit folgender stationärer Behandlungsbedürftigkeit. Bei fünf Patienten wurde ein Neuroleptikum verabreicht, bei einem ein Benzodiazepin.

In Bezug auf klinisch relevante kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse, die mit dem Einsatz von Neuroleptika in Verbindung gebracht werden, konnte weder ein kardiovaskuläres noch ein zerebrovaskuläres Ereignis detektiert werden. Es ergaben sich einmal ein hochgradiger Verdacht eines kardiogen-pektanginösen Ereignisses und einmal ein hochgradiger Verdacht eines zerebrovaskulär-verdächtigen Ereignisses. Bei letzterem Ereignis kam es zum Einsatz von zwei Neuroleptika (Tiaprid und Prothipendyl).

Die elf erfassten kardialen Ereignisse gliedern sich wie folgt: pektanginöse Beschwerden: 1, kardiopulmonale Dekompensationen: 4, Herzinsuffizienz: 2 und Tachyarrhythmia absoluta: 4. Von diesen elf Ereignissen wurden sieben mit mindestens einem Neuroleptikum behandelt. Bezieht man alle kardialen bzw. zerebrovaskulären Ereignisse (inklusive des einen Verstorbenen), bei denen hier eine neuroleptische Behandlung stattgefunden hat, mit ein, wären weniger als 3 % (2,98 %) der symptomatischen Fälle (302) betroffen.

### Diskussion

Bevor verhaltensauffällige Demenzkranke eine psychopharmakologische Behandlung erfahren, wird – auch in dieser Querschnittsstudie – nach möglichen organischen (z. B. Harnverhalt, Infektionen) oder nichtorganischen Ursachen (z. B. Konflikte mit Pflegenden oder Angehörigen) gefahndet. Entsprechend dieser Grundhaltung erhielten 9 % der symptomatischen Patienten keine psychopharmakologische Regelarznei bei Entlassung. Trotzdem war in den allermeisten Fällen dieser Studie eine Dauermedikation angezeigt worden. Die verwendeten Wirkstoffe werden im Folgenden unter Berücksichtigung der fachgesellschaftlichen und wissenschaftlichen

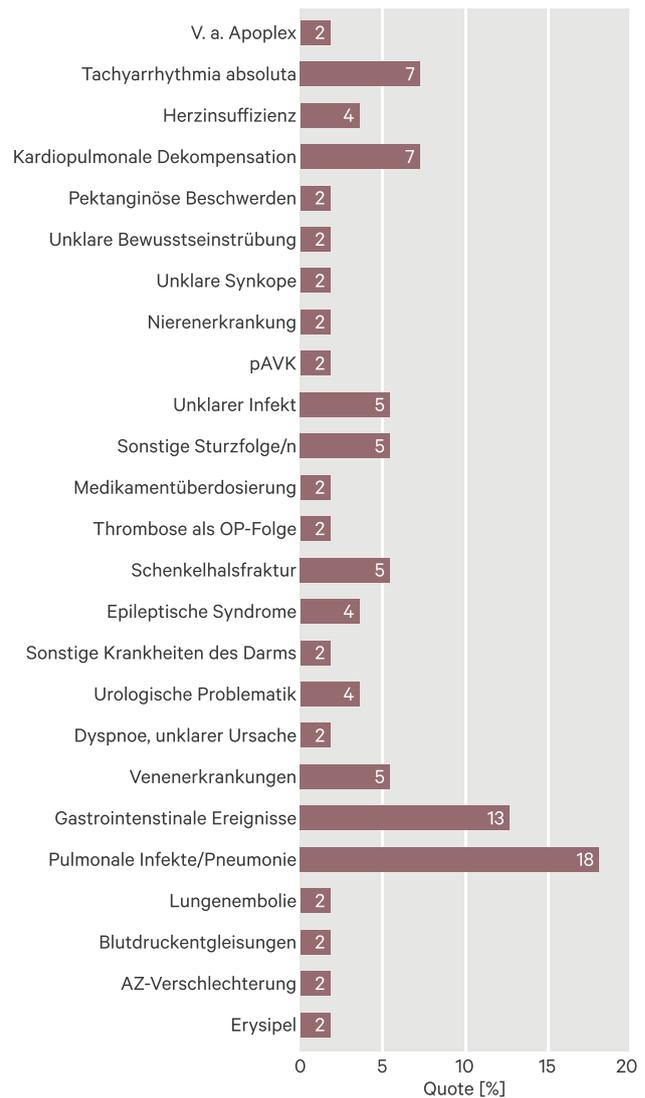


Abb. 5. Verteilung der akuten Behandlungsgründe bei 55 Verlegungsfällen in 2016

Erkenntnisse diskutiert. Dabei wurden auch indikationsspezifische Aspekte der Wirkstoffanwendung diskutiert und abschließend eine Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen.

### Gründe für Polypharmazie

Die Patienten in der vorliegenden Studie waren im Durchschnitt knapp 82 Jahre alt und erhielten bei Entlassung im Durchschnitt 8,9 verschiedene Wirkstoffe. Die Verwendung von Neuroleptika als Regelarznei war sehr hoch (83 % der behandelten Fälle). Zudem wurden sie häufig mit anderen Psychopharmaka kombiniert. So wurden beispielsweise 36 % der Patienten, die mit einem Neuroleptikum behandelt wurden, zusätzlich mit einem weiteren Neuroleptikum behandelt.

Im Ergebnis sollte die beobachtete Polypharmazie in Zukunft verringert werden, um Effekte besser einschätzen zu können und Wechselwirkungen unter den verschiedenen Präparaten zu mindern. Die relativ niedrige Durchschnittsdosierung der

einzelnen Wirkstoffe bietet für dieses Vorhaben genügend Potenzial.

Der Hintergrund der aktuellen Praxis, verschiedene potenziell sedierende Wirkstoffe miteinander zu kombinieren, ist vermutlich in der bestehenden Polypharmazie, in den Aufnahmeanlässen Unruhe bzw. Aggression und den unterschiedlichen Wirkungen von Neuroleptika zu suchen. Mit Neuroleptika werden oft verschiedene Zielsymptome behandelt. So haben beispielsweise Risperidon und Tiaprid nur vergleichsweise geringe sedierende Effekte, sodass Lorazepam, Zolpidem, Quetiapin und Prothipendyl häufig zusätzlich zur Schlafnormalisierung und/oder zur Sedierung eingesetzt werden. So entsteht eine psychopharmakologische Kombinationsbehandlung, wie sie auch bei Psychosepatienten zu beobachten ist.

Hierbei sollte die häufige Empfehlung von Benzodiazepin-Gaben überdacht werden, insbesondere aufgrund des delirantogenen Potenzials und des bekannten Gewöhnungseffekts. Das Gesamtdelirrisiko für Benzodiazepine liegt im Vergleich mit Placebo bei einem Odds-Ratio von 3,0. Das Risiko speziell für das in der hiesigen Querschnittsstudie am häufigsten verwendete Benzodiazepin (Lorazepam) ist allerdings mit 1,2 verhältnismäßig gering [2], ebenso die durchschnittliche Gesamttagesdosis von 1,3 mg.

### Was zählen Zulassung und fachgesellschaftliche Empfehlung?

Die Ergebnisse der vorliegenden Querschnittsstudie dokumentieren zudem sehr eindrücklich, dass das Vertrauen sowohl in die zugelassenen Medikamente (Melperon, Zuclopenthixol und Risperidon) als auch in die von den deutschen Fachgesellschaften mehr oder weniger empfohlenen Medikamente (Risperidon, Aripiprazol, Carbamazepin und das in der Wirksamkeit diskutierten Memantin) nicht sehr hoch ist. So wurde Risperidon nur in 9% der symptomatischen Demenzfälle, Aripiprazol gar nicht, Carbamazepin nur einmal und Memantin nur 6-mal in allen 345 Demenzfällen eingesetzt. Allgemein wurde nur bei 7% der symptomatischen Patienten überhaupt ein Antidementivum eingesetzt. Bei einer Quote von 94% mittel- bis schwergradig Erkrankter verwundert es allerdings nicht, dass die Verbesserung kognitiver Symptome kein Zielsymptom mehr ist.

Den beiden zugelassenen Arzneien zur Daueranwendung bei verhaltensauffälligen Demenzkranken wird ebenfalls kein Vertrauen geschenkt, da Zuclopenthixol gar nicht und Melperon nur in 2% der 302 symptomatischen Fällen als Regelarznei empfohlen wurde.

Den höchsten medikamentösen Empfehlungsgrad der deutschen Fachgesellschaften gegen Unruhe und Aggression bei demenzerkrankten Patienten erreicht *Risperidon*. Risperidon ist allerdings in der untersuchten Klinik völlig unterrepräsentiert. Es wird nicht signifikant häufiger eingesetzt als andere häufig verwendete Wirkstoffe dieser Studie, gleiches gilt für Pi-

pamperon, Quetiapin und Zolpidem. Dies spricht dafür, dass diese Wirkstoffe in der vorliegenden Querschnittsstudie von nachrangiger Bedeutung sind.

Die Dauerverordnung von Risperidon ist zum einen außerhalb der Zulassung, zum anderen könnte das Nebenwirkungsprofil einen Grund für den Verzicht auf Risperidon darstellen. In der wissenschaftlichen Untersuchung ist Risperidon bisher überwiegend auf sein Mortalitätsrisiko und seine Wirksamkeit bei dementen Patienten untersucht worden. Sein spezielles Nebenwirkungsspektrum ist allerdings bei Demenzkranken weniger untersucht worden, obwohl das Risiko, beispielsweise extrapyramidale Störungen zu erleiden, als mittelgradig einzuschätzen ist. Zu diesem Schluss kommt eine Übersichtsarbeit in 2017 zur Verträglichkeit von Neuroleptika, die hierzu unter anderem randomisierte doppelblinde Studien der Vergangenheit auswertete [21]. Eine Untersuchung aus 2016 gibt erste Hinweise auf eine höhere Nebenwirkungsrate und geringere Effektstärke von Risperidon gegenüber Tiaprid [26]. Damit in Einklang sind die Ergebnisse zur Anwendungshäufigkeit in der vorliegenden Querschnittsstudie, mit einer klaren Bevorzugung von Tiaprid gegenüber Risperidon (22% vs. 9%).

*Tiaprid* ist wiederholt Gegenstand von Wirksamkeitsstudien gewesen. In einer internationalen, randomisierten doppelblinden Multicenterstudie zeigte sich eine Überlegenheit von Tiaprid gegenüber Haloperidol und einem Placebo und eine bessere Verträglichkeit in Bezug auf extrapyramidale Bewegungsstörungen. Dennoch waren nach zwei Monaten Behandlung in 16% der Fälle extrapyramidale Bewegungsstörungen beobachtet worden [1]. Dies erklärt vermutlich auch die relativ moderate Einsatzhäufigkeit von Tiaprid in der hiesigen Querschnittsstudie im Vergleich knapp hinter Lorazepam und weit hinter Prothipendyl, die bei entsprechender Dosierung weniger Bewegungsstörungen verursachen. Eine weitere internationale, randomisierte doppelblinde Multicenterstudie zeigte eine Überlegenheit in der Wirkung von Tiaprid gegenüber Melperon und eine geringere Quote von schwerwiegenden Nebenwirkungen [10]. Dies erklärt unter anderem den sehr geringen Einsatz von Melperon (2%) gegen Tiaprid (22%) in der vorliegenden Studie.

Von den Fachgesellschaften überhaupt nicht empfohlen ist *Prothipendyl*. Prothipendyl ist in seiner Daueranwendung in dieser Querschnittsstudie mit herausragender Häufigkeit (etwa 54% aller symptomatischen Patienten) als Regelarznei empfohlen worden. Klinische Studien zu Prothipendyl sind rar. Daher überrascht sowohl die Anwendung an sich als auch die Häufigkeit. Allerdings wurde Prothipendyl bereits in den 60er-Jahren eine positive Wirkung auf Verhaltensauffälligkeiten von Demenzkranken bescheinigt [12]. Zudem werden auch bei hohen Dosen praktisch keine extrapyridalen Effekte beobachtet [11]. Selbst bei Dosen von über 800 mg/Tag p. o. über einen längeren Anwendungszeitraum traten extrapyridale Störungen nur sehr selten auf [5]. Entsprechend der Fachinfor-

mation hat Prothipendyl eine Halbwertszeit von zwei bis drei Stunden und hat deshalb ein geringes Risiko der Akkumulation. Außerdem ist das Mortalitätsrisiko gering im Vergleich zu anderen Neuroleptika, die bei Demenzkranken eingesetzt werden, wie eine Studie aus dem Jahr 2016 zeigt [19]. Das Risiko, früher zu versterben, ist laut dieser Studie sehr deutlich unter dem des zugelassenen Zuclopenthixol und deutlich unter Risperidon und dem ebenfalls zugelassenen Melperon. Ein ähnlich geringes Risiko haben demnach die auch in dieser Querschnittsstudie häufig verwendeten Wirkstoffe Quetiapin und Tiaprid. Quetiapin wurde hier nicht signifikant häufig im Vergleich zu anderen häufig verwendeten Wirkstoffen ausgewählt. Dies deckt sich mit den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen über die nur geringe Wirkung von Quetiapin bei verhaltensauffälligen Demenzpatienten [7].

Trotz dieser Erkenntnisse kam es bisher nicht zur fachgesellschaftlichen Empfehlung und wissenschaftlichen Untersuchung von Prothipendyl bei verhaltensauffälligen Demenzkranken. In der hier vorliegenden Querschnittsstudie muss die klinische Erfahrung der behandelnden Ärzte in Bezug auf Wirkung und Nebenwirkung allerdings sehr überzeugend sein, wenn Prothipendyl in über der Hälfte der symptomatischen Fälle zum regelhaften Einsatz kommt.

Risiken der Behandlung mit Prothipendyl liegen in der orthostatischen Dysregulation und der QTc-Zeit-Verlängerung. Der orthostatischen Dysregulation kann gut durch geringe Gesamttagesdosen (durchschnittlich 64,5 mg/Tag bei 320 mg Höchstdosis) und häufigere Gaben (1 bis 4 Gaben pro Tag, 2,4-mal im Durchschnitt pro Tag pro symptomatischen Fall) begegnet werden. Eine QTc-Zeit-Verlängerung wird durch regelmäßige EKG-Kontrollen überprüft. Prothipendyl gehört zwar als Phenothiazin zu den potenziell anticholinerg wirksamen trizyklischen Neuroleptika der ersten Generation, ist aber der einzige Vertreter aus der Subgruppe der Azaphenothiazine [20] und wird nicht in den Zusammenhang mit anticholinergen Wirkungen gebracht, wie aus der Fachinformation zu entnehmen ist.

Allerdings ist aus Sicht der Autoren der negative anticholinerge Effekt auf die Kognition bei Demenzkranken weniger klinisch relevant als die Gefahr eines Delirs. Der negative Effekt auf die Kognition wurde wiederholt mit der Wirkung von acetylcholinverstärkenden Wirkstoffen – z. B. Cholinesterasehemmern – in Verbindung gebracht, deren klinische Wirksamkeit auf die Verbesserung der Kognition kontrovers diskutiert und häufig auch als gering eingeschätzt wird [22]. Einzelne Studien zu kognitiven Effekten anticholinergere Medikamente auf ältere Menschen zeigen eher geringe bis mäßige negative Effekte. So wurde in einer Studie über Patienten aus Gedächtnisambulanzen zwischen Patienten mit und ohne anticholinerge Medikamente ein mittlerer Unterschied von 3,2 Punkten im Mini-Mental State Test gefunden [24]. Bei der Quote von 94 % mittel- bis schwergradig erkrankter Demenz-

patienten – wie in der vorliegenden Querschnittsstudie – hat das Behandlungsziel der Kognition keine Priorität mehr. Hingegen ist das Risiko für ein Delir bei älteren Menschen deutlich erhöht, wenn mehrere Anticholinergika kombiniert werden [13].

### Nachhaltigkeit der Behandlung

Trotz der Nichtbefolgung der fachgesellschaftlichen Empfehlungen ist der dauerhafte Behandlungserfolg durchaus beachtlich. Zwar erscheint die Zahl von 91 wiederkehrenden Patienten in den Jahren 2016 und 2017 auf 275 in 2016 behandelten Patienten (33,1 %) auf den ersten Blick nicht gering. Wenn man jedoch die stationären Aufenthalte der gleichen Patienten zusammenführt, die weniger als drei Wochen auseinander liegen, verbleiben nur noch 39 wiederaufgenommene Patienten. In der Weise liegt die Wiederkehrerquote nur noch bei 14,2 % (302 Behandlungsfälle und 42 erneute Behandlungsfälle in 2016 und 2017). Dass eine Fallzusammenführung begründet ist, lässt sich bei Demenzpatienten leicht veranschaulichen. So sind sie in der Regel bei hohem Alter (64 % der symptomatischen Fälle waren über 80 Jahre alt) multimorbide und die Behandlungen werden oft unterbrochen von Krankenhausaufenthalten anderer Fachrichtungen (z. B. Unfallchirurgie, Innere Medizin). Dementsprechend war der Anteil an Unterbrechungsgründen bei Fallzusammenführung symptomatischer Patienten mit 63 % für Behandlungen in somatischen Krankenhäusern am höchsten. Im Abrechnungswesen des neuen Entgeltsystems der Psychiatrie ist eine solche Zusammenführung sogar verpflichtend. Die Autoren der Studie sind außerdem der Ansicht, dass Patienten, die innerhalb von drei Wochen aus ihren Wohnverhältnissen wiederkehrten, noch nicht abschließend behandelt waren; über 50 % dieser Fälle kehrten sogar innerhalb von drei Kalendertagen zurück. Übernachtungserprobungen sind in anderen Gebieten der Psychiatrie üblich, können aber aufgrund des Aufwands (geeigneter Transport, Betreuung, Kostenübernahme des Wohnheims für den Erprobungsversuch etc.) in der Regel nicht durchgeführt werden. Daher ist aus Sicht der Autoren eine Entlassungserprobung zu werten.

Die relativ geringe Wiederkehrerquote wäre natürlich auch durch ein Ausweichen der unzureichend behandelten Patienten auf andere Krankenhäuser erklärbar. Die Symptomatik Unruhe und Aggression bei Demenz kann im Einzugsgebiet des Krankenhauses nur an zwei Standorten stationär behandelt werden. Der zweite Standort verfügt mit 114 psychiatrischen Planbetten über eine deutlich geringere Kapazität als der Standort der vorliegenden Querschnittsstudie mit 428 psychiatrischen Planbetten in 2016 und 2017. Daher erscheint es wenig plausibel, dass die geringe Wiederkehrzahl durch ein Ausweichen auf andere Krankenhäuser verursacht ist. Auch kann bei 1,5 % weniger behandelten Personen mit der Hauptbehandlungsdiagnose De-

menz von 2016 auf 2017 nicht von einem tatsächlichen Rückgang der Patienten gesprochen werden, sondern eher von einer zufälligen Schwankung. Demnach gibt es in der Weise auch keinen Hinweis, dass das Krankenhaus aus der Demenzpatientengruppe gemieden worden ist, insbesondere dann nicht aufgrund unzureichender Behandlung.

Abschließend wurde die Häufigkeit der acht hier am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe bei Entlassung mit ihrer Häufigkeit der Wiederaufnahme verglichen. So kehrten Patienten, denen bei Entlassung Risperidon empfohlen wurde, signifikant häufiger wieder als Patienten, denen einer der anderen sieben Wirkstoffe empfohlen worden war. Es wurden bei 302 Fällen 42 Wiederaufnahmefälle gezählt. 29% der Behandlungsfälle mit Risperidon kehrten zurück, bei einer durchschnittlichen Wiederkehrquote von 14,2%. Die symptomatischen Fälle, die Risperidon erhielten, unterschieden sich nicht signifikant vom Durchschnitt der symptomatischen Fälle im Bezug auf das Vorhandensein von psychotischen Symptomen und der Schwere der Demenz. Aufgrund dessen erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass die erhöhte Wiederkehrquote durch die Schwere bzw. die Symptomatik der betroffenen Fälle verursacht ist.

Somit gibt es in dieser Studie erste Hinweise, dass Risperidon in der Langzeitanwendung bei verhaltensauffälligen Demenzpatienten weniger geeignet sein könnte als andere Wirkstoffe, die hier verwendet wurden. Diese Erkenntnis ist unter dem Vorbehalt der Polypharmazie und möglicher Wechselwirkungen einzuordnen. Ein besonderer Rückgang von Häufigkeiten konnte nicht beobachtet werden.

### Indikationsspezifische Betrachtung der Wirkstoffanwendung

In der Einzelbetrachtung lässt sich kein wegweisender Unterschied in der Anwendungshäufigkeit zwischen der Gesamtgruppe und den Untergruppen „unruhig“, „aggressiv“ und „unruhig-aggressiv-gemischt“ finden. Zwar zeigt sich bei Prothipendyl ein deutlicher Unterschied von 17 Prozentpunkten zwischen der Anwendung bei aggressiver und gemischter Symptomatik, aber trotzdem wird Prothipendyl deutlich häufiger zur Aggressionsbehandlung eingesetzt als andere Wirkstoffe.

Die Symptome „Wahn“, „Halluzinationen“ und „Weglaufen“ spielen bei der Zahl der Behandlungsfälle (zwischen 5 und 15%) und in der Statistik der Wiederkehrer nur eine untergeordnete Rolle. Auffällig ist bei Patienten mit wahnhafter Symptomatik die Verordnungshäufigkeit von Quetiapin (43%), während das in anderen Symptomkonstellationen bevorzugte Prothipendyl hier nur bei 40% eingesetzt wurde. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in der stärkeren antipsychotischen Potenz von Quetiapin, bei ähnlichem Nebenwirkungsspektrum wie Prothipendyl. Letzteres in diesem Zusammenhang eher als Komedikation benutzt.

### Nutzen-Risiko-Abwägung

#### Die Risikobetrachtung

Das Risiko [25], aufgrund einer sedierenden bzw. einer Orthostase-auslösenden Medikation folgenreich zu stürzen, ist auch in dieser Studie dokumentiert. So kam es bei sechs von 302 Fällen zu Stürzen mit folgender stationärer Behandlungsbedürftigkeit. Bei fünf Patienten wurde ein Neuroleptikum verabreicht, bei einem ein Benzodiazepin.

Die Inzidenz von Todesfällen bei symptomatischen Demenzpatienten unter neuroleptischer Behandlung war mit einem Toten sehr gering und bei einem Alter von 94 Jahren auch nicht zwangsläufig mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung von einem Neuroleptikum (hier Risperidon) in Verbindung zu bringen.

Wenn ältere Menschen mit einem atypischen Neuroleptikum behandelt werden, liegt ihr Risiko, an einem zerebrovaskulären Ereignis zu erkranken, einem systematischen Studienreview [18] zufolge bei 2 bis 4%, was einem etwa dreifach erhöhten Risiko entspricht. Ein Unterschied zu typischen Neuroleptika konnte bisher nicht festgestellt werden [9]. In der vorliegenden Studie ergab sich lediglich ein Verdacht während der hiesigen Behandlung in 2016. Die durchschnittliche Verweildauer von Patienten der vorliegenden Studie lag bei 2,5 Wochen. Die Beobachtungszeit bei Studien zum zerebrovaskulären Risiko betrug regelhaft sechs Monate. Es gibt daher aus der vorliegenden Studie keine Ergebnisse die besondere Besorgnis erregen, aber auch keine, die eine Entwarnung rechtfertigen.

Unerwünschte kardiale Arzneimittelwirkungen mit Todesfolge sind bei Neuroleptika bekannt. So weisen Patienten, die Antipsychotika einnehmen, eine höhere Rate von plötzlichem Herztod auf [16]. In den Fachinformationen von Neuroleptika werden als Risiken Vorhofflimmern, AV-Block, Erregungsleitungsstörungen, QT-Verlängerung und Bradykardien genannt [6]. Vorhofflimmern, AV-Block, Erregungsleitungsstörungen und Bradykardien konnten in der hiesigen Studie nicht als neu aufgetretenes Phänomen unter hier verabreichter Neuroleptie beobachtet werden. Jedoch kann ein negativer Einfluss nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei 7 von 302 Fällen kam es unter einer neuroleptischen Medikation zu einem kardialen Ereignis mit akuter Behandlungsbedürftigkeit. Es ergab sich einmal ein hochgradiger Verdacht eines kardiogen-pektanginösen Ereignisses. Bezieht man alle kardialen und zerebrovaskulären Ereignisse (inklusive des einen Verstorbenen), bei denen hier eine neuroleptische Behandlung stattgefunden hat, mit ein, wären knapp 3% der 302 symptomatischen Fälle betroffen. Alles in allem bleibt ein relevantes relatives Risiko für kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse.

Ob all diese Fälle einer möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkung von Neuroleptika zuzuordnen sind, bleibt offen. Das Mortalitätsrisiko einzelner Neuroleptika ist unterschiedlich. In einer großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie

[19] wurde das Mortalitätsrisiko verschiedener Neuroleptika in Bezug auf Risperidon eingeschätzt. Haloperidol, Levomepromazin, Zuclopendixol und Melperon besitzen ein höheres Mortalitätsrisiko als Risperidon; Quetiapin, Prothipendyl, Olanzapin, Tiaprid, Clozapin, Perazin und Flupentixol ein niedrigeres.

### Nutzenbetrachtung

Es mutet riskant an, die beschriebenen Risiken in Kauf zu nehmen und symptomatische Demenzpatienten in 83 % der Fälle diesem Risiko auszusetzen. Allerdings steht dem deutlichen Risiko ein hoher Handlungszwang gegenüber. Den Autoren sind zwar keine Studien zum Risiko unbehandelter verhaltensauffälliger Demenzpatienten bekannt, allerdings wird sich der praktizierende Arzt individuell erklären müssen, wenn es beispielsweise bei einem agitierten Patienten zu einem Sturzereignis oder bei einem aggressivem Patienten zu einer Körperverletzung kommt oder ein Patient aufgrund seiner Symptomatik nicht mehr ausreichend gepflegt werden kann und es zu sekundären Risiken wie Infektionen oder dem Ziehen von „geblockten“ Blasenkathetern und all den Folgekomplikationen kommt.

Der hohe Anteil von „Intensivbehandlungsfällen“ macht sehr deutlich, dass das Risiko, die symptomatischen Patienten nicht zu behandeln, größer ist als die Risiken der Behandlung mit Neuroleptika. Mit anderen Worten: Die Demenz ist eine palliative Erkrankung!

Daher kann als Ergebnis der vorliegenden Studie – bei schwer verhaltensauffälligen Demenzpatienten – bei entsprechend dargestelltem Outcome nicht dazu geraten werden, die zugelassenen Wirkstoffe Zuclopendixol und Melperon sowie das fachgesellschaftlich empfohlene Risperidon zu verwenden, sondern auf Prothipendyl, Quetiapin und Tiaprid zurückzugreifen. Unter diesen besitzt Tiaprid ein höheres Risiko für extrapyramidal-motorische Störungen als Prothipendyl und Quetiapin. Für beide letztgenannten Präparate sind den Autoren allerdings noch keine kontrollierten Studien mit Nachweisen für eine Wirksamkeit bei verhaltensauffälliger Demenz bekannt. Aufgrund der hier dargestellten Ergebnisse ist es naheliegend, weitere Untersuchungen zu Prothipendyl und Quetiapin durchzuführen.

### Zusammenfassung

In der vorliegenden Querschnittsstudie bei verhaltensauffälligen Demenz-Patienten war der Einsatz zugelassener Medikamente wie Melperon, Zuclopendixol und Risperidon gering. Melperon wurde nur in Einzelfällen und Zuclopendixol gar nicht eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil und die eher unzufrieden stellende Wirksamkeit dieser drei Medikamente spielen dabei wahrscheinlich die größte Rolle. Für das fachgesellschaftlich empfohlene Risperidon gibt es in dieser Querschnittsstudie erste Hinweise für eine vergleichsweise

geringere Eignung in der Langzeitbehandlung von verhaltensauffälligen Demenzpatienten. Die fachgesellschaftlich zum Teil empfohlenen Medikamente wie Carbamazepin und Aripiprazol scheinen in der klinischen Relevanz der vorliegenden Querschnittsstudie keine Rolle zu spielen, ebenso das in der Wirksamkeit diskutierte Antidementivum Memantin.

Wenn die Gefahr der QTc-Zeit-Verlängerung und der orthostatischen Dysregulation durch geringe Dosierung, häufigere Gaben am Tag sowie regelmäßiger EKG-Kontrollen reduziert wird, scheint aus der klinischen Praxis der vorliegenden Querschnittsstudie Prothipendyl ein geeignetes Medikament zu sein, um Symptome wie Unruhe und Aggression kontrollieren zu können. Insbesondere das vergleichsweise geringe Mortalitätsrisiko, der fehlende anticholinerge Effekt und die geringe Akkumulationsgefahr sollten Anlass genug sein, Prothipendyl als Alternative zur Behandlung von Unruhe und Aggression bei Demenzkranken einzusetzen, prospektiv wissenschaftlich weiter zu untersuchen und zu diskutieren, ebenso aufgrund ähnlicher Wirkungen und vergleichsweise guter Verträglichkeit Quetiapin.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass trotz der Nichtbefolgung der fachgesellschaftlichen Empfehlungen der dauerhafte Behandlungserfolg in der vorliegenden Querschnittsstudie durchaus beachtlich ist. Die Wiederkehrerquote bei Fallzusammenführung liegt nur bei 14,2% innerhalb des Betrachtungs- (2016) und des Folgekalenderjahres (2017). Aus alledem wäre es begrüßenswert, auch die bisherigen fachgesellschaftlichen Handlungsempfehlungen vor dem Hintergrund dieser Querschnittsstudie zu untersuchen und neu zu diskutieren.

Das Tolerieren der Risiken bei der Behandlung von Demenzpatienten ist dem hohen Anteil an schwersymptomatisch auffälligen Patienten geschuldet. Dies erzeugt einen hohen Handlungsdruck. Die Demenz muss daher aus Sicht der Autoren noch mehr als palliative Erkrankung begriffen werden.

### Interessenkonflikterklärung

Alle Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Danksagungen

Danksagung an Christiane Bockelmann, Priv.-Doz. Dr. med. Knut Schnell, Benedikt Rosenau, Dr. rer. nat., Dipl. psych. Elisabeth Vögtle, Dr. rer. nat. Dipl. psych. Lisette Morris

### Literatur

1. Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, et al. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148:361–6.
2. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 2011;40:23–9.
3. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:2458.
4. Devanand DP. Behavioral complications and their treatment in Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997;52(Suppl 2):37–9.

- Fachinformation Dominal TEVA, Stand April 2014.
- Fachinformation Risperidon AbZ Filmtabletten; Stand 10. Oktober 2005.
- Farlow MR, Shamlivan TA. Benefits and harms of atypical antipsychotics for agitation in adults with dementia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:217–31.
- Fox C, Crugel M, Maidment I. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. *PLoS One* 2012;7:e35185.
- Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330:445.
- Gutzmann H, Kühl KP, Kanowski S, Khan-Boluki J. Measuring the efficacy of psychopharmacological treatment of psychomotoric restlessness in dementia: clinical evaluation of tiapride. Randomized controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:6–11.
- Hift, S, Kryspin-Exner K. Prothipendyl-hydrochlorid, ein neues Neurolepticum. *Wien Med Wochenschr* 1958;108:664–8.
- Jessel HJ. Erfahrungen mit Prothipendyl in der Psychiatrie. *Dtsch Med Wochenschr* 1960;85:192–6.
- Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, et al. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1916–22.
- Majic T, Pluta JP, Mell T, Aichberger MC, et al. Pharmakotherapie von neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz. Querschnitterhebung in 18 Berliner Seniorenwohnheimen. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:320–7.
- Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:942–52.
- Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161–7.
- S3-Leitlinien Demenzen, DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde), DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie), 2017.
- Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010;33:273–88.
- Schmedt N, Kollhorst B, Enders D, Jobski K, et al. Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: A population-based cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1390–400.
- Schuler W, Klebe H. 4-Azaphenothiazine und deren 10-Aminoalkyl-Derivate. *Liebigs Ann* 1962;653:172–80.
- Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:757–77.
- Synofzik M, Maetzler W. Wie sollen wir Patienten mit Demenz behandeln? Die ethisch problematische Funktion der Antidementiva. *Ethik Med* 2007;19:270–80.
- Tariot PN, Jakimovich LJ, Erb R, Cox C, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155:54–61.
- Weih M, Scholz S, Reiß K, Alexopoulos P, et al. Verwendung von Medikamenten mit ungünstigen Wirkungen auf die Kognition in einer Gedächtnissprechstunde. *Fortschr Neurol Psychiat* 2009;77:523–7.
- Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952–60.
- Yuan Y, Li LH, Huang YJ, Lei LF. Tiapride is more effective and causes fewer adverse effects than risperidone in the treatment of senile dementia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:3119–22.

## Erratum

### Ergänzung zur Interessenkonflikterklärung

Zum Beitrag „Poststationäre Betreuung durch internetbasierte Intervention bei Depression. Datenerhebung aus dem Versorgungsalltag“ von Christoph Florange und Bettina Barthel (*Psychopharmakotherapie* 2016;26(2):68–77):

Unter „Interessenkonflikterklärung“ hätte für Dr. Bettina Barthel (BB) stehen sollen: „BB ist Mitarbeiterin von Servier Deutschland GmbH“, wie es auch aus der Autorenadresse ersichtlich ist. Wir bitten die Autorin um Entschuldigung für die irrtümliche Angabe des Fehlens von Interessenkonflikten.