

## Alzheimer-Demenz

### Rückfallrisiko nach Absetzen von Risperidon

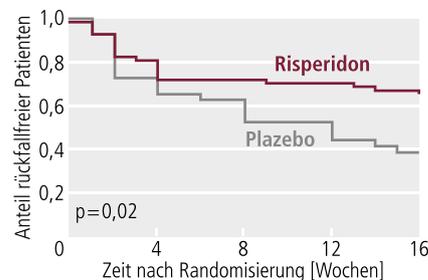
Alzheimer-Patienten mit Psychosen und Agitiertheit, die auf eine 4- bis 8-monatige Risperidon-Behandlung ansprachen, haben nach Absetzen der Medikation ein deutlich erhöhtes Rückfallrisiko. Das ist das Ergebnis einer US-amerikanischen Studie.

Psychosen, Agitiertheit und Aggressivität sind Symptome, die bei Patienten mit Morbus Alzheimer häufig vorkommen. Auf der Betreuerseite führen sie zu einer stärkeren Belastung, auf Seite der Patienten zu einem erhöhten Leidensdruck und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Einweisung in ein Altenheim oder Krankenhaus, zu verminderter Lebensqualität und einer Abnahme der kognitiven Fähigkeiten. Die psychotischen Symptome können mit Antipsychotika behandelt werden. Diese haben allerdings erhebliche Nebenwirkungen, darunter Sedierung, extrapyramidale Symptome, Spätdyskinesien, Gewichtszunahme und metabolisches Syndrom. Eine Dauereinnahme antipsychotisch wirkender Medikamente ist deshalb unerwünscht und die Einnahme von Risperidon ist bei Patienten mit mäßiger bis schwe-

rer Alzheimer-Demenz und anhaltender Aggression nur für eine Kurzzeitbehandlung von sechs Wochen indiziert. Um das Risiko für einen Rückfall der Symptome nach Absetzen einer erfolgreichen, antipsychotisch wirkenden Medikation zu ermitteln, wurde jetzt die multizentrische ADAD (Antipsychotic discontinuation in Alzheimer's disease)-Studie durchgeführt.

Die Patienten waren zwischen 50 und 95 Jahre alt und wohnten entweder zu Hause oder in einer betreuten Wohneinrichtung oder einem Altenheim. Eingeschlossen wurden 180 Patienten, die unter Psychosen (80%) oder Agitiertheit bzw. Aggressivität (81%) litten. Die Patienten erfüllten die Demenzkriterien des DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) und die Kriterien für eine wahrscheinliche Alzheimer-Erkrankung des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association. Ebenso hatten die Patienten auf den Subskalen für Wahnvorstellungen oder Halluzinationen und Agitation/Aggression des Neuropsychiatrischen Inventars (NPI) einen Wert von 4 oder mehr Punkten. Beim MMSE (Mini-Mental State Examination)-Score wiesen sie Werte zwischen 5 und 26 Punkten auf.

Die Patienten wurden 16 Wochen lang offen mit einer täglichen Risperidon-Dosis zwischen 0,25 und 3 mg (mittlere Dosis 0,97 mg) behandelt (Phase A); davon sprachen 112 Patienten auf die antipsychotische Therapie an (siehe



Patienten unter Risiko					
Risperidon	70	54	46	44	41
Placebo	40	29	24	20	13

**Abb. 1.** Rückfall dementer Patienten in aggressive Verhaltensweisen/Agitation in den ersten 16 Wochen doppelblind randomisierter Behandlung mit Risperidon oder Placebo (= Absetzen) nach anfänglich erfolgreicher Risperidon-Therapie [mod. nach Devanand et al.]

**Kasten).** Von diesen wurden 110 randomisiert für die Phase B in folgende drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: 1-mal täglich Risperidon für 32 Wochen (n=32)
- Gruppe 2: 1-mal täglich Risperidon für 16 Wochen, danach Placebo für 16 Wochen (n=38)
- Gruppe 3: Placebo für 32 Wochen (n=40)

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Rückfall der psychotischen Symptome (siehe **Kasten**). In den ersten 16 Wochen der Phase B war die Rückfallrate in der Placebo-Gruppe höher als in den Risperidon-Gruppen, nämlich 60% (24 von 40 Patienten in Gruppe 3) vs. 33% (23 von 70 Patienten der Gruppen 1 und 2; p=0,004; Hazard-Ratio [HR] 1,94; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,09–3,45; p=0,02) (**Abb. 1**). Während der nächsten 16 Wochen war die Rückfallrate in Gruppe 2, die verzögert auf Placebo umgestellt worden war, höher als in Gruppe 1, die weiterhin Risperidon einnahm (48% [13 von 27 Patienten in Gruppe 2] vs. 15% [2 von 13 in Gruppe 1]; p=0,02; HR 4,88; 95%-KI 1,08–21,98; p=0,02).

#### Endpunktdefinitionen

**Ansprechen in Phase A:** Reduktion um  $\geq 30\%$  auf der NPI-Skala (Summe der Subskalen für Agitation/Aggression, Halluzinationen und Wahnvorstellungen) und ein Wert von 1 (extrem verbessert) oder 2 (sehr verbessert) Punkten auf der Clinical Global Impression of Change (CGI-C)-Skala bei allgemeiner Psychose oder Agitation.

**Rückfall in Phase B:** Zunahme um  $\geq 30\%$  auf der NPI-Skala oder eine Zunahme um 5 Punkte bis zum Ende der Phase A und ein Wert von 6 (viel schlechter) oder 7 (extrem schlechter) Punkte auf der CGI-C-Skala.

Die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

#### Fazit

Den Daten der allerdings sehr kleinen Studie ist zu entnehmen, dass bei er-

folgreich mit Risperidon behandelten Patienten mit Alzheimer-Demenz das Rückfallrisiko nach Absetzen der Medikation gegen das Risiko schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei längerfristiger Behandlung abgewogen werden muss.

#### Quelle

Devanand DP, et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1497–507.

Rosemarie Ziegler,  
Albershausen

## Schizophrene Störungen

### Die Leitlinie für die Behandlung schizophrener Episoden wird nur teilweise beachtet

Die Krankenakten von 819 Schizophrenie-Patienten in elf psychiatrischen Kliniken Nordwestdeutschlands wurden retrospektiv analysiert und die Befunde mit der aktuellen Behandlungsleitlinie Schizophrenie verglichen [1]. Der Anteil der Verschreibung neuerer („atypischer“) Antipsychotika stieg bis zur Entlassung von 47,1 % auf 62,5 %. Nur die Hälfte der Patienten (52,3 %) erhielt eine Monotherapie, während 47,7 % gleichzeitig 2 bis 4 Antipsychotika einnahmen. Dosissteigerungen wurden innerhalb der ersten Woche nach der Aufnahme vorgenommen. Die Verschreibung von Clozapin nahm während des Klinikaufenthalts zu, jedoch wurde Clozapin meist mit anderen antipsychotischen Substanzen kombiniert.



Mit einem Autorenkommentar von Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach

Praxisleitlinien wurden entwickelt, um dem behandelnden Arzt eine Orientierungshilfe bei der Diagnose und Therapie zu geben. Sie basieren auf der Evidenzbewertung klinischer Studien und Erfahrungen in Übereinstimmung mit den S3-Standards. Danach werden Analysen randomisierter kontrollierter Studien als höchste Evidenzebene bewertet, gefolgt von nichtrandomisierten kontrollierten Studien und nichtexperimentellen deskriptiven Studien. Fallberichte werden als niedrigste Beweisebene gesehen. Im Hinblick auf die Pharmakotherapie akuter schizophrener Episoden enthalten die Leitlinien [2] folgende Empfehlungen:

- Neuere Antipsychotika sollten den Vorzug vor älteren haben (gleiche Wirksamkeit, aber weniger extrapyramidal-motorische Störungen)
- Antipsychotische Monotherapie sollte die Behandlung der ersten Wahl sein (leichtere Kontrolle, keine Interaktionen)
- Bei geringer Response sollte die Dosis frühestens nach 2 bis 4 Wochen

auf den oberen zugelassenen Dosisbereich gesteigert werden

- Bei geringem Erfolg der Dosissteigerung sollte auf ein anderes neueres Antipsychotikum umgestellt werden
- Tritt auch unter dem 2. Antipsychotikum nach mehreren Wochen keine Response ein, wird Clozapin empfohlen

Viele Psychiater vertreten die Auffassung, dass die Leitlinie nur teilweise befolgt wird, und vermuten:

- Bei der stationären Behandlung einer Verschlechterung psychotischer Symptome werden viele Patienten von älteren auf neuere Antipsychotika umgesetzt
- Viele Patienten erhalten eine Kombinationsbehandlung
- Verschiedenartige Kombinationen neuerer und älterer Antipsychotika werden eingesetzt
- Umstellungen werden häufiger und nach kürzerer Zeit vorgenommen als empfohlen

Diese Hypothesen sollten in der vorliegenden Studie überprüft werden. Da-

zu wurden die Krankenberichte von 819 Schizophrenie-Patienten ausgewertet, die in nordwestdeutschen Kliniken stationär wegen einer psychotischen Exazerbation in Behandlung waren. Bei den Kliniken handelte es sich um drei Universitätskliniken (Münster, Hannover [2 Kliniken]), zwei psychiatrische Abteilungen von Kliniken in kommunaler Trägerschaft (Herford, Lübbecke) und sechs psychiatrische Fachkrankenhäuser (Bethel, Langenhagen, Lengerich, Münster, Telgte und Sehnde).

#### Patienten und Methoden

Ausgewertet wurden pro Klinik die Akten von 75 aufeinander folgenden Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (ICD-10: F20), einer akuten vorübergehenden psychotischen Störung (ICD-10: F23) oder einer schizoaffektiven Störung (ICD-10: F25) und einer Aufenthaltsdauer von wenigstens drei Tagen. Die Klinik für Sozialpsychiatrie der Medizinischen Hochschule Hannover behandelte im vorgesehenen Studienzeitraum nur 69 Patienten, so dass insgesamt 819 Krankenakten evaluiert wurden. Dazu wurden demographische Daten (Alter, Geschlecht) und krankheitsspezifische Daten (Aufenthaltsdauer, Diagnose bei Aufnahme und Entlassung, freiwillige oder unfreiwillige Behandlung) ausgewertet sowie die psychopharmakologischen Daten (Medikamente, Tagesdosen) bei der Aufnahme, an den Tagen 3, 8, 15, 22, 29 und bei der Entlassung erfasst.

#### Ergebnisse

**Patienten.** Bei 75% der Patienten wurde eine Schizophrenie diagnostiziert, bei 20% eine schizoaffektive Störung und bei 5% eine akute vorübergehende psychotische Störung. Die mittlere Behandlungsdauer betrug  $37,1 \pm 32,1$  Ta-