

Retrospektive Analyse der Verschreibungshäufigkeit von Psychopharmaka bei Patienten mit Alzheimer-Demenz

Eugen Davids, Oberhausen, Christine Bunk, Norbert Scherbaum und Tiemo Wessels, Essen

Ziel der Studie: Die vorliegende Untersuchung erfolgte mit der Frage, wie sich der pharmakologische Gesamtbehandlungsplan bei einer zunehmenden Anzahl moderner Psychopharmaka bei der Alzheimer-Demenz entwickelt hat.

Methodik: Anhand eines zeitlichen Vergleichs der Jahre 1998 bis 2005 wurde eine deskriptive Analyse der psychopharmakologischen Entlassmedikation an einer psychiatrischen Universitätsklinik mit Versorgungsauftrag vorgenommen. In die Untersuchung wurden sämtliche Patienten mit der Hauptdiagnose F00.x (Demenz bei Alzheimer-Erkrankung nach ICD-10) eingeschlossen.

Ergebnisse: In die Untersuchung wurden insgesamt 300 Patienten aufgenommen. Bei der Wohnsituation gab es über die Erhebungsdauer eine deutliche Zunahme in der Versorgung in unterschiedlichen Wohnheimkategorien. Die Verordnungshäufigkeit nahm im Laufe der Beobachtungsspanne graduell zu. Signifikante Zunahmen in der Verschreibungshäufigkeit fanden sich bei den Antidementiva ($p < 0,000$) und den atypischen Neuroleptika ($p < 0,000$). Es fand sich ein Trend, konventionelle Neuroleptika seltener zu verordnen, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

Schlussfolgerung: Unsere Untersuchung zeigte eine signifikante Zunahme der Verschreibungshäufigkeit bei den Antidementiva sowie den atypischen Neuroleptika.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Demenz, Psychopharmaka, atypische Neuroleptika

Psychopharmakotherapie
2007;14:253–6.

Die Alzheimer-Demenz ist mit Abstand die häufigste Form einer Demenz und macht rund 70% aller Demenzen aus [12]. In Deutschland leiden etwa eine Million Menschen an einer Alzheimer-Demenz. Demenzerkrankungen treten überwiegend in der zweiten Lebenshälfte auf. Die Alzheimer-Demenz nimmt mit fortschreitendem Alter an Häufigkeit zu. Angesichts der demographischen Entwicklung ist eine erhebliche Zunahme der Krankheitsfälle zu erwarten. Damit werden die Anforderungen an die pflegenden Familien, die Kostenträger und letztlich auch an die gesamte Solidargemeinschaft immer größer.

Das frühzeitige Erkennen und die Einleitung einer in ihrer Wirksamkeit belegten Therapie der Alzheimer-Demenz ist deshalb von besonderer Bedeutung. Nach dem heutigen Kenntnisstand kann die Alltagsbewältigung und Lebensqualität der Alzheimer-Kranken über einen mindestens einjährigen Zeitraum konsolidiert und die Heimeinweisung entsprechend verzögert werden [11]. Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz sind heute in nationalen und internationalen Demenz-Leitlinien hinreichend beschrieben [8, 14]. Für die medikamentöse Therapie der Erkrankung liegt mit den Acetylcholinesterase-Hemmern (AChE-H) eine Generation von Substanzen vor, deren Einsatz von nationalen Bewertungskommissionen empfohlen wird [4, 9, 10].

Neben der Einführung von spezifischen Antidementiva ist auch die Entwicklung der Verschreibung anderer Psychopharmakagruppen von Bedeutung. So werden niederpotente Neuroleptika (z. B. Melperon oder Pipamperon) oder die neueren atypischen Neuroleptika (z. B. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin) zur Behandlung von Unruhezuständen oder Aggressivität bei Alzheimer-Demenz verwendet. Es gibt bisher jedoch kaum Untersuchungen zu der Frage, wie sich das pharmakologische Gesamtverordnungsverhalten bei der Alzheimer-Demenz entwickelt hat. Ist es bei einer zunehmend zur Verfügung stehenden Anzahl von Präparaten gleichzeitig zu einem Anstieg im Gesamtverordnungsverhalten gekommen? Welche Psychopharmakagruppen haben zugenommen, welche abgenommen?

In der vorliegenden Untersuchung soll anhand eines zeitlichen Vergleichs der Jahre 1998 bis 2005 zu diesen Fragen Stellung genommen werden. Die deskriptive Analyse wurde an einer psychiatrischen Universitätsklinik mit Versorgungsauftrag vorgenommen.

Patienten und Methoden

Die vorliegende Untersuchung wurde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Duisburg-

Priv.-Doz. Dr. med. Eugen Davids, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, St. Josef Hospital Oberhausen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen, Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen, E-Mail: e.davids@kk-ob.de

Christine Bunk, Tiemo Wessels, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Duisburg-Essen
Norbert Scherbaum, Klinik für abhängiges Verhalten und Suchtmedizin der Universität Duisburg-Essen

Essen, Rheinische Kliniken Essen, durchgeführt. Erhebungszeiträume waren 1998, 1999, 2002, 2004 und 2005 (jeweils 1. Januar bis 31. Dezember). Für diese Jahre wurde die Medikation sämtlicher aus dem stationären Bereich entlassener Patienten dokumentiert und die Entlassungsmedikation analysiert. Die Dokumentation erfolgte mithilfe der standardisierten psychiatrischen Basisdokumentation und einer Überprüfung der einzelnen Krankenakten. In die Untersuchung wurden sämtliche Patienten mit der Hauptdiagnose F00.x (Demenz bei Alzheimer-Erkrankung nach ICD-10) eingeschlossen. Die Komorbidität wurde ebenfalls anhand der ICD-10-Kriterien erfasst [19].

Zwischen folgenden Medikamentengruppen wurde differenziert: konventionelle Neuroleptika, Clozapin, andere atypische Neuroleptika, Depot-Neuroleptika, tri/tetrazyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), andere Antidepressiva, Benzodiazepine, Lithiumsalze, Antiepileptika (Mood stabilizer), Antidementiva und Antiparkinsonmittel. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von SPSS (Version 13.0.1). Die Ergebnisdarstellung erfolgt überwiegend in der Präsentation prozentualer Veränderungen im Jahresvergleich, die detaillierte statistische Auswertungsform ist im jeweiligen Ergebnisteil dargestellt.

Ergebnisse

Studienpopulation

In die Untersuchung wurden insgesamt 300 Patienten eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter differierte in den verschiedenen Jahren kaum (**Tab. 1**), die mittlere Verweildauer stieg leicht (**Tab. 1**), der Anteil der männlichen Patienten mit Alzheimer-Demenz nahm deutlich zu (**Tab. 1**).

Bei der Beschreibung der Wohnsituation gab es einen deutlichen Abfall in der Kategorie „privat“ sowie eine deutliche Zunahme in der Versorgung in unterschiedlichen Wohnheimkategorien (**Tab. 1**).

Tab. 1. Studienpopulation (stationäre Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer-Demenz)

	1998 (n=54)	1999 (n=58)	2002 (n=55)	2004 (n=70)	2005 (n=63)
Mittleres Alter [Jahre]	79,9	80,9	80,4	79,1	80,6
Mittlere Verweildauer [Tage]	20,1	22,1	25,2	25,3	21,9
Geschlecht [n]					
Frauen	45 (83,3 %)	47 (81,0 %)	38 (69,1 %)	48 (68,6 %)	45 (71,4 %)
Männer	9 (16,7 %)	11 (19,0 %)	17 (30,9 %)	22 (31,4 %)	18 (28,6 %)
Wohnsituation bei Aufnahme [n]					
Keine Angabe	2 (4,0 %)	11 (19,0 %)	4 (7,4 %)	2 (3,0 %)	3 (5,1 %)
Privat allein	24 (48,0 %)	25 (43,1 %)	12 (22,2 %)	17 (25,8 %)	15 (25,4 %)
Privat in Familie, Partnerschaft	11 (22,0 %)	9 (15,5 %)	11 (20,4 %)	15 (22,7 %)	10 (16,9 %)
Andere Gemeinschaft	1 (2,0 %)				3 (5,1 %)
Psychiatrisches/gerontopsychiatrisches Wohnheim	12 (24,0 %)	11 (19,0 %)	4 (7,4 %)	7 (10,6 %)	6 (10,2 %)
Altersheim, anderes Wohnheim		2 (3,4 %)	23 (42,6 %)	23 (34,8 %)	8 (13,6 %)
Unbekannt				2 (3,0 %)	14 (23,7 %)

Anzahl und prozentuale Verteilung der Psychopharmaka bei Entlassung

In **Abbildung 1** ist die mittlere Anzahl von Psychopharmaka bei Patienten mit Alzheimer-Demenz bei Entlassung dargestellt. Die Verordnungshäufigkeit nahm im Laufe der Beobachtungsspanne graduell zu (statistische Berechnung s. Abbildungslegende). **Abbildung 2** zeigt die prozentuale Verteilung der Psychopharmaka innerhalb der Diagnose-Gruppe Alzheimer-Demenz. Signifikante Zunahmen in der Verschreibungshäufigkeit fanden sich bei den Antidementiva ($p < 0,000$) und den atypischen Neuroleptika ($p < 0,000$). Es fand sich ein Trend, konventionelle

Neuroleptika seltener zu verordnen, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

Psychiatrische Komorbidität

Die Anzahl zusätzlicher Diagnosen und damit die Komplexität der stationär psychiatrischen Behandlung ist in **Tabelle 2** dargestellt. In der Tendenz zeigte sich bei etwa gleicher Altersverteilung (s. **Tab. 1**) eine Abnahme an psychiatrischen Komorbiditäten in der Beobachtungsspanne. Häufige Komorbiditäten über die Beobachtungsspanne hinweg waren depressive Störungen (etwa bei 25 % über die einzelnen Jahre) sowie organische psychische Störungen; der An-

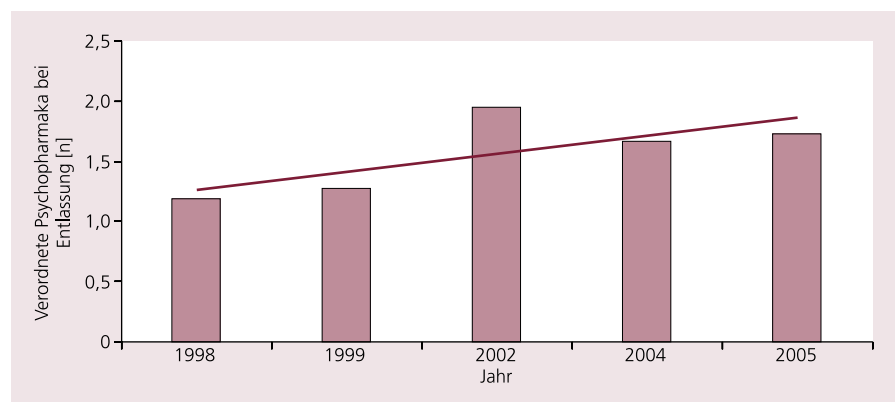


Abb. 1. Mittlere Anzahl von Psychopharmaka bei Entlassung (stationäre Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer-Demenz).

Wegen fehlender Varianzhomogenität (Levene-Statistik, $p > 0,000$) wird der parameterfreie Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, der einen signifikanten Unterschied zwischen den Jahren (Gruppenvariable) anzeigt ($\chi^2 21,008$, $p = 0,000$). Vergleicht man die Mittelwerte, so ergibt sich eine bedeutsame Zunahme in der Zahl verordneter Medikamente für das Jahr 2002 gegenüber den Vorjahren, die diskrete Zunahme verordneter Medikamente setzt sich 2005 fort.

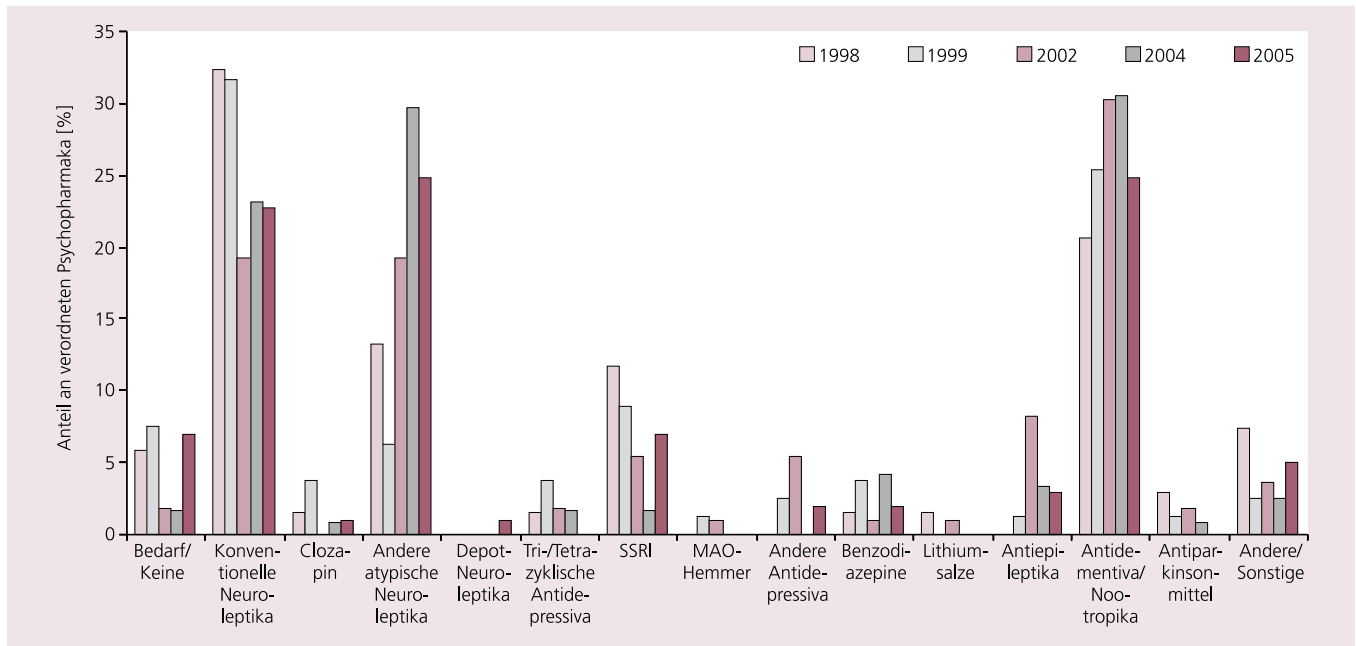


Abb. 2. Prozentuale Verteilung der Psychopharmaka bei Entlassung

teil an komorbiden Suchterkrankungen oder psychotischen Grunderkrankungen war durchgehend sehr gering.

Diskussion

Die vorliegende Studie stellt eine Analyse der Verordnungsstrategien psychopharmakologischer Therapie bei an einer Alzheimer-Demenz erkrankten stationären Patienten in den Jahren 1998, 1999, 2002, 2004 und 2005 in einer psychiatrischen Universitätsklinik mit Versorgungsauftrag dar. In den Beobachtungszeiträumen kam es zu einer signifikanten Zunahme der Verschreibungshäufigkeit bei den Antidementiva sowie den atypischen Neuroleptika. Hinsichtlich der Versorgungssituation entstand über die untersuchten Jahre hinweg eine deutliche Zunahme der Versorgung in unterschiedlichen Wohnheimenrichtungen.

Unsere Ergebnisse spiegeln die zunehmende Verordnung atypischer Neuroleptika im Rahmen demenzbedingter Verhaltensstörungen wie beeinträchtigende psychotische Symptome oder chronische Aggressivität wider [7, 9, 10, 13]. Nach Expertenübereinkunft stellen die bislang überwiegend in dieser Indikation verordneten klassischen Neuroleptika sowie Benzodiazepine keine akzeptable Alternative dar, da diese anticholinerge Nebenwirkungen sowie extrapyramidal-motorische Symptome verursachen können und aufgrund der Sedierung mit erhöhter Sturzgefahr einhergehen [17]. In einige Studien wurde, bei allerdings kurzem Beobachtungsintervall, eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die Reduzierung von psychotischen Symptomen, Aggression und Agitation für Risperidon und Olanzapin nachgewiesen [5, 6, 16]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine aktuelle Cochrane-

Analyse bezüglich der Wirksamkeit auf die genannten Symptome, allerdings wird auf die erhöhte Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse unter Olanzapin und Risperidon und extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen als Limitation hingewiesen [2]. Auf die erhöhte Rate zerebrovaskulärer Ereignisse unter Risperidon und Olanzapin hatte eine Metaanalyse [15] aufmerksam gemacht und eine Diskussion über die Sicherheit atypischer Neuroleptika ausgelöst. Hier war über eine erhöhte Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse bei der Verordnung von Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon im Vergleich zu Placebo berichtet worden. Für konventionelle Neuroleptika wurde hingegen in aktuellen Untersuchungen eines Sterberegisters mit Daten von mehr als 22.000 Patienten ebenso eine Erhöhung der Morbidität und Mortalität im Vergleich zu den Atypika besonders bei hoher Dosierung in den ersten 40 Tagen nachgewiesen [18].

Weniger kritisch diskutiert wird die Verordnung von Acetylcholinesteraseinhibitoren. Aktuelle Metaanalysen [3, 4] kommen zu dem Schluss, dass eine Wirksamkeit auf kognitive Funktionen bei leicht- und mittelschwerer Alzheimer-Demenz besteht. Vergleichbar wird die Wirksamkeit von Memantin bewertet [1], die Empfehlung besteht hier zur

Tab. 2. Komorbide psychiatrische Erkrankungen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz

	1998		1999		2002		2004		2005	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
Keine Komorbidität	24	44,4	27	46,6	32	58,2	55	78,6	41	65,1
1 Diagnose	17	31,5	24	41,4	14	25,5	14	20,0	20	31,7
2 Diagnosen	13	24,1	4	6,9	4	7,3	1	1,4	2	3,2
3 Diagnosen			2	3,4	5	9,1				
5 Diagnosen			1	1,7						
Gesamt	54	100,0	58	100,0	55	100,0	70	100,0	63	100,0

Verordnung bei der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Ginkgo-biloba-Extrakt oder Piracetam werden als Alternative bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz bei Unverträglichkeit von Acetylcholinesteraseinhibitoren empfohlen. Diese Empfehlungen finden sich auch in den nationalen Bewertungen [9, 10].

Die im Vergleich zu ambulanten Kollektiven eher niedrige Verordnungsrate von Antidementiva in unserer Studienpopulation von etwa 30 bzw. 25 % in den Jahren 2004 und 2005 ist durch den Einschluss von stationären, überwiegend schwerer betroffenen Patienten begründet.

Eine weitere Einschränkung im Studiendesign stellt die monozentrische Erhebung dar. Die Untergruppen der Antidementiva sind nicht dargestellt, wodurch die Aussagekraft eingeschränkt ist. Auch Dosisingaben wurden nicht verzeichnet. Weiterhin sind die untersuchten Arzneimittel teilweise erst im Verlauf der Untersuchung eingeführt worden, so dass Anstiege möglicherweise durch die Marktverfügbarkeit erklärt werden können (z. B. Galantamin-Einführung 2001, Memantin mit Zulassung für die Alzheimer-Demenz mit der Einführung 2002). Die Daten wurden retrospektiv erhoben. Für zukünftige Untersuchungen wäre eine größere Fallzahl durch eine prospektive multizentrische Erhebung mit differenzierterer Erfassung der angewandten Präparate und Einschluss ambulanter Patienten wünschenswert. Hinsichtlich der Versorgungssituation konnte eine deutliche Zunahme der Behandlung in unterschiedlichen Wohnheimenrichtungen nachgewiesen werden. Da gleichfalls eine Abnahme der psychiatrischen Komorbidität nachgewiesen werden konnte, der Altersdurchschnitt der behandelten Patienten jedoch konstant blieb, ist möglicherweise in der somatischen Komorbidität die Ursache der Zunahme der Bedürftigkeit der Pflegeintensität zu sehen.

Zusammenfassend zeigte die Analyse der Verordnungsstrategien psychophar-

makologischer Medikation bei an einer Alzheimer-Demenz erkrankten stationären Patienten in den Jahren eine signifikante Zunahme der Verschreibungshäufigkeit bei den Antidementiva sowie den atypischen Neuroleptika. Im Sinne der Weiterentwicklung von Therapiestrategien wären prospektive, multizentrische Studien mit Einbeziehung ambulanter und tagesklinischer Patienten wünschenswert.

Retrospective analysis of psychotropic drug prescription in patients with Alzheimer's disease

Introduction: Alzheimer's disease (AD) ist the most common cause of dementia. Worldwide about 25 million people suffer from AD. The aim of this study was to evaluate, whether psychopharmacological strategies in AD have changed with the introduction of modern psychopharmacological medication.

Methods: A survey of psychopharmacological treatment of all in-patients with a diagnosis of AD in the years 1998 to 2005 was carried out in a German University hospital.

Results: A total of 300 patients with AD was included. We revealed a significant increase in the prescription of atypical antipsychotics and specific anti-dementia medication. There was a tendency to prescribe typical antipsychotics less frequently.

Conclusion: Psychopharmacological treatment of AD has undergone changes. The usage of modern medication like atypical antipsychotics and specific anti-dementia medication is implemented increasingly.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, psychopharmacology

Literatur

1. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003154.
2. 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;CD003476.
3. Bianchetti A, Ranieri P, Margiotta A, Trabucchi M. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res* 2006;18:158–62.
4. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005593.
5. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:134–43.
6. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, et al. Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:1153–7.

7. Davids E, Bunk C, Specka M, Gastpar M. Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital in Germany. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1109–16.
8. Desai AK, Grossberg GT. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 2005;64:S34–9.
9. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP) und dem Bundesverband Deutscher Nervenärzte (BVDN). *Behandlungsleitlinie Demenz*. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 2000.
10. Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP). *Empfehlungen zur Therapie dementieller Erkrankungen*, 2004.
11. Feldman HH, Gauthier S, Chertkow H, Conn DK, et al. Progress in clinical neurosciences: Canadian guidelines for the development of antidementia therapies: a conceptual summary. *Can J Neurol Sci* 2006;33:6–26.
12. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112–7.
13. Grohmann R, Engel RR, Geissler KH, Rütger E. Psychotropic drug use in psychiatric inpatients: recent trends and changes over time-data from the AMSP study. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1):S27–38.
14. Grossberg GT. The ABC of Alzheimer's disease: behavioral symptoms and their treatment. *Int Psychogeriatr* 2002;14(Suppl 1):27–49.
15. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934–43.
16. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The HGEU Study Group. Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968–76.
17. Tariot PN, Profenno LA, Ismail MS. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 11):11–5.
18. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335–41.
19. Weltgesundheitsorganisation. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10, Kapitel V (F)*. Göttingen: Verlag Hans Huber, 1991.