

Antipsychotika insgesamt ohne Effekt

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Haloperidol und Ziprasidon haben bei beatmeten Intensivpatienten mit hypo- und hyperaktivem Delir keine Effekte auf die Dauer von Delir und Krankenhausaufenthalt. Das ist das Ergebnis einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie. Möglicherweise spielen bei der Mehrzahl dieser Patienten zentralnervöse Dysbalancen außerhalb des Dopamin-Stoffwechsels eine zentrale Rolle bei der Delir-Symptomatik.

Bis zu 75 % der mechanisch beatmeten Intensivpatienten entwickelt ein Delir, verbunden mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Vor allem bei den hyperaktiven Formen kommen das klassische Antipsychotikum Haloperidol sowie Atypika wie Olanzapin, Quetiapin oder Ziprasidon zum Einsatz. Die wissenschaftliche Evidenz für einen Erfolg der Medikamente in diesem Setting ist allerdings mehr als dürftig, ein Nutzen lässt sich bisher nicht belegen. Um hier klare Empfehlungen geben zu können, initiierte ein multidisziplinäres Expertenteam in den USA eine große, randomisierte und Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie unter der Annahme, dass typische und atypische Antipsychotika im Vergleich zu Placebo Deliriumepisoden verkürzen und die Behandlungsergebnisse verbessern.

Methodik

Einbezogen in die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (Tab. 1) waren Intensivpatienten mit unzureichender Spontanatmung oder Schock und einem hyper- oder hypoaktiven Delir, die entweder i. v. Injektionen mit Haloperidol (maximal 20 mg/Tag) oder Ziprasidon (maximal 40 mg/Tag) oder Placebo erhielten.

In 12-stündigen Intervallen wurde das mögliche Weiterbestehen des deliranten Zustands mithilfe der Confusion Assessment Method für Intensivpatienten überprüft und Medikationsdosis sowie

Injektionsvolumen entsprechend dem Ergebnis verdoppelt oder halbiert. Zusätzlich wurden mögliche Nebenwirkungen protokolliert.

Primärer Endpunkt war die Anzahl der lebend verbrachten Tage innerhalb der 14-tägigen Interventionsphase, an denen keine Anzeichen für ein Delir oder Koma vorlagen.

Ergebnisse

Von den 1183 rekrutierten Patienten entwickelten insgesamt 48 % ein Delir, davon 89 % ein hypoaktives und 11 % ein hyperaktives Delir, und erhielten dann randomisiert Haloperidol, Ziprasidon oder Placebo. Die mediane Medikationsexpositionszeit lag bei vier Tagen (Interquartilsabstand 3 bis 7). Die mediane Anzahl von lebend verbrachten Tagen ohne Delir oder Koma betrug in der Placebo-Gruppe 8,5 (95%-Konfidenzintervall [KI] 5,6–9,9), in der Haloperidol-Gruppe 7,9 (95%-KI 4,4–9,6) und in der Ziprasidon-Gruppe 8,5 (95%-KI 5,9–10,0), entsprechend einem p-Wert von 0,26 für den Gesamteffekt über alle drei Behandlungsgruppen. Der Einsatz von Haloperidol oder Ziprasidon zeigte im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf den primären Endpunkt *Delir oder Koma*, die Odds-Ratios betragen 0,88 (95%-KI 0,64–1,21) und 1,04 (95%-KI 0,73–1,48). Bei den sekundären Endpunkten wie 30- und 90-Tage-Überleben, Zeit ohne mechanische Beatmung und Zeit bis zum Verlassen der

Tab. 1. Studiendesign [Girad TD et al. 2018]

Erkrankung	Hyper- oder hypoaktives Delir
Studienziel	Wirksamkeit von Antipsychotika bei beatmeten Intensivpatienten
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind
Patienten	1183
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Haloperidol (maximal 20 mg/Tag) ■ Ziprasidon (maximal 40 mg/Tag) ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Anzahl der lebend verbrachten Tage innerhalb der 14-tägigen Interventionsphase

Intensivstation und des Krankenhauses ließen sich ebenfalls keine Unterschiede feststellen. Auch bei der Häufigkeit von Nebenwirkungen wie extrapyramidalen Symptomen oder übermäßige Sedierung bestanden keine Differenzen.

Diskussion

Ziprasidon oder Haloperidol haben bei Intensivpatienten mit künstlicher Beatmung oder im Schock weder einen über Placebo hinausgehenden Effekt auf die Dauer des Delirs noch auf die verbrachte Zeit auf der Intensivstation. Das gilt sowohl für hypoaktive als auch für hyperaktive Zustände. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit vorangegangenen Placebo-kontrollierten Studien und stellen die seit rund 40 Jahren praktizierte Antipsychotika-Medikation von deliranten, beatmeten Intensivpatienten infrage.

Eine Erklärung für die Ergebnisse könnte der Umstand sein, dass der von den Antipsychotika primär modulierte, Dopamin-abhängige Signalweg im Rahmen der delirfördernden Dysfunktionen des Gehirns bei den Intensivpatienten insgesamt keine große Rolle spielt, oder dass bei diesen Patienten zumindest eine sehr heterogene Pathogenese im Spiel ist.

So kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass bestimmte Patienten-Subgruppen nicht doch von einer antipsycho-

tischen Medikation profitieren. Dazu gehören nicht intubierte Patienten mit hyperaktivem, mit Wahnvorstellungen oder Halluzinationen einhergehendem Delir oder Patienten im Alkoholzug.

Auch höhere Haloperidol-Dosen von mehr als 20 mg täglich können im Einzelfall noch hilfreich sein.

Quelle

Girard TD, et al. Haloperidol and ziprasidon for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* published online October 22, 2018; doi 10.1056/NEJMoa1808217.

Schizophreniebehandlung mit Aripiprazol-Depot

Nichtinterventionelle Studie bestätigt Benefit unter Routinebedingungen

Michael Koczorek, Bremen

Die Ergebnisse einer nichtinterventionellen Studie zeigen, dass selbst Schizophrenie-Patienten, die stabil auf orales Aripiprazol eingestellt sind, von der Umstellung auf die Therapie mit Aripiprazol-Depot profitieren können. Das gilt insbesondere für jüngere Patienten mit weniger psychotischen Episoden und kürzerer Krankheitsdauer, wie bei einem von Otsuka und Lundbeck veranstalteten Symposium im Rahmen des DGPPN-Kongresses 2018 ausgeführt wurde.

Die Erhaltungstherapie beziehungsweise Rezidivprophylaxe spielt in der Behandlung der Schizophrenie eine zentrale Rolle. Dabei sind antipsychotische Depot-Präparate eine wertvolle Therapieoption – nicht zuletzt, weil sie die Therapieadhärenz der Patienten transparent machen. Die frühe Behandlung mit Depot-Antipsychotika kann die Erkrankung in der initialen Therapie, aber auch im Verlauf positiv beeinflussen. So zeigten Taipale et al., dass bei nahezu allen untersuchten Depot-Präparaten, wohl als Folge der kontinuierlichen Anwendung, das Mortalitätsrisiko deutlich verringert war [5]. Auch in prospektiven Kohortenstudien, die den klinischen Alltag besser abbilden als randomisierte kontrollierte Studien (RCT), zeigten sich Vorteile für die Depots mit geringeren Raten an Rezidiven, Hospitalisierungen und Therapieabbrüchen [1].

Verbesserung von Symptomatik, Funktion und Lebensqualität nach Umstellung auf Depot

Für das Depot-Antipsychotikum Aripiprazol (Abilify Maintena®) hatten die Studie QUALIFY [3] und deren Exten-

sion [2] im Vergleich zur Therapie mit Paliperidonpalmitat (beide 1-mal monatlich verabreicht) bessere Ergebnisse in Bezug auf Lebensqualität, Funktionalität und klinische Symptome insbesondere bei Patienten unter 35 Jahren gezeigt.

Schöttle et al. bestätigten nun in einer multizentrischen, prospektiven, nicht-interventionellen Studie die guten Behandlungsergebnisse mit Aripiprazol-Depot unter Real-Life-Bedingungen und demonstrierten, dass auch stabil auf orales Aripiprazol eingestellte Patienten von der Umstellung auf Aripiprazol-Depot 1-mal monatlich (Aripiprazol once monthly, AOM) profitieren können [4]. Eingeschlossen wurden 242 Patienten, die mit einem BPRS(Brief psychiatric rating scale)-Score von 54,1 und einem CGI(Clinical global impression)-Score von 4,8 noch symptomatisch und deutlich krank waren. Die Patienten waren im Durchschnitt über 9,7 Monate mit Aripiprazol oral vorbehandelt (Dosis 10 bis 20 mg) und wurden auf AOM 400 mg (80 % der Patienten) beziehungsweise 300 mg oder weniger (20 %) umgestellt. Häufigste Begleiterkrankungen waren

Hypertonie, Depression, Diabetes mellitus und Übergewicht; häufigste Zusatzmedikation war Quetiapin. Die Adhärenz war über den Verlauf von sechs Monaten bei 84 % vollständig (204 von 242 Patienten).

Obwohl die Patienten bereits seit fast zehn Monaten mit Aripiprazol oral vorbehandelt waren, zeigten sich unter dem Depot weitere Verbesserungen: Die zuvor deutlichen bis schweren Symptome reduzierten sich bereits bis Woche 12 signifikant, bis Woche 24 sank der BPRS-Score von 54,1 auf 40,3 Punkte ($p < 0,0001$). Der Anteil der schwer erkrankten Patienten (CGI-S-Score 5 oder schlechter) verminderte sich von rund 60 % auf rund 30 %. Eine sehr gute bis gute Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (CGI-I 1 oder 2) zeigte sich bei mehr als 55 % und eine minimale Verbesserung bei 20 % der Patienten; nur bei einem Viertel der Patienten war keine Veränderung oder eine Verschlechterung zu verzeichnen. Die Funktionsfähigkeit (Global assessment of functioning, GAL) und die Lebensqualität (WHO-5-Wohlbefindens-Index) verbesserten sich ebenfalls signifikant.

Jüngere Patienten profitierten stärker

Wie in der QUALIFY-Studie war ein Alterseffekt zu beobachten. Bei jüngeren Patienten (≤ 35 Jahre versus > 35 Jahre), Patienten mit weniger Episoden (≤ 5 versus > 5) und Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer (≤ 5 versus > 5 Jahre) fiel die Verbesserung der Symptome, der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität stärker aus. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse traten bei 40 % der Patienten auf, extrapyramidale Symptome oder Gewichtsstörun-