



Stellungnahme der DGGPP e.V.

Antipsychotika bei Demenz

Nachdem sich in den Diskursen über Demenz das Augenmerk lange Zeit nur auf die kognitiv-mnestischen Beeinträchtigungen gerichtet hatte, findet in den letzten Jahren das herausfordernde Verhalten bei Demenz (nichtkognitive Störungen, Verhaltensstörungen/-auffälligkeiten, BPSD – behavioral and psychological symptoms in dementia) zunehmend Beachtung, denn dieses herausfordernde Verhalten bzw. psychopathologische Symptome wie Wahn, Halluzinationen, Depressivität, Angst, Unruhe, Apathie oder aggressives Verhalten kommen sehr häufig vor und stellen für die Bezugs- und Pflegepersonen oft eine weitaus größere Belastung dar als die kognitiven Einbußen.

Es herrscht Einigkeit, dass im Umgang mit diesen Problemen im ersten Schritt nach möglichen Ursachen des auffälligen Verhaltens gesucht werden muss, um diese zu beseitigen. Dabei spielen nicht nur somatische Einflüsse (z. B. Schmerzen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen) eine Rolle, vielmehr können auch psychosoziale Faktoren (z. B. Überforderung in der Kommunikation) zu herausforderndem Verhalten führen.

Im zweiten Schritt ist deshalb die Anwendung der breiten Palette nichtmedikamentöser Interventionen von zentraler Bedeutung, z. B. Milieugestaltung, Validation, Erinnerungspflege, basale Stimulation u. a. (Übersicht bei Livingston et al. 2005, BMG: Rahmenempfehlungen zum Umgang mit herausforderndem Verhalten bei Menschen mit Demenz in der stationären Altenhilfe).

Der Einsatz solcher nichtmedikamentöser Verfahren erfordert Zeit und qualifiziertes Personal, dazu die aktuelle Stellungnahme der DGGPP: **Gerontopsychiatrischen Kliniken fehlt das Personal.**

Leider lässt sich mit den bisher beschriebenen Interventionen das herausfordernde Verhalten oft nicht in ausreichendem Maße günstig beeinflussen, so dass häufig auch eine psychopharmakologische Behandlung durchgeführt werden muss.

Alle psychopharmakologischen Interventionen zeigen nur bescheidene bis mäßige Wirksamkeit (Jeste et al. 2008, Sink et al. 2005). In der Praxis spielen Antipsychotika (Neuroleptika) seit langem eine wichtige Rolle.

Die Antipsychotika der zweiten Generation (2GAP), auch als atypische Neuroleptika bezeichnet, haben dabei nicht zuletzt aufgrund der besseren Verträglichkeit, v. a. im Hinblick auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, zunehmend Verbreitung gefunden.

Deshalb war es umso irritierender, dass das unterstellte geringere Risiko gravierender Nebenwirkungen der 2GAP seit 2003 durch Berichte über eine erhöhte Rate zerebrovaskulärer Ereignisse in Frage gestellt wurde, die in Deutschland im März 2004 zu entsprechenden Rote-Hand-Briefen der Hersteller von Risperdal® und Zyprexa® führten.

Über das zerebrovaskuläre Risiko hinaus fand sich in kontrollierten randomisierten Studien bei Demenzkranken jedoch auch eine auf das 1,6 – 1,7-fache erhöhte Mortalität unter den 2GAP Olanzapin, Aripiprazol, Risperidon und Quetiapin. Da es sich um Substanzen aus unterschiedlichen chemischen Gruppen handelt, ging die FDA von einem Gruppeneffekt aus und warnte im April 2005 vor dem Einsatz aller in den USA verfügbaren 2GAP bei Demenz, verbunden mit dem Hinweis, dass keine der Substanzen hierfür über eine Zulassung verfügt

In der Folgezeit zeigte sich jedoch in verschiedenen Kohortenstudien, dass auch ältere Neuroleptika, Antipsychotika der ersten Generation (1GAP) offenbar mit einem vergleichbaren Risiko behaftet sind. Folgerichtig sprach die FDA im Juni 2008 eine Warnung vor dem Einsatz aller Antipsychotika zur Behandlung von herausforderndem Verhalten bei Demenz aus europäische Zulassungsbehörde EMEA folgte im November 2008 mit einer Warnung gleichen Inhalts. Beide Behörden weisen darauf hin, dass sich zwar in den von ihnen ausgewerteten Studien Hinweise darauf finden, dass die Risiken von 1GAP sogar noch größer sein könnten als die von 2GAP; da es sich jedoch um Kohortenstudien mit den bekannten methodischen Schwächen handelt, reicht nach Einschätzung von FDA und EMEA die Evidenz nicht aus, um diese Feststellung sicher zu treffen.

FDA und EMEA stützen sich im Wesentlichen auf die 2007 erschienenen Publikationen von Gill et al. (2007) und Schneeweiss et al. (2007); die Arbeiten von Rochon et al., Setoguchi et al. und Douglas & Smeeth wurden im Sommer 2008 veröffentlicht und konnten von der FDA nicht mehr berücksichtigt werden, bedauerlicherweise hat aber auch die EMEA sie nicht in die Bewertung einbezogen. Hinsichtlich der Mortalität bestätigen Rochon et al. (2008) das erhöhte Risiko von AP1G im Vergleich zu AP2G (bei allerdings großen Überschneidungen mit der Stichprobe von Gill et al. 2007 – es handelt sich um dieselbe Arbeitsgruppe), während Douglas und Smeeth ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko unter 2GAP im Vergleich zu 1GAP fanden.

Bei der Lektüre der ausführlichen Begründung der EMEA fällt auf, dass eine finnische Studie im Literaturverzeichnis aufgeführt ist, auf die im Text überhaupt nicht eingegangen wird. Irritierend ist auch, dass die im Literaturverzeichnis aufgeführten australischen Studien (Hollis et al. 2006, 2007a, beide im Australian and New Zealand Journal of Psychiatry publiziert) falsch zitiert werden: so wird behauptet, die Arbeit aus 2007b wäre eine weitere Analyse der Stichprobe aus der Studie von 2006. Tatsächlich ist das nicht der Fall, vielmehr gibt es eine weitere Veröffentlichung der Arbeitsgruppe (Hollis et al. 2007b, publiziert im American Journal of Geriatric Psychiatry) – die beiden Arbeiten aus dem Jahr 2007 untersuchen dieselbe Stichprobe aus den Jahren 2003 und 2004, während die Arbeit von 2006 eine frühere und kleinere Stichprobe aus dem Jahr 2001 zum Gegenstand hat. Wenn dies auch für die Bewertung keine Konsequenzen hat, erscheinen solche Unachtsamkeiten dennoch bedenklich.

Für die Anwendung von Antipsychotika zur Behandlung von herausforderndem Verhalten bei Demenz gilt deshalb:

1. Zuerst Suche nach (körperlichen oder medikamentösen) Ursachen!
2. Dann bzw. gleichzeitig Einsatz nichtmedikamentöser Interventionen – adäquater Umgang mit Demenzkranken!
3. Erst danach Einsatz von Psychopharmaka, wobei je nach Symptomatik auch andere Substanzgruppen in Betracht kommen. Falls Antipsychotika (Neuroleptika) verwendet werden gilt:
4. Alle Antipsychotika sind mit Risiken verbunden! Hierüber müssen die Angehörigen bzw. gesetzlichen Vertreter und ggf. die Patienten aufgeklärt werden.
5. Indikationen sind nur gravierende Symptome wie psychotische Symptome oder schwere Verhaltensstörungen, nicht Schlafstörungen oder Angst!
6. Die geringstmögliche effektive Dosis verwenden! Altersabhängige Pharmakokinetik beachten! „Start low, go slow!“
7. Sorgfältige Therapieüberwachung und Dokumentation im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen!
8. Immer wieder Absetzversuche unternehmen! Diese sollten jeweils spätestens nach Ablauf einiger Monate erfolgen.
9. Substanzen mit anticholinergen Wirkungen möglichst vermeiden!
10. Polypharmazie vermeiden, so wenig verschiedene Medikamente wie möglich gleichzeitig verordnen, um das Interaktionsrisiko zu verringern!

(nach American Psychiatric Association 2007 modifiziert und ergänzt)

Wichtig: Unter den 2GAP hat einzig das Originalpräparat Risperdal® eine Zulassung im Bereich herausfordernden Verhaltens bei Demenz, und zwar nicht pauschal, sondern nur für „schwere chronische Aggressivität“ und nur in einer Tagesdosis bis 1 mg. Bei allen anderen 2GAP bewegt man sich im off-label-Bereich, was besonders hohe Anforderungen an Indikationsstellung, Aufklärung sowie Therapieüberwachung und Dokumentation impliziert.

Eine ausführliche Darstellung der Problematik wird im Frühjahr 2009 in der Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie erfolgen.

Version 1, Printversion ohne Verlinkung

Stand 9.1.2009 wird weiter entwickelt

Literatur:

American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56

Douglas IJ, Smeeth L: Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ*. 2008 Aug 28;337:a1227. doi: 10.1136/bmj.a1227

Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann N, Gurwitz JH, Rochon PA: Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5; 146(11):775-86

Hollis J, Touyz S, Grayson D, Forrester L: Antipsychotic medication dispensing and associated odds ratios of death in elderly veterans and war widows, 2001. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006 Nov-Dec;40(11-12):981-6

Hollis J, Forrester L, Brodaty H, Touyz S, Cumming R, Grayson D: Risk of death associated with antipsychotic drug dispensing in residential aged care facilities. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Sep;41(9):751-8

Hollis J, Grayson D, Forrester L, Brodaty H, Touyz S, Cumming R: Antipsychotic medication dispensing and risk of death in veterans and war widows 65 years and older. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Nov;15(11):932-41

Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, Tariot P, Yaffe K: ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Apr;33(5):957-70. Epub 2007 Jul 18

Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG; Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry: Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2005 Nov;162(11):1996-2021

Rochon PA, Normand SL, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo M, Sykora K, Lipscombe L, Bell CM, Gurwitz JH: Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med*. 2008 May 26; 168(10):1090-6

Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS: Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*. 2007 Feb 27; 176(5):627-32

Setoguchi S, Wang PS, Alan Brookhart M, Canning CF, Kaci L, Schneeweiss S: Potential Causes of Higher Mortality in Elderly Users of Conventional and Atypical Antipsychotic Medications. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Aug 4. [Epub ahead of print]

Sink KM, Holden KF, Yaffe K: Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2005 Feb 2;293(5):596-608.