

Originalartikel

# Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenzen

## Eine Übersicht

Dirk K. Wolter<sup>1</sup>

Fachbereich Gerontopsychiatrie, Inn-Salzach-Klinikum, Wasserburg a. Inn

**Zusammenfassung.** Antipsychotika werden häufig zur Behandlung von herausforderndem Verhalten bei Demenz eingesetzt. Antipsychotika der zweiten Generation («atypische Neuroleptika») spielen dabei mittlerweile eine größere Rolle als die älteren Substanzen. Der nur mäßigen Wirksamkeit stehen schwerwiegende Risiken gegenüber: so ist unter allen Antipsychotika die Mortalität insgesamt erhöht, aber auch das Risiko für plötzlichen Herztod, Schlaganfallereignisse oder venöse Thrombosen. Die Unterschiede zwischen Antipsychotika der ersten und der zweiten Generation sind dabei gering: hochpotente Antipsychotika der ersten Generation führen häufiger zu extrapyramidalmotorischen Symptomen, unter Antipsychotika der zweiten Generation ist das allgemeine Mortalitätsrisiko wahrscheinlich etwas geringer, andererseits wahrscheinlich venöse Thrombosen und metabolische Nebenwirkungen häufiger. Für die übrigen Nebenwirkungen bestehen keine gesicherten Unterschiede. Angesichts der großen Heterogenität der Antipsychotika erscheint der Nutzen einer pauschalen Aufteilung in Antipsychotika der ersten und zweiten Generation fragwürdig. Für die Auswahl einer Substanz sind substanzspezifische Nebenwirkungen, Dosierung, Aufdosierungsgeschwindigkeit sowie Beachtung von Komorbidität, Kontraindikationen und Arzneimittelinteraktionen in Relation zum individuellen Patienten erheblich wichtiger als die Wahl nach bloßer pauschaler Zuordnung zu einer dieser beiden Gruppen. Am wichtigsten ist aber, dass Antipsychotika nur bei klarer Indikation zur Anwendung kommen!

**Schlüsselwörter:** Antipsychotika, atypische Neuroleptika, Alter, Demenz, Mortalität, Nebenwirkungen, plötzlicher Herztod, QTc-Zeitverlängerung

### Risks of Antipsychotics in Old Age, Particularly in Dementia: Review

**Abstract.** Antipsychotics are widely used in the treatment of challenging behaviour in dementia with second generation antipsychotics today being prescribed more often than the older agents. Given an only modest efficacy, several serious side effects must be considered: all-cause mortality is increased with all antipsychotics, and so are the risks of sudden cardiac death, cerebrovascular adverse events, and venous thrombembolism. There is only little difference between first and second generation antipsychotics: high potency first generation agents are more likely to cause extrapyramidal symptoms, with second generation antipsychotics there is probably little lower all-cause mortality, whereas venous thrombembolism and metabolic side effects appear to occur more often. There is no evidence with respect to differences in the other serious side effects. Given the heterogeneity of antipsychotic agents, it appears doubtful if there is any advantage in simply dividing them into first and second generation antipsychotics. In the decision of which agent to use it is much more prudent to consider substance-specific side effects, dose, pattern of dose titration, comorbidity, contraindications, and drug interactions matching the patient's particular condition rather than to decide merely by assigning an agent to either one of these two classes or the other. But the main thing is to use antipsychotics only when they are clearly indicated.

**Keywords:** antipsychotics, atypical neuroleptics, old age, dementia, mortality, side effects, sudden cardiac death, QT prolongation

## Einleitung

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

1 Prof. Dr. Hans Gutzmann zum 60. Geburtstag gewidmet.

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, die ggf. beseitigt werden können. Dabei spielen nicht nur somatische Einflüsse (z. B. Schmerzen oder Medikamentennebenwirkungen) eine Rolle, vielmehr können auch psychosoziale Faktoren (z. B. Überforderung in der Kommunikation) zu herausforderndem Verhalten führen. Demzufolge ist im zweiten Schritt die Anwendung der breiten Palette nicht-medikamentöser Interventionen von zentraler Bedeutung.

Gleichwohl lässt sich mit diesen beiden Interventionsstufen allein nicht in allen Fällen herausforderndes Verhalten von Demenzkranken in ausreichendem Maße günstig beeinflussen, so dass häufig auch eine psychopharmakologische Behandlung durchgeführt werden muss. Hierbei spielen **Antipsychotika (AP)** oder 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 der 2GAP für schwerwiegende Nebenwirkungen im November 2002 mit einer kanadischen Veröffentlichung in Frage gestellt wurde, die vor einer erhöhten Gefahr ZVE unter Risperidon warnte (Wooltorton, 2002). Es folgten weitere Berichte mit gleichem Inhalt, die in Deutschland im März 2004 zu entsprechenden Rote-Hand-Briefen der Hersteller von Risperdal® und Zyprexa® sowie in Großbritannien zu behördlichen Warnungen (CSM, 2004; MHRA, 2004) führten. Die Alterspsychiatrische Sektion des britischen Royal College of Psychiatrists zeigte sich jedoch bereits im November 2004 besorgt aufgrund von Überreaktionen, die diesen Warnungen gefolgt waren (massenhaftes abruptes Absetzen oder Umstellung auf riskantere Medikation – RCPsych, 2004).

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 (FDA, 2005). In der Folgezeit zeigte sich jedoch in verschiedenen Kohortenstudien, dass **Antipsychotika der ersten Generation (1GAP)** offenbar mit einem mindestens vergleichbar hohen Risiko verbunden sind. Folgerichtig sprach die FDA im Juni 2008 eine Warnung vor dem Einsatz aller Antipsychotika zur Behandlung von herausforderndem Verhalten bei Demenz aus (FDA, 2008); die europäische Zulassungsbehörde EMEA folgte im November 2008 mit einer Warnung gleichen Inhalts (EMEA, 2008a,b).

Die wichtigen Studien, die seit der Entstehung FDA-Warnung von 2005 erschienen sind, sollen im Folgenden

vorgestellt werden (Übersicht Tabelle 1). Dabei spielen die Arbeiten der US-amerikanischen Gruppe um Sebastian Schneeweiss von der Harvard Medical School in Boston (Schneeweiss, Setoguchi, Brookhart, Dormuth & Wang, 2007; Setoguchi et al., 2008; Wang et al., 2005, 2007) und einer kanadischen Gruppe aus Toronto (Gill et al., 2005, 2007; Herrmann, Mamdani & Lanctôt, 2004; Rochon et al., 2008) eine zentrale Rolle; weitere wichtige Resultate stammen aus Australien (Hollis, Forrester et al., 2007; Hollis, Grayson et al., 2007; Hollis, Touyz, Grayson & Forrester, 2006), den Niederlanden (Utrecht: Kleijer et al., 2008; Knol et al., 2008; Rotterdam: Straus et al., 2004; Trifirò et al., 2007) und England (Douglas & Smeeth, 2008) sowie von verschiedenen Arbeitsgruppen in den USA (Barnett, Perry, Alexander & Kaboli, 2006; Barnett, Wehring & Perry, 2007; Kales et al., 2007; Liperoti, Gambassi et al., 2005a,b; Liperoti, Pedone et al., 2005; Liperoti et al., 2007). FDA und EMEA stützen sich im Wesentlichen auf die 2007 erschienenen Publikationen von Gill et al. und Schneeweiss et al.; die beiden Arbeiten von Rochon et al. und Douglas & Smeeth wurden im Sommer 2008 veröffentlicht und konnten von der FDA nicht mehr berücksichtigt werden, bedauerlicherweise hat aber auch die die EMEA sie nicht in die Bewertung einbezogen. Auch die Studien von Barnett et al. (2007) sowie Liperoti, Gambassi et al. (2005a), Liperoti, Pedone et al. (2005) und Liperoti et al. (2007) fanden keine Berücksichtigung.

Im Januar 2009 wird die Diskussion weiter angefacht durch die Ergebnisse aus der britischen DART-Studie zur langfristigen Mortalität (Ballard et al., 2009) sowie die große amerikanische Studie zum plötzlichen Herztod (Ray, Chung, Murray, Hall & Stein, 2009) und schließlich einen außergerichtlichen Vergleich, in dem es um die Zahlung einer Geldbuße in Höhe 1.4 Mrd. US-\$ durch den Zyprexa®-Hersteller Lilly geht wegen des Vorwurfs, Ärzte durch gezieltes Marketing zu einem unangemessenen Einsatz des Medikamentes bei Patienten mit besonderem Nebenwirkungsrisiko, nämlich Kindern und Demenzkranken, verleitet zu haben (New York Times 15.01.2009).

## Methodische Aspekte

### Studienart/-design und Datenquellen

Abgesehen von drei Metaanalysen sind die referierten Untersuchungen fast ausschließlich Beobachtungsstudien, meist in Form von Kohortenstudien. Lediglich bei der Arbeit von Ballard et al. (2009) handelt es sich um eine kontrollierte randomisierte Studie, und zwar eine Absetzstudie, in der die mit AP vorbehandelten demenzkranken Heimbewohner randomisiert für 12 Monate entweder weiter behandelt wurden oder Placebo erhielten; daran anschließend folgte eine bis 54 Monate dauernde offene Beobachtungsphase (follow-up).

Ein großer Teil der referierten Studien wertet mehr oder

Tabelle 1  
Gesamtübersicht über die Studien

Autoren (Jahr)	Studiendesign	Region/Datenquelle/Periode	Stichprobe Durchschnittsalter	Ergebnisse, besondere Gesichtspunkte
Studien zur (Gesamt)mortalität				
Ballard 2009	Randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie mit anschl. follow-up	UK Okt. 2001 – Dez. 2004/April 2006	Heimbewohner mit DAT und AP-Behandlung $n = 165/128$ 84.8/84.9 Jahre	Mortalität: während der 12-monatigen randomisierten Phase unter AP erhöht, im weiteren Verlauf noch stärker erhöht zerebrovaskuläre Ereignisse: kein erhöhtes Risiko
Rochon 2008	Retrospektive bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie	Kanada, Ontario, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.4.1997–31.3.2004	ab 66 J., dement + Neuverordnung von AP Gemeindekohorte $n = 20.682$ matched pairs Heim $n = 20.559$ matched pairs 81.6/84.9 Jahre	Mortalität: erhöht unter allen AP, deutlich stärker unter 1GAP, v. a. in Gemeindekohorte. Krankenhauseinweisungen: erhöht unter allen AP, v. a. in Gemeindekohorte; kein deutlicher Unterschied 1GAP/2GAP
Gill 2007	Retrospektive bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie	Kanada, Ontario, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.4.1997 – 31.3.2003	ab 66 J., dement + Neuverordnung von AP $n = 27.259$ matched pairs Gemeinde/Heim 81.5/85 Jahre	Mortalität: geringe aber signifikante Erhöhung unter 2GAP vs. ohne AP (bei Heimbewohnern deutlicher), unter 1GAP stärker als unter 2GAP (in Gemeindekohorte deutlicher)
Schneeweiss 2007	Retrospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	Kanada, Brit. Columbia, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.1.1996 – 31.12.2004	ab 66 J., Neuverordnung von AP $n = 37.241$ dement/nondement Gemeinde/Heim 80 Jahre	Mortalität: erhöht unter 1GAP vs. 2GAP, dosisabhängig und v. a. bei Behandlungsbeginn. Kein Unterschied Demenz/Nondemenz
Kales 2007	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	USA, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 2001–2005	10.615 amb. Pat. m. Psychopharmaka-Neuverordnung nach Demenz-Diagnose. Follow-up bis 12 Mon. nach Erstverordnung bzw. Tod Kontrollgruppe ohne Psychopharmaka $n = 12.821$ 79.0 Jahre	Mortalität: unter AP höher als ohne, kein Unterschied 1GAP/2GAP. Vergleichbar unter Antikonvulsiva, niedriger unter allen anderen Psychopharmaka Komedikation Komorbidität
Trifiro 2007	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Niederlande, zentrale Datei von 150 Hausärzten, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1996–2004	alle dementen Pat. ab 66 J. $n = 2.385$ 85 Jahre Current/past/no use	Mortalität current use: unter allen AP dosisabhängig erhöht, kein Unterschied 1GAP/2GAP.
Raivio 2007	Retrospektive Kohortenstudie	Finnland, 7 Altenheime 1999–2000	254 demente Bew., mit AP $n = 123$ ohne AP $n = 131$ Kontrollgruppe ohne Demenz $n = 170$ 85.4 Jahre (75.9 Kontr.)	Mortalität: ohne AP am höchsten, mit 2GAP am geringsten. Erhöht bei Polypharmazie und Fixierungen
Hollis 2007a	Retrospektive Kohortenstudie	Australien, verknüpfte Sozialversicherungsdaten Amb. Apothekenabgabe 2003–2004	Neuverordnung von AP, CBZ und VPA ab 65 J. $n = 6.602$ alle zeitweise Bewohner Altenhilfeeinrichtung 83.5 Jahre	Mortalität unter Haloperidol und Chlorpromazin vs. alle anderen erhöht. Vergleich Einzelsubstanzen
Hollis 2007b	Retrospektive Kohortenstudie	Australien, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 2003–2004	neue (16.634) und fortgesetzte (9.831) Konsumenten von AP, CBZ und VPA ab 65 J. 91.8 % 75 J. und älter	Mortalitätsrisiko, Olanzapin als Referenz: Haloperidol erhöht (v. a. hohe Dosen), Risperidon und Chlorpromazin verringert. Vergleich Einzelsubstanzen

Autoren (Jahr)	Studiendesign	Region/Datenquelle/Periode	Stichprobe Durchschnittsalter	Ergebnisse, besondere Gesichtspunkte
Hollis 2006	Retrospektive Kohortenstudie	Australien, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.5.–31.12.2001	Pat. ab 65 J. mit Psychopharmakaverordnung 120 d vor Stichtag. Amb., Heim und priv. Krankenhäuser, $n = 3.284$ Stichtag = Todestag oder randomisiert in Studienperiode 81.5 Jahre	Referenzgruppe: ohne AP 120 d vor Stichtag Mortalität unter AP erhöht, unter Haloperidol sehr deutlich, v. a. in 30 d nach Verordnung Vergleich Einzelsubstanzen
Barnett 2006	Retrospektive Kohortenstudie	USA, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 2003	14.057 Aufnahmen wg. Pneumonie, davon 2 % mit 1GAP und 9 % mit 2GAP (47.5 % mit Psychopharmaka) 69.2 Jahre	Mortalität (AP-Einnahme mind 30 d innerhalb 120 d vor Aufnahme): unter 2GAP = trizykl. AD nicht signifikant erhöht, unter 1GAP signifikant erhöht, unter anderen Psychopharmaka nicht erhöht
Nonino 2006	Kohortenstudie	Italien, Hausärzte/Spezialambulanz 2003–2004, ambulante Demenzp., 294/2.020 mit/ohne AP 83 Jahre	kein Mortalitätsunterschied mit/ohne 2GAP nach durchschn. 1 J.	
Wang 2005	Retrospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	USA, Pennsylvania, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.1.1994 – 31.12.2003	ab 66 J., Neuverordnung von AP $n = 22.890$ dement/nondement Gemeinde/Heim 83.2 Jahre	Mortalität: erhöht unter 1GAP vs. 2GAP, dosisabhängig und v. a. bei Behandlungsbeginn. Kein Unterschied Demenz/Nondemenz
Hartikainen 2005	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	Finnland, strukt. Interview, repräsentative Stichprobe 1998 – 2003	Einwohner ab 75 J. $n = 601$ , davon 137 dement 84 Jahre	Mortalität: unter AP erhöht gegenüber ohne AP, Risiko größer als unter anderen Psychopharmaka
Suh 2005	Prospektive Kohortenstudie	Korea, Langzeit- Krankenhaus Zeitraum unklar	273 Demenzkranke, davon 131 mit AP über 1 Jahr 79.5 Jahre	Mortalität: erhöht bei Pat. ohne AP
Studien zum plötzlichen Herztod, Herzrhythmusstörungen, spezifischer Mortalität/Morbidität				
Ray 2009	Retrospektive bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie	USA, Tennessee verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.1.1990 – 31.12.2005	30–74 Jahre, mind 1 d AP-Einnahme, exkl. Klinik-Episoden 1GAP $n = 44.218$ 2GAP $n = 46.089$ 186.000 matched nonusers 45.7 Jahre	Mortalität durch plötzlichen ambulanten Herztod ohne andere Ursache: unter 1GAP und 2GAP erhöht, statistisch nicht signifikant unterschiedlich, Trend zu Ungunsten 2GAP. Deutliche Dosisabhängigkeit. Kein erhöhtes Risiko bei former use
Setoguchi 2008	Retrospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	Kanada, Brit. Columbia, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.1.1996 – 31.12.2004	ab 66 J., Neuverordnung von AP $n = 37.241$ dement/nondement Gemeinde/Heim 80 Jahre	Mortalität unter 1GAP höher als unter 2GAP, v. a. kardiovaskuläre und respiratorische Todesursachen unter 1GAP häufiger
Wang 2007	Retrospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	USA, Pennsylvania, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.1.1994 – 31.12.2003	ab 66 J., Neuverordnung von AP $n = 22.890$ dement/nondement Gemeinde/Heim 83.2 Jahre	Morbidität: Rhythmusstörungen nach 30 d, zerebrovaskuläre Ereignisse nach 60 und 120 d unter 1GAP häufiger als unter 2GAP

Autoren (Jahr)	Studiendesign	Region/Datenquelle/Periode	Stichprobe Durchschnittsalter	Ergebnisse, besondere Gesichtspunkte
Liperoti 2005b	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	USA, verknüpfte Sozialversicherungsdaten plus Heimdokumentation (MDS) 4.7.1998 – 30.12.1999	Heimbewohner ab 65 J. erste Klinikaufnahme wg. Herzstillstand/Herzrhythmusstörung $n = 649$ /Kontrolle $n = 2.962$ 65–75 J.: 25.6/23.1 % 75–84 J.: 44.4/40.3 % ab 85 J.: 30.0/36.6 %	Risiko für Klinikaufnahmen wg. Herzrhythmusstörungen/Herzstillstand: unter 1GAP erhöht, unter 2GAP nicht, gleichgültig ob kardiale Vorerkrankung oder nicht
Straus 2004	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Niederlande, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.1.1995 – 1.4.2001	ab 18 Jahre, bei Hausarzt registriert, plötzlicher Herztod $n = 554$ /Kontrolle $n = 2.657$ 71/74 Jahre	Mortalität plötzlicher Herztod: unter Butyrophenonen dosisabhängig und initial deutlich erhöht, für gesicherte Fälle deutlicher
Studien zu Schlaganfall und zerebrovaskulären Ereignissen				
Douglas 2008	self controlled case series	Großbritannien, GP-Datenbank 1.1.1988–31.12.2002	erster stroke + mind. 1 AP-Verordnung $n = 6.790$ dement/nondement 80 Jahre	Stroke-Risiko: für alle AP erhöht, für neue deutlich stärker, v. a. bei Demenz. Erhöht in den ersten 3 Monaten, Absinken nach Absetzen
Kleijer 2008	Retrospektive bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie	Niederlande verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1986–2003	ab 50 J. + Neuverordnung von AP $n = 26.157$ davon stroke/TIA $n = 518$ , Kontrollen $n = 2.030$ 76 Jahre	Risiko zerebrovask. Ereignisse: erhöht unter allen AP, unter 1GAP stärker als unter 2GAP; erhöht bei Behandlungsbeginn
Sacchetti 2008	Retrospektive Kohortenstudie	Italien, Hausarzt Datenbank Jan 2000–Juni 2003	ab 65 Jahre alle Pat. mit AP Monotherapie $n = 4.223$ Kontrolle ohne AP $n = 69.939$	Schlaganfallrisiko: signifikant erhöht 2GAP < Butyrophenone < Phenothiazine; subst. Benzamide nur grenzwertig
Barnett 2007	Retrospektive Kohortenstudie	USA, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 2001–2003	DAT oder vask. Demenz $n = 14.029$ davon 1.772 mit Neuverordnung von AP 77.5 Jahre	Risiko zerebrovask. Ereignisse: insgesamt kein Unterschied ohne AP/2GAP/1GAP. Erhöhtes Risiko bei vask. Demenz. Bei vask. Demenz im Vgl. zu Haloperidol vermindertes Risiko für Risperidon, nicht für Olanzapin und Quetiapin
Gill 2005	Retrospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	Kanada, Ontario, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.4.1997 – 31.3.2002	ab 66 J., dement + Neuverordnung von AP $n = 17.845$ + 14.865 82.5 Jahre	Schlaganfallrisiko unter 2GAP vergleichbar dem unter 1GAP
Layton 2005	Retrospektive Kohortenstudie	Großbritannien, freiwillige zusätzliche Hausarzt Dokumentation (Rücklauf ca. 2/3) Jul 1993–Apr 1996 (Risperidon) Dez 1996–Mai 1998 (Olanzapin) Okt 1997–Jul 1999 (Quetiapin)	Hausarztpatienten mit AP-Verordnung $n = 18.236$ 35–48 Jahre	Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse statist. nicht signifikant verschieden Ereigniseintritt unter Risperidon zeitlich früher Unter Risperidon Frauen häufiger betroffen als Männer
Percudani 2005	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Italien, Lombardei, regionale Klinik- und Arzneiverordnungsdatenbank 2002	ab 65 J., ZVE $n = 35.604$ mit AP in 2001 $n = 36.075$ ZVE bei AP = 892 65–75 J.: 39.6 % 76–85 J.: 38.6 % ab 86 J.: 21.9 %	Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse unter 2GAP vs. Haloperidol signifikant erhöht, bei Differenzierung nach Substanzen nur für Risperidon

Autoren (Jahr)	Studiendesign	Region/Datenquelle/Periode	Stichprobe Durchschnittsalter	Ergebnisse, besondere Gesichtspunkte
Liperoti 2005a	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	USA, 6 Bundesstaaten, verknüpfte Sozialversicherungsdaten plus Heimdokumentation (MDS) 30.6.1998–27.12.1999	Heimbewohner ab 65 J. mit Demenz, Klinikentl.-Diagnose ischämischer Schlaganfall/TIA $n = 1.130$ Kontrolle $n = 3.658$ 65 – 74 J.: 11.4 % 75 – 84 J.: 36.1 % ab 85 J.: 52.5 %	Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse: weder unter 1GAP noch 2GAP signifikant erhöht, bei 2GAP am niedrigsten unter Risperidon. Bei ZVE-Vorgeschichte Risiko nur unter Olanzapin erhöht, nicht unter anderen 2GAP oder aGAP
Finkel 2005	Retrospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	USA, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1999–2002	ab 60 J., dement $n = 18.987$ 78–82 Jahre	Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse: unter Risperidon, Olanzapin, Quetiapin vergleichbar, gering höheres Risiko Haloperidol, deutlich höheres Risiko BZD
Herrmann 2004	Retrospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	Kanada, Ontario, verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.4.1997–31.3.2002	ab 66 J. + Neuverordnung von AP, mind 2 konsekutiv $n = 11.400$ 81.1/82.9/81.2 Jahre	Schlaganfallrisiko unter 2GAP vergleichbar dem unter 1GAP
Studien zu anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen				
Knol 2008	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Niederlande verknüpfte Sozialversicherungsdaten 1.4.1994 – 31.12.2003	ab 65 J., AP-Verordnung ( $n = 22.944$ ) + Klinik wg. Pneumonie ( $n = 543$ ), Kontrollgruppe AP o. Pneum. $n = 2.163$ 75 % 75 Jahre und älter	Pneumonierisiko: zu Behandlungsbeginn erhöht, keine Dosisabhängigkeit, unter 2GAP höher als unter 1GAP
Barak 2007	Retrospektive Krankenblatt-Auswertung	Israel, psychiatr. Universitätsklinik 1990–2005	3.111 stat. Patienten ab 65 J., 17 % Demenz 2.583 mit AP, 1.402 mit 2GAP 73.9 Jahre	Risiko Verlegung von Psychiatrie in Somatik/Tod wg. kardialer/zerebrovaskulärer Ursache: kein Unterschied mit/ohne AP, 1GAP/2GAP
Liperoti, Pedone 2005	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	USA, 5 Bundesstaaten, verknüpfte Sozialversicherungsdaten plus Heimdokumentation (MDS) 1.1.1998–31.12.1999	Heimbewohner ab 65 J. mit AP $n = 19.940$ /ohne AP $n = 112.078$ 65–75 J.: 16.0/14.0 % 75–84 J.: 40.6/36.7 % ab 85 J.: 43.4/49.3 %	Risiko für venöse Thrombose/Lungenembolie: Risiko nur für 2GAP erhöht, nicht für 1GAP. Risiko besonders hoch bei AP-Kombination
Metaanalysen				
Schneider 2005	Metaanalyse	15 RCT's	Verum $n = 3.353$ , Placebo $n = 1.757$	Mortalität: unter 2GAP vs. Placebo leicht erhöht, nur bei gepoolter Auswertung statistisch signifikant
Schneider 2006	Metaanalyse	15 RCT's	Verum $n = 3.353$ , Placebo $n = 1.757$	Zerebrovaskuläre Ereignisse: alle, v. a. Risperidon Somnolenz: alle Verschlechterung Kognition: alle EPS: Risperidon Gangstörungen: Olanzapin, Risperidon Stürze/Verletzung: keine Ödemneigung: Olanzapin, Risperidon Harnwegsinfekte, Inkontinenz: alle
Haupt 2006	Metaanalyse	6 RCT's	Verum $n = 1.009$ , Placebo $n = 712$	Mortalität: unter Risperidon Trend zu Erhöhung, nicht signifikant

weniger umfassend verknüpfte Sozialversicherungsdaten aus, wodurch es möglich wird, nicht nur soziodemographische Variablen zu erfassen, sondern auch Komorbidität, Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten oder Komedikation. Dies trifft vor allem für die methodisch sehr ausgefeilten Untersuchungen der US-amerikanischen Arbeitsgruppe aus Boston und der kanadische Gruppe aus Toronto zu. Sie verwenden Daten aus Ontario (Gill et al., 2005, 2007; Herrmann et al., 2004; Rochon et al., 2008) bzw. aus Pennsylvania (Wang et al., 2005, 2007) und British Columbia (Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008). Auch die Studien aus Australien (Hollis, Forrester et al., 2007; Hollis, Grayson et al., 2007; Hollis et al., 2006) und den Niederlanden (Utrecht: Kleijer et al., 2008; Knol et al., 2008; Rotterdam: Straus et al., 2004; Trifirò et al., 2007), Italien (Percudani, Barbui, Fortino, Tansella & Petrovich, 2005; Sacchetti et al., 2008) sowie die US-amerikanischen von Finkel et al. (2005), Barnett et al. (2006, 2007), Kales et al. (2007) und Ray et al. (2009) stützen sich auf solche Quellen. In den ebenfalls in den USA durchgeführten Untersuchungen von Liperoti, Gambassi et al. (2005a,b), Liperoti, Pedone et al. (2005) und Liperoti et al. (2007) werden zusätzlich zentrale Daten der Altenheime genutzt.

Diesen großen klassischen Kohorten- bzw. Fall-Kontroll-Studien auf bevölkerungsbasierter Datengrundlage stehen einige Arbeiten mit deutlich kleinerer Stichprobe und selektionierter Klientel wie Altenheime (Raivio, Laurila, Strandberg, Tilvis & Pitkälä, 2007; Suh et al., 2005), psychiatrische Klinik (Barak, Baruch, Mazeh, Paleacu & Aizenberg, 2007) oder Demenz-Spezialambulanz (Nonino et al., 2006) gegenüber, die teilweise erhebliche methodische Mängel aufweisen (s. u.). Dies trifft auch auf eine finnische Arbeit zu, die für eine initial mit einem ausführlichen Interview untersuchten Bevölkerungsstichprobe die behördlich registrierte Mortalität in den Folgejahren festhält (Hartikainen, Rahkonen, Kautiainen & Sulkava, 2005). Deutliche methodische Einschränkungen weist auch eine britische Arbeit auf, die sich auf eine freiwillige hausärztliche Zusatzdokumentation (PME – prescription event monitoring) mit einer Rücklaufquote von etwa zwei Dritteln stützt (Layton, Harris, Wilton & Shakir, 2005).

Einen völlig anderen Weg gehen Douglas und Smeeth (2008): Sie stellen bei jedem Patienten ihrer Stichprobe Zeiträume mit AP-Exposition solchen ohne gegenüber und ermitteln für beide die Schlaganfallhäufigkeit. Dadurch werden die methodischen Schwächen von Kohortenstudien umgangen. Jeder Patient stellt gewissermaßen seine eigene Kontrolle dar («self controlled case series/within person case series»), etwaige Risikofaktoren sind *cum grano salis* in beiden Perioden (Zeiträume mit AP-Exposition und solche ohne) dieselben und die AP-Medikation die einzige unabhängige Variable. Die Datenquelle stellt eine große englische Hausarzt Datenbank dar, die bereits vielen Untersuchungen als Grundlage gedient hat und deren Zuverlässigkeit als belegt gilt.

## Studienpopulation

Das Durchschnittsalter liegt in allen Studien sehr hoch zwischen fast 70 (Barnett et al., 2006) und 83–85 Jahren (Ballard et al., 2009; Hartikainen et al., 2005; Hollis, Forrester et al., 2007, ANZJP; Nonino et al., 2006; Raivio et al., 2007; Trifirò et al., 2007; Wang et al., 2005, 2007). Ausnahmen stellen lediglich die Arbeit von Layton et al. (2005) sowie die Untersuchungen zum plötzlichen Herztod unter AP von Straus et al. (2004) sowie Ray et al. (2009) dar; die letztgenannte Arbeit umfasst die Altersspanne von 30 bis 74 Jahren, weil der plötzliche Herztod bei jüngeren Menschen extrem selten ist, andererseits die Reliabilität der Todesursachenfeststellung bei dieser Diagnose ab 75 Jahren deutlich abnimmt.

In einigen Studien besteht die Population ausschließlich aus Demenzkranken (Barnett et al., 2007; Gill et al., 2005, 2007; Kales et al., 2007; Liperoti, Gambassi et al., 2005a; Nonino et al., 2006; Rochon et al., 2008; Trifirò et al., 2007). Nur in wenigen Studien erfolgen Differenzierungen nach Art der Demenz (Barnett et al., 2007; Hartikainen et al., 2005; Nonino et al., 2006; Suh et al., 2005; Trifirò et al., 2007), Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigungen (Liperoti, Gambassi et al., 2005a: CPS; Nonino et al., 2006; Suh et al., 2005: MMSE), ADL-Beeinträchtigung (Liperoti, Gambassi et al., 2005a; Nonino et al., 2006; Raivio et al., 2007; Suh et al., 2005) oder v. a. nach Art und Intensität des herausfordernden Verhaltens (Liperoti, Gambassi et al., 2005a: MDS; Nonino et al., 2006: Zielsymptom bei Verordnung; Suh et al., 2005: BEHAVE-AD). Kales et al. (2007) unterscheiden nach Dauer der Demenz-Anamnese.

Die Bostoner Gruppe vergleicht in allen vier Arbeiten (Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008; Wang et al. 2005, 2007) Personen in Privathaushalten (Gemeindekohorte) mit Heimbewohnern (intramurale Kohorte), dasselbe gilt für zwei Arbeiten der Toronto-Gruppe (Gill et al., 2007; Rochon et al., 2008), in der dritten Studie (Gill et al., 2005) werden lediglich Daten für Heimbewohner separat dargestellt, ohne Vergleich mit der Gemeindekohorte, in der vierten (Herrmann et al., 2004) lediglich der Anteil der Heimbewohner ausgewiesen. Hollis, Forrester et al. (2007) beschränken die Studie auf Patienten, die irgendwann im Untersuchungszeitraum Bewohner einer «age care facility» waren, was zu Studienbeginn nur auf 35 % der Stichprobe zutraf; in der Folgearbeit der Gruppe (Hollis, Grayson et al., 2007) ist der Anteil dieser Bewohner jeweils separat für die einzelnen Substanzen ausgewiesen, aber ohne dass differenzierte Berechnungen angestellt würden.

## Outcome-Parameter

Es wird meist das allgemeine Mortalitätsrisiko untersucht, in manchen Arbeiten aber auch das Risiko für Schlaganfäl-

le (Douglas & Smeeth, 2008; Gill et al., 2005; Sacchetti et al., 2008) bzw. – weiter gefasst – ZVE (Barnett et al., 2007; Finkel et al., 2005; Herrmann et al., 2004; Kleijer et al., 2008; Layton et al., 2005; Liperoti, Gambassi et al., 2005a; Percudani et al., 2005), die spezifische Morbidität (Wang et al., 2007), Klinikaufnahmen wegen Herzstillstand (Liperoti, Gambassi et al., 2005b) bzw. das Risiko für Verlegungen von stationären Psychiatrie-Patienten in ein somatisches Krankenhaus (Barak et al., 2007) oder die Häufigkeit von Pneumonien (Knol et al., 2008) oder Thrombosen und Lungenembolien (Liperoti, Pedone et al., 2005); Rochon et al. (2008) betrachten neben der Mortalität auch Hüftfrakturen und akute Krankenhausaufnahmen insgesamt. Barnett et al. (2006) hingegen beschäftigen sich mit der AP-assoziierten Mortalität bei wegen Pneumonie stationär eingewiesenen Patienten, Straus et al. (2004) sowie Ray et al. (2009) untersuchen den plötzlichen Herztod. Setoguchi et al. (2008) fokussieren auf unterschiedliche Todesursachen.

## Untersuchte Substanzen (Tabelle 2)

In einigen Studien werden nur 2GAP mit 1GAP verglichen (Gill et al., 2005; Herrmann et al., 2004; Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008; Wang et al., 2005, 2007). Überwiegend werden jedoch Personen, die AP einnehmen, Personen ohne AP-Exposition gegenübergestellt, teilweise werden dabei alle AP zusammengefasst (Hartikainen et al., 2005; Suh et al., 2005), überwiegend wird aber zusätzlich differenziert in 1GAP und 2GAP (Ballard et al., 2009; Barnett et al., 2006, 2007; Douglas & Smeeth, 2008; Gill et al., 2007; Kales et al., 2007; Kleijer et al., 2008; Knol et al., 2008; Liperoti, Gambassi et al., 2005a,b; Liperoti, Pedone et al., 2005; Percudani et al., 2005; Raivio et al., 2007; Ray et al., 2009; Rochon et al., 2008; Sacchetti et al., 2008; Trifirò et al., 2007); Nonino et al. (2006) untersuchen nur 2GAP vs. Nicht-Exposition, Layton et al. (2005) vergleichen nur drei verschiedene 2GAP miteinander. In den meisten Arbeiten werden 1GAP und 2GAP als Gruppen zusammengefasst, wobei sich bei näherer Betrachtung erhebliche Unterschiede in der Zusammensetzung beider Gruppen zeigen. So liegen einerseits für die 2GAP Amisulprid und Aripiprazol nur spärliche bzw. für Ziprasidon, Sertindol und v. a. Paliperidon praktisch keine Daten vor, während umgekehrt die nordamerikanischen Stichproben teilweise zu zwei Dritteln in Deutschland unbekannte Medikamente enthalten, allen voran Loxapin. Andererseits tauchen die hierzulande viel eingesetzten Substanzen Melperon und Pipamperon in den Studien nur zweimal (Melperon: Hartikainen et al., 2005; Raivio et al., 2007) bzw. einmal (Pipamperon: Straus et al., 2004) auf. Clozapin-Einnahme ist in einigen Studien Ausschlusskriterium (Barnett et al., 2007; Gill et al., 2005, 2007; Rochon et al., 2008), teilweise allein aufgrund des sehr seltenen Einsatzes; in einem Fall wird deshalb zusätzlich auch Quetiapin ausgeschlossen (Herrmann et al., 2004). In anderen Arbeiten wird Clozapin den 2GAP zugeordnet (Barnett et al., 2006;

Kleijer et al., 2008; Knol et al., 2008; Liperoti, Gambassi et al., 2005a,b; Liperoti, Pedone et al., 2005; Percudani et al., 2005; Ray et al., 2009; Sacchetti et al., 2008; Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008; Trifirò et al., 2007; Wang et al., 2005, 2007), wobei die Verordnungszahlen jedoch stets sehr niedrig sind.

Differenzierte Risikoassessungen für einzelne Substanzen machen nur Barnett et al. (2007), Finkel et al. (2005), Herrmann et al. (2004), Hollis, Forrester et al., (2007), Hollis, Grayson et al., (2007), Hollis et al., (2006), Liperoti, Gambassi et al. (2005a), Liperoti, Pedone et al. (2005), Ray et al. (2009) und Trifirò et al. (2007). Gill et al. (2005) geben zwar an, die Risiken für die einzelnen Substanzen untersucht zu haben, führen die Ergebnisse jedoch nicht auf. Barnett et al. (2006), Finkel et al. (2005), Hartikainen et al. (2005) sowie Kales et al. (2007) vergleichen AP mit anderen Psychopharmakagruppen bzw. allen nicht-AP-Psychopharmaka insgesamt. AP-Kombinationen und Depot-Zubereitungen sind in den meisten Studien ausgeschlossen.

Barak et al. (2007) geben überhaupt keine Auskunft darüber, welche AP die Patienten ihrer Studie erhielten. In einigen Arbeiten finden sich nur ungenaue oder gar keine Angaben zu den eingesetzten 1GAP (Barnett et al., 2007; Douglas & Smeeth, 2008; Gill et al., 2005; Herrmann et al., 2004; Kleijer et al., 2008; Knol et al., 2008; Ray et al., 2009; Sacchetti et al., 2008; Straus et al., 2004; Trifirò et al., 2007) bzw. 2GAP (Hartikainen et al., 2005; Straus et al., 2004; Suh et al., 2005). In zahlreichen Arbeiten werden zwar die Substanzen benannt, nicht jedoch die Häufigkeit ihrer Anwendung (Kales et al., 2007; Kleijer et al., 2008; Knol et al., 2008; Trifirò et al., 2007; Wang et al., 2005, 2007). Bei Ballard et al. (2009) finden sich widersprüchliche Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Substanzen.

Einige Arbeiten geben als Nebenprodukt interessante Einblicke in Art und Häufigkeit psychopharmakologischer Kombinationsbehandlungen (Gill et al., 2005, 2007; Hollis, Forrester et al., 2007; Hollis, Grayson et al., 2007; Hollis et al., 2006; Ray et al., 2009; Rochon et al., 2008; Schneeweiss et al., 2007; Wang et al., 2005)

## Dosierungen und Behandlungsdauer

Die verknüpften Sozialversicherungsdaten erlauben es, über die Verordnungen (Datum, Präparat/Wirkstoffgehalt, ggf. Mehrfachverordnung, teilweise verordnete Dosis) die Expositionsdauer abzuschätzen, und selbstverständlich können so Veränderungen (Präparatewechsel, Dosisänderung, Zusatzmedikation) erfasst werden. Nur wenige Arbeiten versuchen aber, Dosis-Effekte zu erfassen (Ballard et al., 2009; Haupt, Cruz-Jentoft & Jeste, 2006; Kleijer et al., 2008; Knol et al., 2008; Ray et al., 2009; Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008; Trifirò et al., 2007; Wang et al., 2005). Die holländischen Arbeitsgruppen (Kleijer et al., 2008; Knol et al., 2008; Straus et al., 2004; Trifirò et al., 2007) orientieren sich dabei an den DDD (hohe Dosis: > 0.5 DDD), während die Bostoner Gruppe

Tabelle 2  
Untersuchte Substanzen

Autoren (Jahr)	Antipsychotika der 2. Generation		Antipsychotika der 1. Generation	
	n gesamt	Substanzen (%)	n gesamt	Substanzen (%)
Studien zur (Gesamt)mortalität				
Ballard 2009	115	ausschließlich Risperidon (67 von allen) Risperidon + Haloperidol zus. 93 %	50	Haloperidol (26 von allen), Trifluoperazin, Chlorpromazin, Thioridazin. Risperidon + Haloperidol zus. 93 %
Rochon 2008	6.894/6.853	Risperidon (72.0/73.1), Olanzapin (20.0/20.2), Quetiapin (8.0/6.7) (Privat- haushalt/Heim)	6.894/6.853	Haloperidol (58.6/52.9), Loxapin (17.8/24.2), Thioridazin (10.7/11.6) (Privat- haushalt/Heim)
Gill 2007	13.136/14.123	Risperidon (75.2), Olanzapin (19.6), Quetiapin (5.2)	14.123	Haloperidol (60.2), Loxapin (17.9), Thiorida- zin (10.3), Chlorpromazin (5.8), Perphenazin (3.5)
Schneeweiss 2007	24.359	Risperidon (74.7), Quetiapin (14.9), Olanzapin (10.1), Clozapin (0.3)	12.882	Loxapin (69.4), Haloperidol (11.0), Chlorpro- mazin (7.4), Thioridazin (3.1), Promazin (2.4), Perphenazin (1.5)
Kales 2007	4.181	Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Que- tiapin, Risperidon, Ziprasidon	535	Chlorpromazin, Fluphenazin, Mesoridazin, Perphenazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Ha- loperidol, Loxapin, Molindon, Pimozid, Thiotixen
Trifiro 2007	141	Risperidon, Olanzapin, Clozapin, Que- tiapin	743	keine Angaben
Raivio 2007	28	Risperidon (89.3), Olanzapin (10.7)	100	Melperon (46.3), Haloperidol (34.7), Perizia- zin (8.4), Perphenazin, Levomepromazin, Sulpirid (je 3.2), Zuclopentixol (2.1), Flupen- tixol, Chlorprothixen, Chlorpromazin, Pro- mazin (je 1.1)
Hollis 2007a	2.416	Olanzapin (55.4), Risperidon (36.1), Quetiapin (7.8), Amisulprid (0.7)	3.025	Haloperidol (75.5), Periziazin (18.0), Chlor- promazin (4.6), Trifluoperazin (1.4), Thiori- dazin (0.4)
Hollis 2007b	4.280	Olanzapin (55.8), Risperidon (33.9), Quetiapin (9.2), Amisulprid (1.1)	6.521	Haloperidol (72.7), Periziazin (14.9), Chlor- promazin (7.8), Trifluoperazin (3.7), Thiori- dazin (0.9)
Hollis 2006	1.104	Olanzapin (59.1), Risperidon (36.0), Quetiapin (4.9),	1.382	Haloperidol (57.0), Periziazin (12.7), Thiori- dazin (12.0), Chlorpromazin (10.4), Trifluo- perazin (3.9), Fluphenazin (3.9)
Barnett 2006	1.242	Risperidon (38.0), Olanzapin (33.4), Quetiapin (25.4), Clozapin, Ziprasidon (je 1.6)	343	Haloperidol (42.8), Chlorpromazin (22.8), Fluphenazin (6.9), Perphenazin, Thioridazin (je 6.4), Thiotixen (4.9), Trifluoperazin (4.6), Loxapin (3.8), Mesoridazin (1.4)
Nonino 2006	294	Olanzapin (41.8), Risperidon (36.7), Quetiapin (19.7), andere o. n. A. (1.8) ausschließlich 2GAP		
Wang 2005	13.748	Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Que- tiapin, Risperidon, Ziprasidon	9.142	Acetophenazin, Chlorpromazin, Fluphena- zin, Mesoridazin, Perphenazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Triflupromazin, Chlorprothi- xen, Haloperidol, Loxapin, Molindon, Pimo- zid, Thiotixen
Hartikainen 2005	2	keine Angaben	64	Melperon (48.4), Periziazin (32.8), Haloperi- dol (6.3), Levomepromazin (4.7)
Suh 2005	131 ges.	Risperidon + Haloperidol (90.8 von al- len),	131 ges.	ausschließlich Haloperidol (6.9), Chlorpro- mazin (1.5), Trifluoperazin (0.8)
Studien zum plötzlichen Herztod, Herzrhythmusstörungen, spezifischer Mortalität/Morbidität				
Ray 2009	79.589 Pat.- Jahre	Olanzapin (34.2), Risperidon (30.9), Que- tiapin (21.8), Clozapin (5.8); nur Sub- stanzen ab 3000 Pat.-Jahre berücksich- tigt	86.735 Pat.- Jahre	Haloperidol (25.1), Thioridazin (18.1); dies die beiden häufigsten, weiter keine Angaben

Autoren (Jahr)	Antipsychotika der 2. Generation		Antipsychotika der 1. Generation	
	<i>n</i> gesamt	Substanzen (%)	<i>n</i> gesamt	Substanzen (%)
Setoguchi 2008	24.359	<i>Risperidon</i> (74.7), <i>Quetiapin</i> (14.9), <i>Olanzapin</i> (10.1), <i>Clozapin</i> (0.3)	12.882	Loxapin (69.4), Haloperidol (11.0), Chlorpromazin (7.4), Thioridazin (3.1), Promazin (2.4), Perphenazin (1.5)
Wang 2007 vgl. Wang 2005	13.748	Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon	9.142	Acetophenazin, Chlorpromazin, Fluphenazin, Mesoridazin, Perphenazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Triflupromazin, Chlorprothixen, Haloperidol, Loxapin, Molindon, Pimozid, Thiotixen
Liperoti 2005b	314	<i>Risperidon</i> (71.3), <i>Olanzapin</i> (20.4), <i>Quetiapin</i> (5.1), <i>Clozapin</i> (3.2)	305	Haloperidol (49.2), Thioridazin (12.5), Promazin (8.9), Perphenazin (8.5), Chlorpromazin (7.9), Fluphenazin (4.3), Trifluoperazin (2.3), Thiotixen (2.0), Molindon (1.6), Loxapin (1.6), Chlorprothixen (1.3)
Straus 2004	2/7	«other»	16/28	Butyrophenone (hauptsächlich Pipamperon, Haloperidol – 75/46.4), Thioxanthene (6.25/10.7), Phenothiazine (18.75/42.9)
Studien zu Schlaganfall und zerebrovaskulären Ereignissen				
Douglas 2008	905	<i>Risperidon</i> (81), <i>Olanzapin</i> (18), <i>Amisulprid</i> (4), <i>Quetiapin</i> (4)	6.334	Phenothiazine o.n.A. (81), Butyrophenone (Haloperidol, Benperidol – 20), Thioxantine (Flupentixol, Zuclopentixol – 12), Sulpirid (3)
Kleijer 2008	24/134 (Fälle/Kontr.)	<i>Risperidon</i> , <i>Olanzapin</i> , <i>Clozapin</i> , <i>Quetiapin</i>	494/1.896 (Fälle/Kontr.)	keine Angaben
Sacchetti 2008	2.567	substituierte Benzamide: <i>Sulpirid</i> , <i>Amisulprid</i> (76.7) andere 2GAP: <i>Olanzapin</i> , <i>Risperidon</i> , <i>Quetiapin</i> , <i>Clozapin</i> (23.3)	1.656	Butyrophenone (45.2), Phenothiazine (54.8)
Barnett 2007	1.585	<i>Risperidon</i> (52), <i>Quetiapin</i> (26), <i>Olanzapin</i> (22)	187	Haloperidol (90)
Gill 2005 vgl. Gill 2007, Rochon 2008	17.845	<i>Risperidon</i> (75.7), <i>Olanzapin</i> (19.4), <i>Quetiapin</i> (4.9)	14.865	hochpotente 1GAP o.n. A. (57.1) niederpotente 1GAP o.n.A. (42.9),
Percudani 2005	307	<i>Risperidon</i> (59.8), <i>Olanzapin</i> (21.4), <i>Quetiapin</i> (12.4), <i>Clozapin</i> (6.5)	585	davon Haloperidol 17.3 %, weiter keine Angaben
Liperoti 2005a	823	<i>Risperidon</i> (74.2), <i>Olanzapin</i> (20.5), <i>Quetiapin</i> (3.9), <i>Clozapin</i> (1.3)	600	Haloperidol (56.8), Thioridazin (12.2), Perphenazin (9), Thiotixen (4.3), Fluphenazin (4) Promazin (3.8), Chlorpromazin (3), Trifluoperazin, Loxapin (je 2.2), Molindon (1.7), Mesoridazin (0.5), Chlorprothixen (0.3)
Finkel 2005	7.775	<i>Risperidon</i> (53.2), <i>Olanzapin</i> (37.7), <i>Quetiapin</i> (9.1), <i>Ziprasidon</i> (6.6)	1.575	Haloperidol (80) – weiter keine Angaben, nur Haloperidol ausgewertet
Layton 2005	18.236	<i>Olanzapin</i> (48.4), <i>Risperidon</i> (42.1), <i>Quetiapin</i> (9.5)	keine	nur 2GAP
Herrmann 2004	10.385	<i>Risperidon</i> (67.1), <i>Olanzapin</i> (32.9)	1.015	keine Angaben
Studien zu anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen				
Knol 2008	42	<i>Risperidon</i> , <i>Olanzapin</i> , <i>Clozapin</i> , <i>Quetiapin</i>	206	andere AP o. n. A.
Barak 2007	1.402	keine Angaben	1.181	keine Angaben
Liperoti, Pedone et al. 2005	11.613 675	<i>Risperidon</i> (67.3), <i>Olanzapin</i> (24.3), <i>Quetiapin</i> + <i>Clozapin</i> (8.4) Kombinationen ( <i>Risperidon</i> oder <i>Olanzapin</i> mit Haloperidol oder Thioridazin)	7.652	Phenothiazine (Chlorpromazin, Fluphenazin, Mesoridazin, Perphenazin-Amitriptylin, Promazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Triflupromazin – 53.9); andere 1GAP (Chlorprothixen, Haloperidol, Loxapine, Molindon, Thiotixen – 46.1) Haloperidol (46.6)
Metaanalysen				
Schneider 2005, 2006	3.353	<i>Olanzapin</i> (35.3), <i>Risperidon</i> (35.0), <i>Aripiprazol</i> (18.0), <i>Quetiapin</i> (11.7)		

(Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008; Wang et al., 2005) eine einfache Dichotomie (Dosis größer oder kleiner als der Mittelwert) vornimmt; Ballard et al. (2009) und Ray et al. (2009) gehen noch differenzierter vor. Liperoti, Gambassi et al. (2005a,b) machen lediglich Angaben zu Dosierungsbereichen, ohne jedoch statistische Beziehungen zu berechnen.

Auch Auswirkungen der Einnahmedauer werden nur selten untersucht, wobei es hier meist um kurze Zeiträume (Tage bis Wochen) geht, vor allem um die Phase nach Verordnungsbeginn (Douglas & Smeeth, 2008; Gill et al., 2005; Knol et al., 2008; Layton et al., 2005; Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008; Wang et al., 2005, 2007); lediglich Hollis, Forrester et al. (2007), Kleijer et al. (2008), Ray et al. (2009) und Trifirò et al. (2007) sowie vor allem Ballard et al. (2009) versuchen, die initiale Phase mit längerfristiger Einnahme zu vergleichen.

Ein besonders Handicap der beiden finnischen Arbeiten ist, dass Informationen zur Medikation nur für den Studienbeginn (Raivio et al., 2007) bzw. den Interviewzeitpunkt (Hartikainen et al., 2005) vorliegen; etwaige Veränderungen der Medikation in der Folgezeit sind unbekannt und nicht berücksichtigt. In der koreanischen Studie (Suh et al. 2005) bleibt diese Frage unklar. Auch in der Arbeit von Ballard et al. (2009) liegen für die offene Beobachtungsphase nach Abschluss der 12-monatigen randomisierten kontrollierten Phase keine umfassenden sicheren Informationen über den weiteren Medikationsverlauf vor; lediglich aus der Placebogruppe ist die (geringe: 7) Anzahl der Patienten bekannt, die im Verlauf doch wieder ein AP erhielten. Schließlich ist auch in der Studie von Setoguchi et al. (2008) nicht bekannt, ob die Medikation über den gesamten Untersuchungszeitraum von 180 Tagen so weiter weitergeführt wurde wie initial; im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Arbeiten diskutieren Setoguchi et al. (2008) dieses Problem jedoch kritisch. Auch in den Studien von Liperoti, Gambassi et al. (2005a,b), Liperoti, Pedone et al. (2005) und Percudani et al. (2005) finden sich zum Zeitabstand zwischen Erhebung der Medikation und Ereignis bzw. zeitlichen Verlauf der Medikation keine befriedigenden Angaben. Die letztgenannte Arbeit weist darüber hinaus zahlreiche nicht nachvollziehbare Widersprüche in den Zahlenangaben auf.

## Ergebnisse

### Gesamtmortalität (Tabelle 3)

Schneider, Dagerman und Insel (2005) kommen in der Metaanalyse von 15 randomisierten kontrollierten Studien mit Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon bei Demenz zu dem Ergebnis, dass die Mortalität gegenüber Placebo leicht erhöht war. Statistische Signifikanz erreicht dieser Befund jedoch nur, wenn alle Studien miteinander gepoolt wurden. Entsprechend zeigt sich in der Metaanalyse von

Haupt et al. (2006) von sechs Risperidon-Studien nur ein Trend für ein erhöhtes Risiko, der aber nicht signifikant ist (relatives Risiko 1.21, 95 % KI 0.71–2.06).

Die Arbeitsgruppe aus Toronto (Gill et al., 2007) beschreibt eine leicht erhöhte Mortalität unter 2GAP im Vergleich zu Personen ohne AP-Exposition (die sich bei Heimbewohnern etwas deutlicher zeigt) sowie unter 1GAP im Vergleich zu 2GAP (was sich in der Gemeindegkohorte etwas deutlicher zeigt als bei Heimbewohnern). Die Risikoerhöhung scheint über 180 Tage fortzubestehen, mit teilweise leicht abnehmender Tendenz (s. u.). In der Arbeit von Rochon et al. (2008) werden adjustierte OR lediglich für die Summe aller schwerwiegenden Ereignisse insgesamt angegeben. Für die Mortalität werden nur jeweils unkorrigierte Inzidenzraten aufgeführt; diese liegen unter AP deutlich höher als bei nicht exponierten Personen, für 1GAP höher als für 2GAP.

Kales et al. (2007) finden eine statistisch signifikante Mortalitätserhöhung unter 1GAP und 2GAP mit einem statistisch nicht signifikanten Trend zu Ungunsten von 1GAP; das höchste Risiko ergibt sich für Kombinationen von 1GAP und 2GAP. Die Mortalität unter anderen Psychopharmaka ist vergleichbar der Mortalität ohne Psychopharmaka (mit einem Trend zu höherem Risiko bei Personen ohne jegliche Psychopharmaka). Unter den «Gesündesten» (Carlson-Komorbiditäts-Index = 0) sind 1GAP und 2GAP gleichermaßen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, während unter den Patienten mit ausgeprägter Komorbidität nur 1GAP, nicht aber 2GAP mit erhöhter Mortalität verbunden sind.

Trifirò et al. (2007) beschreiben ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter 1GAP wie unter 2GAP. Auch Hartikainen et al. (2005) machen eine deutliche Risikoerhöhung unter AP insgesamt aus, wobei jedoch die o. a. methodischen Einschränkungen zu berücksichtigen sind.

Die Mortalität bei an Pneumonie Erkrankten ist in der Arbeit von Barnett et al. (2006) nur unter 1GAP signifikant erhöht, bei 2GAP findet sich zwar ein Trend, jedoch keine Signifikanz.

Hollis et al. (2006) kommen zu dem Ergebnis, dass die Mortalität unter allen AP erhöht ist. In einer anderen Untersuchung (Hollis, Forrester et al., 2007), finden sie ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für Chlorpromazin (relatives Risiko 1.75, 95 % KI: 1.31–2.34), Haloperidol (1.67, 1.50–1.84), auch für Risperidon, jedoch in geringerem Ausmaß (1.19, 1.02–1.38), nicht hingegen für Carbamazepin (0.58, 0.45–0.75). In einer weiteren Arbeit (Hollis, Grayson et al., 2007), deren große Stichprobe die kleinere Kohorte der eben zitierten Studie mit umfasst, vergleichen die Autoren verschiedene AP sowie Carbamazepin und Valproat miteinander; dabei stellen sie gegenüber Olanzapin als Referenz ein erhöhtes Risiko für Haloperidol, Chlorpromazin und Risperidon fest, für Trifluoperazin, Carbamazepin und Valproat hingegen ein vermindertes.

Nonino et al. (2006) hingegen können keine Mortalitätsdifferenz zwischen Patienten ohne AP und solchen unter

Tabelle 3  
Ergebnisse zur (Gesamt)mortalität

	Risiko erhöht unter AP vs. nicht exponiert			Risiko 1GAP vs. 2GAP			Dosiseffekt	erhöhtes Risiko initial	erhöhtes Risiko Heim	erhöhtes Risiko bei Demenz	Bemerkungen
	alle	1GAP	2GAP	1GAP > 2GAP	1GAP = 2GAP	1GAP < 2GAP					
Ballard 2009	+										Risiko steigt mit Einnahmedauer
Rochon 2008	+	+	+	+					0		Risiko 2GAP vs. nicht exponiert im Heim höher, Risiko 1GAP vs. 2GAP in in Gemeindegemeinschaften höher
Gill 2007	+	+	+	+			+ nur Gemeindegemeinschaften		+/-0		Trend größeres Risiko in Gemeindegemeinschaften. Größtes Risiko Haloperidol
Schneeweiss 2007				+			+	+	0	0	Risiko unter Antikonvulsiva vergleichbar AP, andere Psychopharmaka niedriger
Kales 2007	+	+	+		+			0			Risiko steigt mit Einnahmedauer (nur 2GAP)
Trifiro 2007	+	+	+		+		+				method. Einschränkungen
Raivio 2007	0	0	0								Carbamazepin, Valproat er-niedrigtes Risiko
Hollis 2007a		+									v. a. Haloperidol, aber auch Chlorpromazin, Risperidon vs. Olanzapin erhöht, Carbamazepin, Valproat erniedrigtes Risiko
Hollis 2007b				+			+	+ nur Haloperidol, Chlorpromazin			Risiko v. a. unter Haloperidol, Carbamazepin, Valproat erniedrigtes Risiko
Hollis 2006	+							+ nur Haloperidol, Chlorpromazin			unter 2GAP Trend zu erhöhtem Risiko, identisch zu trizykl. Antidepressiva
Barnett 2006		+	0								Risiko steigt nicht mit Einnahmedauer
Nomino 2006			0					0			

	Risiko erhöht unter AP vs. nicht exponiert			Risiko 1GAP vs. 2GAP		Dosisseffekt	erhöhtes Risiko initial	erhöhtes Risiko Heim	erhöhtes Risiko bei Demenz	Bemerkungen
	1GAP	2GAP	IGAP > 2GAP	IGAP = 2GAP	IGAP < 2GAP					
Wang 2005			+			+	+	0	0	Trend größeres Risiko in in Gemeindegkohorte und nicht dement
Hartikainen 2005	+									method. Einschränkungen
Suh 2005	0									method. Einschränkungen
Schneider 2005		+								nur bei gepoolter Auswertung statist. signifikant
Haupt 2006		0/(+)				0				nur Trend für Erhöhung unter Risperidon, nicht signifikant

Anmerkung: leere Felder = nicht untersucht, + = bestätigt, 0 = nicht bestätigt.

#### Tabelle 4

#### Ergebnisse zum plötzlichen Herztod, Herzrhythmusstörungen

	Risiko erhöht unter AP vs. nicht exponiert			Risiko 1GAP vs. 2GAP		Dosisseffekt	erhöhtes Risiko initial	erhöhtes Risiko Heim	erhöhtes Risiko bei Demenz	Bemerkungen
	1GAP	2GAP	IGAP > 2GAP	IGAP = 2GAP	IGAP < 2GAP					
Ray 2009	+	+	+		(+)	+	+			Trend höheres Risiko 2GAP, Dosisseffekt signifikant Thioridazin, grenzwertig signifikant Risperidon, uneindeutig Haloperidol, nicht vorhanden Clozapin. Keine Änderung Subgruppenanalyse ohne Langzeitgebrauch (> 1 Jahr)
Setoguchi 2008			+			+				
Wang 2007			+				+			initiale Risikoerhöhung nur ZVE, ventr. Arrhythmien erst später
Liperoti 2005b		+								
Straus 2004		+				+	+			nur Butyrophenone (hauptsächlich Pipamperon, Haloperidol)

Anmerkung: leere Felder = nicht untersucht, + = bestätigt, 0 = nicht bestätigt.

2GAP feststellen. Raivio et al. (2007) finden sogar einen Trend zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko für Patienten ohne AP, der in der koreanischen Studie (Suh et al., 2005) sogar statistisch signifikant wird, wobei jedoch bei beiden Arbeiten die o. a. methodischen Einschränkungen berücksichtigen sind.

Die Bostoner Arbeitsgruppe (Schneeweiss et al., 2007; Wang et al., 2005) untersucht nicht das Mortalitätsrisiko unter AP im Vergleich zu Personen ohne AP, sondern vergleicht lediglich die Risiken von 1GAP und 2GAP; es findet sich ein gering erhöhtes Mortalitätsrisiko für 1GAP im Vergleich zu 2GAP (hazard ratio 1.32, 95 % KI 1.23–1.42 – Schneeweiss et al., 2007).

### Kardiovaskuläre Todesursachen, plötzlicher Herztod (Tabelle 4)

Da kardiovaskuläre Todesursachen sind für fast die Hälfte der nicht karzinombedingten Todesfälle verantwortlich (Setoguchi et al., 2008), deshalb soll hier eine ausführlichere Darstellung erfolgen.

Ein erhöhtes Risiko, unter der Behandlung mit einem AP an einem plötzlichen Herztod zu versterben, ist spätestens seit der Veröffentlichung von Ray et al. (2001) bekannt. Das Risiko ist besonders groß bei kardialer Vorschädigung und hohen AP-Dosen. Ein kleinerer Teil des Risikos hängt mit AP-induzierten Myokarditiden und Myopathien zusammen (größtes Risiko für Clozapin), der größere jedoch offenbar mit den elektrophysiologischen Wirkungen (Gründer, 2008).

In der neuen großen Studie von Ray et al. (2009) zeigt sich, dass AP mit einem deutlich erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod assoziiert sind, und zwar 2GAP (2.26, 95 % KI 1.88–2.72) stärker als 1GAP (1.99, 1.68–2.34), ohne dass dieser Unterschied allerdings statistisch signifikant wäre (1.08, 95 % KI 0.82–1.43 zu Ungunsten der 2GAP). Der Befund hat auch für Subgruppen Bestand (nur Patienten, die in den zwei Jahren zuvor keine AP eingenommen hatten; nur Patienten, die das AP kürzer als ein Jahr eingenommen hatten; nur der Zeitraum 1998–2005 anstatt 1990–2005). Er gilt ebenfalls, wenn die Patienten mit Schizophrenie- oder verwandten Diagnosen ausgeschlossen werden, erneut stärker ausgeprägt für 2GAP (1.99, 95 % KI 1.61–2.46) als für 1GAP (1.84, 95 % KI 1.50–2.26). Weiterhin findet sich eine deutliche Dosisabhängigkeit. All dies gilt nur für die gegenwärtige Einnahme von AP, die frühere Einnahme ist nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden. Im Editorial zu dieser Arbeit wird darauf hingewiesen, dass das Risiko in derselben Größenordnung liegt wie das Agranulozytoserisiko unter Clozapin und eine Zehnerpotenz höher als das Mortalitätsrisiko hierbei (Schneeweiss & Avorn, 2009; unter Bezug auf Ray et al., 2009).

Straus et al. (2004) finden ein (dosisabhängig) erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod nur unter Butyrophenonen (hauptsächlich Pipamperon und Haloperidol), nicht aber

bei anderen AP-Klassen oder Lithium; allerdings ist die Fallzahl sehr gering, v. a. für 2GAP (Tabelle 2). In der Untersuchung an Heimbewohnern von Liperoti, Gambassi et al. (2005b) ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Klinikaufnahmen wegen Herzrhythmusstörungen oder -stillstand nur für 1GAP (fast 50 % Haloperidol, 12.5 % Thioridazin), nicht aber für 2GAP (71 % Risperidon), und zwar sowohl bei Personen mit kardialer Vorerkrankung wie ohne. In einer Arbeit der Bostoner Gruppe zeigt sich unter 1GAP vs. 2GAP ein gering aber signifikant erhöhtes Risiko für ZVE innerhalb der ersten Tage und nicht mehr später, für ventrikuläre Arrhythmien hingegen erst nach 60 und 120 Tagen (Wang et al., 2007). Was das Risiko für plötzlichen Herztod insgesamt betrifft, halten Sicouri und Antzelevitch (2008) 2GAP für sicherer als 1GAP; in einer einfachen Dichotomie ordnen sie Chlorpromazin, Pimozid, Thioridazin und Clozapin ein höheres Risiko zu, Trifluoperazin, Haloperidol, Sulpirid und Amisulprid, Quetiapin, Risperidon, Olanzapin sowie Zotepin ein geringeres.

Ergebnisse der CATIE-Studie weisen darauf hin, dass möglicherweise verschiedene AP auf lange Sicht das Risiko für koronare Herzkrankheit unterschiedlich beeinflussen: unter Olanzapin wurde eine Zunahme, unter Perphenazin, Risperidon und Ziprasidon eine Abnahme beobachtet, während sich Quetiapin neutral mit Tendenz zur Verschlechterung verhielt (Daumit et al., 2008). Auch hinsichtlich der Entwicklung eines metabolischen Syndroms ergeben sich Unterschiede für die Substanzen, auch hier mit dem ungünstigsten Ergebnis für Olanzapin (Meyer et al., 2008).

Bei der Diskussion um den plötzlichen Herztod nehmen die QTc-Zeit-Verlängerung und Toursades de pointes (TdP) eine herausragende Bedeutung ein. Die Assoziation zwischen QTc-Zeit, TdP und plötzlichem Herztod ist am frühesten und besten belegt für das Phenothiazin Thioridazin und das Diphenylbutylpiperidinderivat Pimozid. QTc-Zeit-Verlängerungen sind jedoch in unterschiedlichem Ausmaß bei allen heute gängigen 2GAP (Ausnahme wohl Aripiprazol, Gründer, 2008) sowie bei 1GAP vom Phenothiazin- und Butyrophenontyp bekannt. (Lange-Asschenfeldt, 2008) Das Risiko ist für Thioridazin am größten, was in vielen Ländern zu einem deutlichen Verordnungsrückgang oder zur Marktrücknahme geführt hat.

Drici und Priori (2007) sowie Witchel, Hancox und Nutt (2003) zitieren eine klinische Studie, die das Ausmaß der QTc-Verlängerung für verschiedene AP bestimmt hat (Tabelle 5): Thioridazin (35.6 ms) > Ziprasidon > Quetiapin > Risperidon > Olanzapin > Haloperidol (4.7 ms), Haverkamp und Deuschle (2006) zitieren eine andere klinische Studie mit fast identischen Werten bei gleicher Rangfolge. Eine österreichische Übersichtsarbeit (Stöllberger, Huber & Finsterer, 2005) zeigt unter Auswertung zahlreicher Publikationen eine abweichende Liste: Thioridazin (30 ms) > Melperon (30 ms) > Ziprasidon > Pimozid > Olanzapin > Haloperidol > Quetiapin > Risperidon > Clozapin (5 ms). Während QTc-Zeit-Verlängerung und Arrhythmierisiko für Thioridazin vielfältig belegt sind, gibt es zu Melperon le-

Tabelle 5  
Auswirkungen von Antipsychotika auf die QT-Zeit

	Haverkamp & Deuschle 2006 eine Studie		Witchel et al. 2003 eine Studie	Stöllberger et al. 2005 Daten aus verschiedenen Studien		
	+ QTc (Friderica)	+ QTc (Bazett)	+ QTc (Bazett)	+ QTc	TdP	Bemerkungen
Thioridazin	29.6 ms	35.8 ms	35.6 ms	30 ms	beschrieben	25 ms + QTC schon bei 50 mg/d
Ziprasidon	15.6 ms	20.6 ms	20.3 ms	10–17 ms	nicht beschrieben	
Quetiapin	4.8 ms	14.5 ms	14.5 ms	6 ms	nicht beschrieben	
Risperidon	3.0 ms	10.0/11.6 ms	9.1 ms	3.6–3.9/5.4 ms	beschrieben ?	
Olanzapin	1.1 ms	6.4 ms	6.8 ms	1.7–10 ms	nicht beschrieben	Einzelfälle QTc deutlich länger
Haloperidol	7.3 ms	4.7 ms	4.7 ms	7 ms	beschrieben	Einzelfälle QTc deutlich länger
Melperon				eine Studie, 30 ms	beschrieben	Antiarrhythmischer Effekt Kl. III
Pimozid				13 ms	beschrieben	TdP bei Intoxikation
Clozapin				5 ms	nicht beschrieben	Einzelfälle QTc deutlich länger
Flupentixol				Ausmaß ?	nicht beschrieben	
Fluphenazin				eine Studie, Ausmaß?	beschrieben	
Sulpirid				eine taiwanische Arbeit, OR 1.001 bei hoher Dosierung	beschrieben	OR für weibl. Geschlecht (3.355), hohes Alter (1.040), Thioridazin (1.007), Clozapin (1.006), Chlorpromazin (1.003), Lin et al., 2004
Amisulprid				eine Kasuistik	nicht beschrieben	
Perphenazin				eine Kasuistik	eine Kasuistik	
Levomepromazin				eine Kasuistik	eine Kasuistik	
Prothipendyl				nicht beschrieben	nicht beschrieben	
Chlorprothixen				nicht beschrieben	nicht beschrieben	
Zuclopenthixol				nicht beschrieben	nicht beschrieben	
Zotepin				nicht beschrieben	nicht beschrieben	
Dixyrazin				nicht beschrieben	nicht beschrieben	

diglich eine ältere kanadische Arbeit (Hui et al., 1990), die eine QTc-Zeit-Verlängerung von 30 ms beschreibt, d. h. in der Größenordnung von Thioridazin. Melperon wurde hier als Antiarrhythmikum bei Patienten mit symptomatischer ventrikulärer Tachykardie erprobt; die erwähnte QTc-Zeit-Verlängerung zeigte sich erst im Dosisbereich von 240 mg/d und höher, wo bereits mehrere Probanden aufgrund neurologischer Nebenwirkungen die Studie abbrechen, während die vergleichbare QTc-Zeit-Verlängerung bei Thioridazin bereits in niedrigeren Dosen auftreten auftritt (Stöllberger et al., 2005).

Clozapin-Überdosierungen führten in einer Untersuchung in 66 % u. a. zu Tachykardien, während über 66 % der Risperidon-Überdosierungen asymptomatisch verliefen (nach Witchel et al., 2003). Stöllberger et al. (2005) zitieren eine große Kohortenstudie an schizophrenen Patienten, in der Herzstillstand und ventrikuläre Rhythmus-

störungen unter Risperidon 1.5fach häufiger auftraten als unter Haloperidol, paradoxerweise unter den niedrigsten Risperidon-Dosen am häufigsten; unter Clozapin war das Risiko hingegen 0.7fach geringer. Diese Effekte sind dosisabhängig und treten vielfach (nur?) bei Überdosierung/Intoxikation auf (Stöllberger et al., 2005). Witchel et al. (2003) weisen darauf hin, dass es problematisch ist, Todesfälle bestimmten AP in therapeutischer Dosierung zuzuordnen, weil es eine bekannte Assoziation zwischen schizophrenen Erkrankungen und kardiovaskulären Todesfällen gibt; so wurde in einer Studie bei unmedizierten akut psychotischen Patienten eine um 48 ms verlängerte QTc-Zeit gegenüber stabilen psychiatrischen Ambulanzpatienten festgestellt (nach Stöllberger et al., 2005).

Generell ist das TdP-Risiko unter AP höher als unter Antidepressiva (Sicouri & Antzelevitch, 2008). Für verschiedene Substanzen lagen bis 2005 zwar publizierte Berichte über

QTc-Zeit-Verlängerungen, nicht aber über TdP vor (Olanzapin, Clozapin, Quetiapin, Flupentixol, Amisulprid, Ziprasidon); für einige weitere Substanzen gab es weder Berichte über eine QTc-Zeit-Verlängerung noch über TdP (Prothipendyl, Chlorprothixen, Zuclopenthixol, Zotepin, Dixyrazin). Eine neuere Arbeit (Drici & Priori, 2007) erwähnt allerdings Berichte über TdP unter Quetiapin und Risperidon. Sicouri und Antzelevitch (2008) ordnen Chlorpromazin, Haloperidol, Pimozid, Sertindol und Thioridazin der Kategorie 1 zu, d. h. das Risiko der Verursachung von TdP ist allgemein akzeptiert; demgegenüber gehören Clozapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon zur Kategorie 2, d. h. noch nicht ausreichende Evidenz. Andere Substanzen führen sie nicht namentlich auf. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass verschiedene v. a. ältere Substanzen nicht systematisch untersucht sind; für alle aufgeführten Substanzen sind außer QTc-Zeit-Verlängerung und TdP auch andere kardiale Nebenwirkungen beschrieben (Stöllberger et al., 2005). Bemerkenswerterweise erscheint Clozapin im Hinblick auf QTc-Zeit-Verlängerung und TdP relativ unbedenklich, zwei im Rahmen der Arzneimittelüberwachung berichtete Fälle von TdP hingen offenbar mit der Komedikation zusammen, und klinisch relevante QTc-Zeit-Verlängerungen wurden in Studien nicht beschrieben (Haverkamp & Deuschle, 2006). Andererseits ergibt die Studie von Ray et al. (2009) das größte Risiko für plötzlichen Herztod für Clozapin, und zwar dosisunabhängig. In der systematischen Darstellung von Stöllberger et al. (2005) fehlt Pipamperon, die Autoren erwähnen lediglich die Studie von Straus et al. (2004), die ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod nahelegt – allerdings ist die Fallzahl sehr gering, v. a. für 2GAP (Tabelle 2); Haverkamp und Deuschle (2006) zitieren je einen Fallbericht über TdP bei Pipamperon-Intoxikation bzw. unter Tiaprid; bei der aus den Niederlanden berichteten Pipamperon-Kasuistik handelt es sich um ein herzgesundes 16-jähriges Mädchen mit einer Mischintoxikation aus Pipamperon, Fluoxetin und Oxazepam, wobei die Dosierungen nicht genannt sind (Bont, Bosker, Brus, Yska & Bosch, 1998). Aripiprazol erscheint unbedenklich (Drici & Priori, 2007; Haverkamp & Deuschle, 2006), bei Sertindol korreliert die bedeutsame QTc-Zeit-Verlängerung offenbar nicht mit dem Auftreten von Arrhythmien oder TdP, weshalb die Substanz nach der Marktrücknahme 1998 nun mit Warnhinweis wieder verfügbar ist (Haverkamp & Deuschle, 2006). Auch unter Ziprasidon wurde trotz bekannter QTc-Zeit-Verlängerung in sechs Jahren auf dem US-Markt kein Fall von plötzlichem Herztod bekannt (Sicouri & Antzelevitch, 2008).

Wichtig ist schließlich, dass eine QTc-Verlängerung bei verschiedenen Pharmaka zu unterschiedlichen Zeiten manifest zu werden scheint: bei Haloperidol oder Droperidol innerhalb von Stunden oder gar Minuten, unter Thioridazin oder Pimozid nach Wochen und bei Clozapin oder Olanzapin erst nach Monaten bis Jahren (Lange-Asschenfeldt, 2008). Die Gefahr von TdP ist unter kardialen Medikamenten, allen voran Sotalol, sicherlich größer als unter AP. Insgesamt ist die Inzidenz nur schwer mit Sicherheit festzustellen (oft retrospektive Kasuistiken ohne ausreichende Dokumentation).

TdP bei jüngeren Patienten sind sehr selten, überwiegend sind ältere Menschen betroffen, bei denen die u. a. Risikofaktoren kumulieren. (Haverkamp & Deuschle, 2006).

Problematisch ist, dass bisher eine direkte Korrelation zwischen QTc-Zeit-Verlängerung und TdP bzw. plötzlichem Herztod nicht nachgewiesen ist (Drici & Priori, 2007; Lange-Asschenfeldt, 2008), begründet u. a. darin, dass für die Frequenzkorrekturberechnung unterschiedliche Verfahren zur Anwendung kommen, meist die Formeln nach Bazett oder Friderica (Haverkamp & Deuschle, 2006; Witchel et al., 2003). Zumindest für einige Substanzen scheint kein direkter Zusammenhang zu bestehen (Gründer, 2008). Zahlreiche Medikamente(nklassen) können zu QTc-Zeit-Verlängerungen führen; bei repolarisationsverlängernden Antiarrhythmika spiegelt dies die therapeutische Wirkung wider, das Ausmaß der QTc-Zeit-Verlängerung korreliert hier gut mit der Häufigkeit von TdP, nicht aber bei anderen Substanzklassen wie AP; ein Beispiel für geringe proarrhythmische Eigenschaften trotz bedeutsamer QTc-Zeit-Verlängerung ist Sertindol. Wichtiger als die QTc-Zeit-Verlängerung sind Medikamenteneffekte auf die Membranpermeabilität oder die Repolarisationsvariabilität. Das Risiko für TdP wächst bei überschießender Verlängerung und morphologischen Veränderungen der T-Welle. Die Gefahr einer relevanten QTc-Zeit-Verlängerung oder von TdP hängt nicht nur von einem einzelnen Medikament ab, sondern ganz wesentlich von zusätzlichen Faktoren: Elektrolytstörungen (bes. Hypokaliämie, bzgl. der Häufigkeit vielleicht der wichtigste und vor allem therapeutisch gut beeinflussbare Risikofaktor, aber auch Hypomagneiämie), Komedikation mit ebenfalls QTc-verlängernder Wirkung (trizyklische Antidepressiva, Antiarrhythmika, Makrolidantibiotika u. a. – nicht immer dosisabhängig wie bei den AP), vorbestehende QTc-Zeit-Verlängerung, Bradykardie, höhergradige AV-Blockierungen, Myokardhypertrophie z. B. bei Hypertonie. Das Risiko ist erhöht bei hohen Serumkonzentrationen und schneller Anflutung, relevant sind deshalb auch Interaktionen über das Zytosystem, die die Serumkonzentration eines AP erst in einen gefährlichen Bereich anheben können. Schließlich spielt eine individuell verringerte Repolarisationsreserve als Folge genetischer Mutationen eine Rolle; die molekularbiologischen Vorgänge um die Ionenkanäle und Störungen des Proteinaustauschs werden intensiv erforscht, das kongenitale long-QT-Syndrom dient als Prototyp. (Gupta, Lawrence, Krishnan, Kavinsky & Trohman, 2007; Haverkamp & Deuschle, 2006; Kannankeril & Roden, 2007; Sicouri & Antzelevitch, 2008). Während gemeinhin davon ausgegangen wird, dass QTc-Zeit-Verlängerungen bei Frauen deutlich häufiger auftreten (Drici & Clément, 2001), gibt es einzelne Studien mit dem gegenteiligen Ergebnis (Stöllberger et al., 2005).

Im Hinblick auf das Brugada-Syndrom ist die Datenlage sehr viel unvollständiger. Offenbar sind eher tri- und tetrazyklische Antidepressiva sowie Lithium betroffen als AP,

Fallberichte liegen allerdings für Trifluoperazin und Loxapin vor (Sicouri & Antzelevitch, 2008).

## Schlaganfall und «zerebrovaskuläre Ereignisse» (ZVE – Tabelle 6)

Schneider, Dagerman und Insel (2006) kommen in der Metaanalyse von 15 randomisierten kontrollierten Studien mit Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon bei Demenz zu dem Ergebnis, dass das Risiko für ZVE für alle vier Substanzen, speziell aber für Risperidon erhöht ist.

Die unkorrigierte Inzidenz von ZVE ist in der Studie von Rochon et al. (2008) bei Heimbewohnern unter 1GAP und 2GAP gleich hoch, während sie in der Gemeindegkohorte unter 2GAP höher liegt.

Gill et al. (2005) sowie Douglas und Smeeth (2008) beschränken sich auf die Zeit bis 2002, um Verfälschungen durch Reaktionen auf die ab 2003 aufkommenden Berichte über erhöhte Inzidenz von ZVE unter 2GAP zu vermeiden; auch die andere Untersuchung aus Toronto/Ontario (Herrmann et al., 2004) wählt diesen Zeitraum. Gill et al. (2005) und Douglas und Smeeth (2008) beziehen nur komplette Schlaganfälle ein, nicht TIA. Kleijer et al. (2008) berücksichtigen Schlaganfälle (differenziert nach ischämisch und hämorrhagisch) sowie TIA, Liperoti, Gambassi et al. (2005a) nur ischämische Schlaganfälle und TIA, Barnett et al. (2007), Finkel et al. (2005) sowie Percudani et al. (2005) ein noch weiteres Spektrum von ZVE, ebenso Herrmann et al. (2004) und Layton et al. (2005). Alle sieben letztgenannten erfassen ebenso wie Gill et al. (2005) explizit ausschließlich stationäre Einweisungen, während Douglas und Smeeth (2008) hierzu keine Auskunft geben.

Kleijer et al. (2008) finden ein erhöhtes Risiko nur initial, nicht aber bei längerfristiger Einnahme über drei Monate hinaus. Auch Douglas und Smeeth (2008) errechnen ein erhöhtes Risiko (rate ratio 2.66) für die erste Zeit (drei Monate) der AP-Einnahme, während die rate ratio für die Perioden mit AP-Exposition insgesamt nur 1.73 beträgt, das Risiko also im weiteren Verlauf deutlich abnimmt. Nach Beendigung der AP-Einnahme sinkt das Risiko in der Studie von Kleijer et al. (2008) bereits nach einem Monate deutlich ab, bei Douglas und Smeeth (2008) etwas langsamer, es erreicht in beiden Studien aber erst jenseits von drei Monaten das Ausgangsniveau. In einer Arbeit der Bostoner Gruppe zeigt sich ein gering aber signifikant erhöhtes Risiko für ZVE nur innerhalb der ersten 30 Tage, nicht mehr nach 60 und 120 Tagen (Wang et al., 2007).

Mit Ausnahme von Kleijer et al. (2008) differenzieren die Studien nicht zwischen verschiedenen Schlaganfallformen. Allerdings ist bei einem Teil der Stichprobe von Douglas und Smeeth (2008) ein blutiger Insult explizit verschlüsselt; für diese Untergruppe findet sich kein erhöhtes Risiko, so dass die Autoren davon ausgehen, dass nur ischämische Ereignisse betroffen sind. Das bereits zu Behandlungsbeginn erhöhte Risiko deutet darauf hin, dass

nicht die metabolischen Effekte der AP und die Gewichtserhöhung dafür verantwortlich sein können, denn diese greifen nicht in so kurzer Zeit. In der Untersuchung von Kleijer et al. (2008) ergibt sich hingegen kein Unterschied zwischen ischämischen und hämorrhagischen Infarkten und bei Ausschluss der TIA-Fälle.

Kleijer et al. (2008) differenzieren nicht nach verschiedenen AP-Gruppen/Substanzen. Douglas und Smeeth (2008) kommen zu dem Ergebnis, dass das Schlaganfallrisiko unter allen AP erhöht ist, jedoch unter 2GAP (rate ratio 2.32, 95 % KI 1.73–3.10) deutlich ausgeprägter als unter 1GAP (1.69, 1.55–1.84), was sich besonders akzentuiert bei Demenzkranken zeigt (2GAP: 5.86, 3.01–11.38 vs. 1GAP: 3.26, 2.73–3.89).

Gill et al. (2005) fokussieren ausschließlich auf den Vergleich von 2GAP mit 1GAP, wobei sie keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen können. Dies gilt auch für «chronic use», definiert als mindestens zwei aufeinander folgende Verordnungen. Auch Herrmann et al. (2004) finden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen 1GAP und den 2GAP Risperidon und Olanzapin, allerdings mit einem Trend zu einem höheren Risiko für Risperidon. Beide Arbeiten stützen sich auf Datenmaterial aus Ontario mit etwas unterschiedlichen Stichproben in identischem Untersuchungszeitraum. Liperoti, Gambassi et al. (2005a) finden bei demenzkranken Heimbewohnern weder unter 1GAP noch unter 2GAP ein erhöhtes Risiko für ZVE, eine Schlaganfallvorgeschichte erhöht nur im Fall von Olanzapin, Quetiapin und Clozapin das Risiko, nicht im Fall von Risperidon oder 1GAP. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Untersuchung von Percudani et al. (2005) gegenüber Haloperidol ein erhöhtes Risiko für 2GAP als Gruppe, das bei Differenzierung nach Substanzen aber nur noch für Risperidon Bestand hat. Genau umgekehrt stellt sich die Situation bei Finkel et al. (2005) dar: Haloperidol ist mit einem diskret aber signifikant erhöhten Risiko gegenüber Risperidon verbunden, noch höher ist das Risiko für Benzodiazepine, während sich die 2GAP Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon nicht voneinander unterscheiden. Eine große italienische Studie schließlich kommt zu dem Ergebnis, dass eine signifikante Risikoerhöhung besteht für 2GAP (2.46, 95 % KI 1.07–5.65) und eine noch deutlichere für 1GAP (Butyrophenone 3.55, 95 % KI 1.56–8.07), Phenotiazine 5.79, 95 % KI 3.07–10.9), wobei das Risiko für die Untergruppe der substituierten Benzamide (Sulpirid und Amisulprid) nur grenzwertig erhöht ist (2.20, 0.98–4.90; Sacchetti et al., 2008).

Layton et al. (2005) vergleichen die Häufigkeit von ZVE unter Olanzapin (Referenz da am häufigsten eingesetzt), Risperidon und Quetiapin anhand einer freiwilligen hausärztlichen Zusatzdokumentation (PME – prescription event monitoring) mit einer Rücklaufquote von etwa zwei Dritteln über alle Altersgruppen, wobei Patienten ab 70 Jahre 10.8 % ausmachen (Alter unbekannt in 15.2 %) und Demenz als Indikation in 2.0 % genannt wird (Indikation unbekannt in 26.5 %). Informationen über Komedikation und

Tabelle 6  
Ergebnisse zu Schlaganfall und zerebrovaskulären Ereignissen

	Risiko erhöht unter AP vs. nicht exponiert				Risiko 1GAP vs. 2GAP			Dosisseffekt	erhöhtes Risiko initial	erhöhtes Risiko Heim	erhöhtes Risiko bei Demenz	Bemerkungen
	alle	1GAP	2GAP	1GAP > 2GAP	1GAP > 2GAP	1GAP = 2GAP	1GAP < 2GAP					
Ballard 2009	0	0	0									kleine Stichprobe
Rochon 2008	+	+	+		+	+			0			ZVE: Trend höheres Risiko 2GAP
Douglas 2008	+	+	+		+	+		+		+		kardiovask. Risiken bei Fäulen größer
Kleijer 2008	+	+	+	+	(0)			+				Risiko 2GAP = Butyrophe- none, höher Phenothiazine, geringer subst. Benzamide
Sacchetti 2008	+	+	+	(+)	(+)							Trend höheres Risiko Haloperidol
Barnett 2007	0	0	0		+	+						kein Anstieg bei „chronic use“
Gill 2005												Risiko OLA-RIS-QUE gleich, Ereigniseintritt unter RIS zeitlich früher
Layton 2005								(+)		(+)		Unter RIS Frauen häufiger betroffen als Männer method. Einschränkungen
Percudani 2005												bei Differenzierung nur für Risperidon method. Einschränkungen
Liperoti 2005a	0	0	0		+	+						erhöhtes Risiko bei ZVE-Anamnese nur Olanzapin method. Einschränkungen
Finkel 2005				(+)								Haloperidol diskret erhöhtes Risiko vs. Risperidon
Herrmann 2004					+	+						Trend höheres Risiko Risperidon
Schneider 2006					+	+						ZVE: v. a. Risperidon

Anmerkung: leere Felder = nicht untersucht, + = bestätigt, 0 = nicht bestätigt.

Komorbidität bzw. kardiovaskuläre Risikofaktoren liegen nicht vor. Es findet sich kein Unterschied in der korrigierten Inzidenz zwischen den drei Substanzen, allerdings treten die Ereignisse unter Risperidon zeitlich früher auf. Außerdem ist die Inzidenz bei Frauen unter Risperidon deutlich höher als bei Männern, was für die beiden anderen Substanzen nicht zutrifft. Das Risiko für ZVE scheint bei Verordnung unter der Diagnose Demenz höher zu sein, wobei bemerkenswerterweise unter der am häufigsten insgesamt eingesetzten Substanz Olanzapin bei der Indikation Demenz kein ZVE eintrat; hierbei ist allerdings der geringe Anteil dieser Diagnose bei gleichzeitig dem hohen Anteil unklarer Indikation zu berücksichtigen, der den Autoren zufolge zumindest teilweise dem Umstand geschuldet sein dürfte, dass es sich um eine off-label-Anwendung handelt. Zu berücksichtigen sind die methodischen Einschränkungen der Untersuchung.

Barnett et al. (2007) können keine statistisch signifikanten Risikodifferenzen zwischen den Patienten ohne AP, mit 1GAP oder mit 2GAP finden, allerdings zeigt sich ein Trend zu einem erhöhten Risiko unter AP-Behandlung ab, es zeigt sich auch ein Trend zu einem größeren Risiko unter Haloperidol als unter den 2GAP Olanzapin, Quetiapin und Risperidon, die sich voneinander nicht signifikant unterscheiden. Die Art der Demenz ist in dieser Untersuchung von Bedeutung: für Patienten mit einer vaskulären Demenz ist das Risiko signifikant erhöht im Vergleich zu denen mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ. In der Untersuchung von Gill et al. (2005) ist das Risiko bei vorliegender Schlaganfallanamnese etwa 10-fach erhöht, bei Vorhofflimmern etwa verdoppelt.

Keine erhöhte Rate von ZVE zeigt sich – bei allerdings nur kleiner Stichprobe – in der Studie von Ballard et al. (2009).

## Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen (Tabelle 7)

Rochon et al. (2008) betrachten neben der Mortalität auch **extrapyramidalmotorische Symptome (EPS)**, ZVE, Hüftfrakturen und akute Krankenhausaufnahmen insgesamt. Sie stellen innerhalb der ersten 30 Tage einer AP-Behandlung ein erhöhtes Risiko für alle diese Ereignisse fest, das unter 1GAP stärker erhöht ist als unter 2GAP, was sich in der Gemeindegkohorte (OR 3.19 für 2GAP, 3.81 für 1GAP) sehr viel ausgeprägter zeigt als bei Heimbewohnern (OR 1.92 für 2GAP, 2.38 für 1GAP). Die unkorrigierte Inzidenz von EPS ist bei Heimbewohnern unter 1GAP und 2GAP gleich hoch, während sie in Gemeindegkohorte unter 2GAP höher liegt.

Eine israelische Arbeitsgruppe (Barak et al., 2007) findet in einer retrospektiven Krankenblattauswertung von stationären Patienten einer Universitätsklinik kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle oder die Verlegung aus der psychiatrischen in die

somatische Klinik aus kardialer und kardiovaskulärer Ursache unter Antipsychotika insgesamt und keine statistisch signifikante Differenz zwischen 1GAP und 2GAP; die Autoren halten die Einschränkung der Antipsychotikaaanwendung bei alten Patienten für «verfrüht». Allerdings hatten nur 17 % der 3.111 eingeschlossenen Patienten eine Demenzdiagnose, und es zeigte sich ein Trend zu einem höheren Risiko unter 1GAP gegenüber 2GAP.

Schneider, Dagerman et al. (2006) kommen in der Metaanalyse von 15 randomisierten kontrollierten Studien mit Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon bei Demenz zu dem Ergebnis, dass alle vier Substanzen mit einem erhöhten Risiko für Somnolenz verbunden waren. Ein erhöhtes Risiko für Stürze oder Verletzungen zeigte sich für keine Substanz, wohl aber für Gangstörungen unter Olanzapin und Risperidon und für EPS nur unter Risperidon. Auch eine erhöhte Ödemneigung war nur mit Olanzapin und Risperidon verbunden, ein gesteigertes Risiko für Harnwegsinfekte oder Urininkontinenz hingegen zeigte sich bei allen vier Substanzen, ebenso eine Reduzierung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

In einer holländischen Untersuchung (Knol et al., 2008) findet sich unter AP ein erhöhtes Pneumonierisiko (OR 1.6, 95 % KI 1.3–2.1), und zwar besonders zu Behandlungsbeginn (OR 4.5 innerhalb der ersten Behandlungswoche). Das Risiko ist noch höher nach Ausschluss von Patienten mit Antibiotika- oder Benzodiazepineinnahme in der Woche vor der Klinikaufnahme wg. Pneumonie (OR 1.8 bzw. 1.9).

Ein Zusammenhang zwischen AP und venösen Thrombosen wurde bereits bald nach Einführung der Phenothiazine in den 1950er vermutet. Zornberg und Jick (2000) fanden bei Personen bis 60 Jahre kein erhöhtes Risiko für 2GAP, wohl aber für 1GAP, und hier besonders für niederdopierte Substanzen sowie in den ersten Monaten der Behandlung. Hinsichtlich der 2GAP konzentrierte sich die Diskussion lange Zeit auf Clozapin, ein Zusammenhang besteht jedoch offenbar auch für andere AP (Trifirò, Spina & Gambassi, 2009). Eine kleine französische Fall-Kontroll-Studie auf der Basis von Klinikdaten weist auf ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko unter AP insgesamt hin, nicht aber für Antidepressiva (Lacut et al., 2007). Die Auswertung der WHO-Nebenwirkungsdatenbank zeigt nach Ausschluss der Clozapin-assoziierten Fälle (375 von 754) einen Zusammenhang mit venösen Thrombosen nur für 2GAP, nicht aber für 1GAP als Gruppe; eine Häufung findet sich für Sertindol, Olanzapin und Zuclopenthixol (Hägg, Bate, Stahl & Spigset, 2008). Eine große Studie mit Daten aus US-amerikanischen Altenheimen ergibt eine statistisch signifikante Risikoerhöhung nur für die 2GAP Risperidon, Olanzapin, Clozapin und Quetiapin, nicht aber für Phenothiazine oder andere 1GAP; dieser Befund bestätigt sich auch für die Subgruppe der Heimbewohner ohne Risikofaktoren. Das größte Risiko ergibt sich Kombinationen von Risperidon oder Olanzapin mit Haloperidol oder Thioridazin (Liperoti, Pedone et al., 2005). Eine schwedische Autopsiestudie deutet auf ein erhöhtes Lungenembolierisiko unter 2GAP sowie niederdopierten 1GAP hin (Jönsson

Tabelle 7  
Ergebnisse zu anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen

	Risiko erhöht unter AP vs. nicht exponiert		Risiko 1GAP vs. 2GAP		Dosisseffekt	erhöhtes Risiko initial	erhöhtes Risiko Heim	erhöhtes Risiko bei Demenz	Bemerkungen
	alle	IGAP	2GAP	IGAP > 2GAP					
Rochon 2008	+	+	+	(+)			0		Klinikaufnahmen: Trend erhöhtes Risiko bei Pers. in Gemeindekohorte für
Kno1 2008	+	+	+		0	+			
Barak 2007	0	0	0						method. Einschränkungen
Liperoti, Pedone et al. 2005		0	+						
Schneider 2006			+						ZVE: v. a. Risperidon

Anmerkung: leere Felder = nicht untersucht, + = bestätigt, 0 = nicht bestätigt.

et al., 2008). Eine japanische Autopsiestudie legt ein erhöhtes Lungenembolierisiko unter AP vor allem für Frauen nahe (Hamanaka et al., 2004).

Oberschenkelhals- bzw. Hüftfrakturen als Sturzfolgen sind eines der großen Themen der Geriatrie, zur Erforschung der Risikokonstellationen inkl. der Einflüsse von Medikamenten existiert eine Fülle an Literatur. Eine erschöpfende Darstellung ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, die Ergebnisse sind uneinheitlich. Während Takouche, Montes-Martínez, Gill und Etminan (2007) in ihrer Metaanalyse ein mäßig aber signifikant erhöhtes Hüftfraktur-Risiko für AP insgesamt erkennen, können Bolton et al. (2008) in ihrer Metaanalyse dieses für AP im Gegensatz zu anderen psychotropen Substanzen nicht nachweisen. Eine Untersuchung von Liperoti et al. (2007) an Heimbewohnern in 6 US-Bundesstaaten, die sich auf Sekundärdaten (Sozialversicherung, Heimdokumentation) stützt, findet ein erhöhtes Hüftfraktur-Risiko für 1GAP und für 2GAP gleichermaßen, hingegen zeigt sich in einer aktuellen niederländischen Studie eine Risikoerhöhung nur für 1GAP (Pouwels et al, 2009). Eine britische Untersuchung kann bei erhöhtem Hüftfraktur-Risiko für AP insgesamt keinen Einfluss von Dosis, Behandlungsdauer oder Rezeptoraffinität ( $\alpha$ -1 bzw. H1) nachweisen (Hugenholtz, Heerdink, van Staa, Nolen & Egberts, 2005). In einer australischen Studie ist das Sturzrisiko unter 2GAP nicht geringer als unter 1GAP, allerdings für Olanzapin höher als für Risperidon (Hien et al., 2005). In der Metaanalyse von Schneider, Dagerman et al. (2006), lässt sich für Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon kein erhöhtes Sturz- oder Verletzungsrisiko nachweisen.

### Dosierungen und Behandlungsdauer

In den Untersuchungen der Bostoner Gruppe (Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008; Wang et al., 2005) zeigt sich ebenso wie bei Trifirò et al. (2007) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter höheren Dosierungen.

In der großen Studie von Ray et al. (2009) findet sich eine deutliche Dosisabhängigkeit des Risikos für plötzlichen Herztod für Thioridazin (statistisch signifikant), Risperidon (statistisch grenzwertig signifikant) sowie Haloperidol, Olanzapin und Quetiapin (Trend), wobei unter Risperidon und Haloperidol das Risiko bereits bei mittleren Dosierungen deutlich erhöht ist, bei Thioridazin und Quetiapin erst bei hohen Dosen. Für Clozapin, die Substanz mit dem größten Risiko, kann keine Dosisabhängigkeit nachgewiesen werden. Unter den 1GAP wurden nur die beiden am häufigsten verwendeten Substanzen Thioridazin und Haloperidol einzeln untersucht (25.1 % bzw. 18.1 % der 1GAP). Für die 1GAP insgesamt findet sich trotz des hohen Anteils von Thioridazin mit den bekannten kardialen Risiken noch kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für niedrige Dosen, sondern nur ein Trend. Das gilt für die Gesamtstichprobe (1.31, 95 % KI 0.97–1.77) wie auch für die Subgruppe nach Ausschluss der Patienten mit Schizophre-

nie- und verwandten Diagnosen (1.13, 95 % KI 0.81–1.59). Die 2GAP hingegen sind in der Gesamtstichprobe auch bei niedriger Dosierung mit einem statistisch signifikanten Risiko verbunden, für die Subgruppe ohne Schizophreniepatienten findet sich keine statische Signifikanz mehr, der Trend ist aber erneut deutlicher als bei den 1GAP (1.52, 95 % KI 0.94–2.44). Die Arbeit von Straus et al. (2004) zeigt ebenfalls ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod unter AP.

Knol et al. (2008) finden hingegen keinen Dosisseffekt hinsichtlich der Pneumonieinzidenz.

Hollis, Grayson et al. (2007) beschreiben ein dosiskorreliertes Mortalitätsrisiko nur für Haloperidol, nicht hingegen für andere AP bzw. Carbamazepin und Valproat. Als besonders hoch erweist sich das Risiko bei Patienten, die mit parenteralen oder oral-flüssigen Haloperidol-Zubereitungen behandelt werden; die Autoren diskutieren, ob es sich hierbei evtl. um eine Selektion besonders schwer kranker und gefährdeter (Delir-) Patienten handelt.

In der Arbeit von Ballard et al. (2009) sind zwar die Dosierungen detailliert erfasst (wobei 12 % der Patienten, die der Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, gegenüber 20 % aus der Placebogruppe vor der Randomisierung hohe Dosierungen erhalten hatten, keiner «sehr niedrige», alle anderen «niedrige»), zu evtl. Auswirkungen werden jedoch keine Aussagen gemacht.

Die Abnahme des Risikos für ZVE bei fortgesetzter AP-Einnahme innerhalb von drei Monaten ist in der Studie von Kleijer et al. (2008) bei hohen und niedrigen Dosierungen gleich, Fälle und Kontrollen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Dosierung.

In der Metaanalyse von Haupt et al. (2006) lässt sich keine sichere Dosisabhängigkeit nachweisen; das größte Mortalitätsrisiko findet sich bei einer Tagesdosis von 1 mg, bei Dosierungen darüber und darunter ist es geringer. Auch Zornberg und Jick (2000) finden ein niedrigeres Thromboserisiko bei höheren Dosen.

Douglas und Smeeth (2008) wie Kleijer et al. (2008) beschreiben ein deutlich erhöhtes Risiko für Schlaganfälle bzw. ZVE zu Beginn der Behandlung, eindrucksvoll erhöht innerhalb der ersten sieben Tage (OR 9.9 – Kleijer et al., 2008). Douglas und Smeeth (2008) errechnen ein erhöhtes Risiko (rate ratio 2.66) für die ersten drei Monate der AP-Einnahme, während die rate ratio für die Perioden mit AP-Exposition insgesamt nur 1.73 beträgt, das Risiko also im weiteren Verlauf deutlich abnimmt. Kleijer et al. (2008) finden kein erhöhtes Risiko bei längerfristiger Einnahme über drei Monate hinaus. Nach Beendigung der AP-Einnahme sinkt das Risiko in ihrer Studie bereits nach einem Monate deutlich ab, bei Douglas und Smeeth (2008) etwas langsamer, es erreicht in beiden Untersuchungen aber erst jenseits von drei Monaten das Ausgangsniveau.

Die Studien der Bostoner Gruppe (Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008; Wang et al., 2005) zeigen neben dem Dosisseffekt auch einen Effekt der Behandlungsdauer mit einem leicht bis mäßig erhöhten Risiko für Mortalität bzw. kardiovaskuläre Mortalität zu Beginn der Be-

handlung mit einem 1GAP im Vergleich zu 2GAP. Für die Gesamtheit der kardiovaskulären Todesfälle ist das Risiko von 1GAP vs. 2GAP vom 21. bis zum 79. Tag nicht mehr signifikant erhöht, für die Subgruppe der ambulanten vom 40. bis zum 79. Tag; für beide ist es danach (80.–180. Tag) wieder leicht erhöht, aber weniger deutlich als zu Beginn; allerdings sind die Ergebnisse für den späteren Teil des Untersuchungszeitraumes weniger sicher, da die Medikation nur initial bekannt war, s. o. (Setoguchi et al., 2008). In einer anderen Arbeit dieser Gruppe zeigt sich ein gering aber signifikant erhöhtes Risiko für ZVE nur innerhalb der ersten Tage und nicht mehr später, für ventrikuläre Arrhythmien hingegen nach 60 und 120 Tagen und nicht früher, wieder 1GAP gegenüber 2GAP (Wang et al., 2007). Straus et al. (2004) machen ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod unter Butyrophenonen aus, das innerhalb der ersten 90 Tage deutlicher ist als danach.

Demgegenüber findet die Arbeitsgruppe aus Toronto einen zeitlichen Risikogradienten der Mortalität lediglich in der Gemeindegkohorte im Vergleich 1GAP vs. 2GAP sowie bei Heimbewohnern im Vergleich von 2GAP gegenüber Personen ohne AP-Exposition, jeweils mit leicht erhöhtem Risiko (hazard ratio 1.55) innerhalb der ersten 30 Behandlungstage (Gill et al. 2007); im übrigen bewegen sich die hazard ratios über 60, 120 und 180 Tage stabil um 1.26 (1GAP vs. 2GAP, intramurale Kohorte), 1.31 (2GAP vs. ohne AP, Gemeindegkohorte) bzw. leicht fallend auf 1.23 (2GAP vs. ohne AP, intramurale Kohorte und 1GAP vs. 2GAP, Gemeindegkohorte) nach 180 Tagen, wobei zuletzt die Risikoerhöhung in der Gemeindegkohorte im Vergleich 1GAP vs. 2GAP nicht mehr signifikant ist. Das Risiko für ZVE erweist sich in einer anderen Studie der Gruppe (Gill et al., 2005) unter 2GAP und 1GAP bei «chronic use» (definiert als mindestens zwei konsekutive Verordnungen) als nicht verschieden.

Die Studie von Layton et al. (2005) gibt Hinweise darauf, dass ZVE unter Risperidon zeitlich früher auftreten als unter Olanzapin oder Quetiapin, wobei allerdings die methodischen Einschränkungen der Untersuchung zu berücksichtigen sind.

Hollis et al. (2006) und Hollis, Grayson et al. (2007) finden für Haloperidol und Chlorpromazin eine gegenüber dem weiteren Verlauf leicht erhöhte Mortalität innerhalb der ersten 30 Behandlungstage.

Auch für die Pneumonieinzidenz demonstrieren Knol et al. (2008) ein deutlich erhöhtes Risiko zu Beginn einer AP-Behandlung (OR 4.5 innerhalb der ersten Behandlungswoche). Das Thromboserisiko ist nach Zornberg und Jick (2000) zufolge innerhalb der ersten 60 Tage am deutlichsten erhöht, in der Untersuchung von Liperoti, Pedone et al. (2005) tritt der Effekt jedoch erst danach deutlich auf.

Gegenüber diesen Befunden eines erhöhten Risikos zu Behandlungsbeginn zeigen zwei Arbeiten ein mit der Einnahmedauer steigendes Risiko: Eine leicht erhöhte Mortalität mit Ablauf der 12-monatigen randomisierten Studienphase, die im Verlauf der folgenden Beobachtungsphase nach 24, 36 und 42 Monaten immer ausgeprägter wird, fin-

det sich hingegen in der Untersuchung von Ballard et al. (2009). Hier sind allerdings die o. a. methodischen Einschränkungen zu beachten: es liegen keine umfassenden sicheren Informationen über weitere Medikation in der Beobachtungsphase vor, bekannt ist allerdings, dass nur ein kleiner Teil aus der Placebogruppe (7) wieder ein AP bekam. Auch Trifirò et al. (2007) stellen ein mit der Einnahmedauer wachsendes Mortalitätsrisiko fest, allerdings nur für 2GAP; die Veröffentlichung enthält hierzu keine weiteren Informationen («data not shown»).

Nonino et al. (2006) finden allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Mortalität innerhalb der ersten 90 Tagen und der gesamten Beobachtungszeit (durchschnittlich über ein Jahr). Auch Kales et al. (2007) können weder einen Anstieg noch einen Abfall des Risikos über die Zeit feststellen, indem sie die erste und die zweite Hälfte ihres 12-monatigen Untersuchungszeitraumes vergleichen. Ähnliches gilt für die Studie von Ray et al. (2009), wo sich keine signifikante Differenz im Vergleich der Gesamtgruppe mit der Subgruppe von AP-Einnahme bis maximal ein Jahr Dauer zeigt.

Douglas und Smeeth (2008), Kleijer et al. (2008) und Ray et al. (2009) zeigen, dass das Risiko nach Beendigung der AP-Einnahme wieder auf das Ausgangsniveau absinkt bzw. dass die frühere Einnahme von AP nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden ist.

### 1GAP vs. 2GAP, spezielle pharmakologische Aspekte und einzelne Substanzen

Die Arbeitsgruppe aus Toronto befasst sich ausschließlich mit Demenzkranken und beschreibt in einer Arbeit (Gill et al., 2007) eine leicht erhöhte Mortalität unter 2GAP im Vergleich zu Personen ohne AP-Behandlung (die sich bei Heimbewohnern etwas deutlicher zeigt) sowie unter 1GAP im Vergleich zu 2GAP (was sich in der Gemeindegkohorte etwas deutlicher zeigt als bei Heimbewohnern). Die Risikoerhöhung scheint über 180 Tage fortzubestehen, mit teilweise leicht abnehmender Tendenz (s. o.). In einer anderen Studie (Rochon et al., 2008) stellt sie innerhalb der ersten 30 Tage einer AP-Behandlung ein erhöhtes Risiko für verschiedene ernsthafte Ereignisse (EPS, ZVE, Hüftfrakturen, Krankenhausaufnahmen insgesamt und Todesfälle) fest, das unter 1GAP stärker erhöht ist als unter 2GAP, in der Gemeindegkohorte erheblich deutlicher als bei Heimbewohnern. Die unkorrigierte Inzidenz von ZVE ist in der intramuralen Kohorte unter 1GAP und 2GAP gleich hoch, während sie in der Gemeindegkohorte unter 2GAP höher ist. Dasselbe gilt für EPS.

In der Studie zum plötzlichen Herztod von Ray et al. (2009) findet sich ein signifikant erhöhtes Risiko unter 1GAP wie unter den am häufigsten verwendeten 2GAP Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Clozapin. In allen Subgruppenanalysen sind die Risiken für 2GAP etwas höher als für 1GAP, ohne dass statistische Signifikanz erreicht

wäre (1.08, 95 % KI 0.82–1.43 zu Ungunsten der 2GAP). Unter den 1GAP wurden nur die beiden am häufigsten verwendeten Substanzen Thioridazin und Haloperidol einzeln untersucht, deren Anteil 25.1 % bzw. 18.1 % der 1GAP ausmacht. Clozapin ist mit dem höchsten Risiko verbunden, im Einzelnen ergibt sich folgende Rangordnung: Clozapin (rate ratio 3.67, 95 % KI 1.94–6.94) > Thioridazin (3.19, 2.41–4.21) > Risperidon (2.91, 2.26–3.76) > Olanzapin (2.04, 1.52–2.74) > Quetiapin (1.88, 1.30–2.71) > Haloperidol (1.61, 1.16–2.24). Außer für Clozapin ist für 1GAP und 2GAP eine Dosisabhängigkeit nachweisbar. Während in der Subgruppe nach Ausschluss der Patienten mit Schizophrenie- und verwandten Diagnosen das Risiko für Clozapin besonders hoch ausfällt (8.06, 95 % KI 2.58–25.23, gegenüber 3.67, 1.94–6.94 in der Gesamtstichprobe), ist es hier für die anderen AP niedriger als in der Gesamtstichprobe und erreicht für Quetiapin und Haloperidol nicht die Signifikanzschwelle; die Rangfolge ist in beiden Fällen gleich.

Auch Kales et al. (2007) finden eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtmortalität unter AP insgesamt ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen 1GAP und 2GAP, jedoch mit dem Trend zu einem höheren Risiko für 1GAP; das höchste Risiko ergibt sich für Kombinationen von 1GAP und 2GAP. Die Mortalität unter anderen Psychopharmaka ist vergleichbar der Mortalität ohne Psychopharmaka (mit einem Trend zu höherem Risiko bei Personen ohne jegliche Psychopharmaka). 1GAP und andere Psychopharmaka werden eher Patienten mit erhöhter Komorbidität verordnet. Unter den «Gesündesten» (Carlson-Komorbiditäts-Index = 0) sind 1GAP und 2GAP gleichermaßen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, während unter den Patienten mit ausgeprägter Komorbidität nur 1GAP, nicht aber 2GAP mit erhöhter Mortalität verbunden sind. Pat. mit längerer Demenzdauer (lt. Autoren ungefähres Maß für den Schweregrad) erhalten eher 1GAP als andere Psychopharmaka (non-AP).

Trifirò et al. (2007) beschreiben ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter 1GAP wie unter 2GAP, wobei sich bei Fokussierung auf 2GAP eine statistisch signifikante Erhöhung für Olanzapin findet, nicht aber für Risperidon und Clozapin.

Nonino et al. (2006) stellen ein mit der Einnahmedauer wachsendes Mortalitätsrisiko fest, allerdings nur für 2GAP.

Hollis, Grayson et al. (2007) vergleichen verschiedene AP sowie Carbamazepin und Valproat miteinander; dabei stellen sie gegenüber Olanzapin als Referenz ein erhöhtes Risiko für Haloperidol, Chlorpromazin und Risperidon fest, für Trifluoperazin, Carbamazepin und Valproat hingegen ein vermindertes. Eine Dosisabhängigkeit finden sie nur für Haloperidol, nicht hingegen für andere AP bzw. Carbamazepin und Valproat. Als besonders hoch erweist sich das Risiko bei Patienten, die mit parenteralen oder oral-flüssigen Haloperidol-Zubereitungen behandelt werden; die Autoren diskutieren, ob es sich hierbei evtl. um eine Selektion besonders schwer kranker und gefährdeter (Delir-) Patienten handelt. In einer anderen Untersuchung

(Hollis, Forrester et al., 2007a), deren Stichprobe eine Untergruppe der Kohorte der eben zitierten Studie darstellt, finden sie ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für Chlorpromazin (relatives Risiko 1.75, 95 % KI: 1.31–2.34), Haloperidol (1.67, 1.50–1.84), auch für Risperidon, jedoch in geringerem Ausmaß (1.19, 1.02–1.38), nicht hingegen für Carbamazepin (0.58, 0.45–0.75).

Die Mortalität bei an Pneumonie Erkrankten ist in der Arbeit von Barnett et al. (2006) nur unter 1GAP signifikant erhöht, bei 2GAP findet sich zwar ein Trend, jedoch keine Signifikanz.

Die Bostoner Arbeitsgruppe (Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008; Wang et al., 2005) beschreibt ein gering erhöhtes kardiovaskuläres und Gesamt-Mortalitätsrisiko für 1GAP im Vergleich zu 2GAP; unter den 1GAP findet sich das größte Gesamt-Mortalitätsrisiko (gemessen an Risperidon) für Haloperidol (hazard ratio 2.14, 95 % KI 1.86–2.45), das geringste für Loxapin (1.29, 1.19–1.40), während das Risiko für Olanzapin dem von Risperidon entspricht (0.94, 0.80–1.09) (Schneeweiss et al., 2007). Für die kardiovaskuläre Mortalität beträgt das Risiko von Loxapin gegenüber Risperidon 1.20 (1.07–1.34) und gegenüber Quetiapin 1.48 (1.14–1.91) (Setoguchi et al., 2008).

Douglas und Smeeth (2008) beschreiben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko unter allen AP (1.73, 95 % KI 1.60–1.87), das sich besonders akzentuiert bei Demenzkranken zeigt (alle AP dement: 3.50, 2.97–4.12 vs. alle AP nicht dement: 1.41, 1.29–1.55) und das unter 2GAP deutlich höher ist als unter 1GAP (2 GAP dement: 5.86, 3.01–11.38 vs. 1 GAP dement: 3.26, 2.73–3.89; 2GAP nicht dement: 1.90, 1.36–2.65 vs. 1GAP nicht dement: 1.40, 1.26–1.54).

Gill et al. (2005) fokussieren ausschließlich auf den Vergleich von 2GAP mit 1GAP, wobei sie keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen können. Auch Herrmann et al. (2004) finden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen 1GAP und den 2GAP Risperidon und Olanzapin, allerdings mit einem Trend zu einem höheren Risiko für Risperidon. Barnett et al. (2007) können keine statistisch signifikanten Risikodifferenzen zwischen den Patienten ohne AP, mit 1GAP oder mit 2GAP finden, allerdings zeichnet sich ein Trend zu einem erhöhten Risiko unter AP-Behandlung ab, es zeigt sich auch ein Trend zu einem größeren Risiko unter Haloperidol als unter den 2GAP Olanzapin, Quetiapin und Risperidon, die sich voneinander nicht signifikant unterscheiden.

Liperoti, Gambassi et al. (2005a) finden bei demenzkranken Heimbewohnern weder unter 1GAP noch unter 2GAP ein erhöhtes Risiko für ZVE, eine Schlaganfallvorgeschichte erhöht nur im Fall von Olanzapin, Quetiapin und Clozapin das Risiko, nicht im Fall von Risperidon oder 1GAP. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Untersuchung von Percudani et al. (2005) gegenüber Haloperidol ein erhöhtes Risiko für 2GAP als Gruppe, das bei Differenzierung nach Substanzen aber nur noch für Risperidon Bestand hat. In der Studie von Sacchetti et al. (2008) schließlich zeigt sich ein niedrigeres, nur grenzwertig erhöhtes ZVE-Risiko für substituierte Benzamide (Sulpirid und

Amisulprid; 2.20, 95 % KI 0.98–4.90), während das Risiko für andere 2GAP (2.46, 1.07–5.65) sowie 1GAP (Butyrophenone 3.55, 1.56–8.07; Phenothiazine 5.79, 3.07–10.9), signifikant erhöht ist.

Layton et al. (2005) finden keinen Unterschied in der korrigierten Inzidenz von ZVE zwischen Olanzapin, Risperidon und Quetiapin, allerdings treten die Ereignisse unter Risperidon zeitlich früher auf. Außerdem ist die Inzidenz bei Frauen unter Risperidon deutlich höher als bei Männern, was für die beiden anderen Substanzen nicht zutrifft. Zu berücksichtigen sind die methodischen Einschränkungen der Untersuchung.

In einer vergleichenden Analyse von sechs Studien kommen Kryzhanovskaya et al. (2006) – Mitarbeiter des Zyprexa®-Herstellers Lilly – zu dem Ergebnis, dass Mortalität und Inzidenz von ZVE unter Olanzapin signifikant erhöht sind und dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen Olanzapin, Risperidon und 1GAP findet.

AP mit hoher Affinität zum 5HT(2A)-Rezeptor sind in der Untersuchung von Kleijer et al. (2008) mit einem geringeren Risiko für ZVE assoziiert, die zentrale Alpha1-Rezeptoraffinität hat hingegen keinen Einfluss.

In der Studie von Sacchetti et al. (2008) ist das Schlaganfallrisiko unter 2GAP und Butyrophenonen vergleichbar, unter Phenothiazinen größer, aber unter substituierten Benzamiden (Sulpirid und Amisulprid) geringer als unter 2GAP insgesamt.

Patienten mit einer Kombination verschiedener AP werden meist aus den Studien ausgeschlossen, in einigen Fällen jedoch separat untersucht: Kales et al. (2007) sowie Liperoti, Pedone et al. (2005) finden das größte Risiko unter der Kombination von 1GAP mit 2GAP für die Gesamtmortalität bzw. für venöse Thrombosen.

## Dement vs. nicht dement und Wohnsituation

Die Arbeitsgruppe aus Toronto befasst sich ausschließlich mit Demenzkranken und beschreibt in einer Arbeit (Gill et al., 2007) eine leicht erhöhte Mortalität unter 2GAP im Vergleich zu Personen ohne AP-Behandlung (die sich in der intramuralen Kohorte etwas deutlicher zeigt) sowie unter 1GAP im Vergleich zu 2GAP (was sich in der Gemeindegkohorte etwas deutlicher zeigt als bei Heimbewohnern). Die Risikoerhöhung scheint über 180 Tage fortzubestehen, mit teilweise leicht abnehmender Tendenz (s. o.); in der Gemeindegkohorte ist sie allerdings dann nicht mehr statistisch signifikant. In einer anderen Studie (Rochon et al., 2008) stellt sie innerhalb der ersten 30 Tage einer AP-Behandlung ein erhöhtes Risiko für verschiedene ernsthafte Ereignisse (EPS, ZVE, Hüftfrakturen, Krankenhausaufnahmen insgesamt und Todesfälle) fest, das unter 1GAP stärker erhöht ist als unter 2GAP, in der Gemeindegkohorte erheblich deutlicher als bei Heimbewohnern.

Die Bostoner Arbeitsgruppe (Schneeweiss et al., 2007;

Tabelle 8

*Psychiatrische Polypharmazie: Anteil AP-Konsumenten mit weiteren Psychopharmaka (%)*

	andere Psychophar- maka gesamt	Antidepressiva	mood-stabilizer	BZD	Lithium	AchEI
Ray 2009 mit/ohne Schizophrenie		73.0/79.4	24.0/24.4 ohne Lithium	56.0/61.6	9.3/7.6	
Rochon 2008 Gemeindekohorte 2GAP/1GAP		23.5/23.7	3.4/3.7	32.3/32.2		4.8/4.9
Rochon 2008 Heim 2GAP/1GAP		25.9/25.8	4.2/4.1	37.0/37.7		2.7
Gill 2007 Gemeindekohorte 2GAP/1GAP		26.9/25.2	3.5/3.7	34.2/34.6		3.7
Gill 2007 Heim 2GAP/1GAP		33.9/30.9	5.5/5.6	49.7		1.9/1.8
Schneeweiss 2007 2GAP/1GAP		41.7/28.3				10.6/14.5
Hollis 2007a		48–56		60–70	0–2	14–31
Hollis 2007b		47–63	3–7	57–64		4–30
Gill 2005 2GAP/1GAP	61.0/58.7			41.3/43.2		
Wang 2005 2GAP/1GAP		43.5/28.0				

Wang et al., 2005) findet hinsichtlich des Mortalitätsrisikos keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Heimbewohnern und Gemeindekohorte (mit allerdings einem geringen Trend zu Ungunsten der letzteren); dasselbe gilt für dement vs. nicht dement, mit einer Ausnahme: ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Todesursachen unter 1GAP im Vergleich zu 2GAP ergibt sich nur für nicht demente Personen, nicht hingegen für Demenzkranke (Setoguchi et al., 2008).

Douglas und Smeeth (2008) beschreiben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko unter allen AP, das sich besonders akzentuiert bei Demenzkranken zeigt (alle AP dement: 3.50, 2.97–4.12 vs. alle AP nicht dement: 1.41, 1.29–1.55) und das unter 2GAP deutlich höher ist als unter 1GAP (2 GAP dement: 5.86, 3.01–11.38 vs. 1 GAP dement: 3.26, 2.73–3.89; 2GAP nicht dement: 1.90, 1.36–2.65 vs. 1GAP nicht dement: 1.40, 1.26–1.54).

Hollis, Grayson et al. (2007) finden bei Patienten, die gleichzeitig einen Cholinesterasehemmer erhalten, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nur unter Haloperidol, nicht unter den übrigen AP.

## Zur Verordnungspraxis

Die verwendeten Dosierungen sind in der Untersuchung von Setoguchi et al. (2008) mit Ausnahme von Clozapin niedrig, Median: Haloperidol – 2 mg, Thioridazin – 25 mg, Pimozid – 2 mg, Perphenazin – 4 mg, Fluphenazin – 2.5 mg, Risperidon 0.5 mg, Quetiapin – 25 mg, Olanzapin

– 5 mg, Clozapin – 150 mg. In der Studie von Straus et al. (2004) liegt die Tagesdosis in gut drei Viertel der Fälle bei maximal 0.5 DDD. Liperoti, Gambassi et al. (2005b) und Liperoti, Pedone et al. (2005) nennen als «mode» für Risperidon 1 mg, für Olanzapin 5 mg, für Thioridazin 20 mg und für Haloperidol 1 mg, wobei jedoch auch Dosierungen bis 40 mg/d Haloperidol vorkommen. Anders in der großen Stichprobe von Ray et al. (2009), zu der auch jüngere Menschen gehören: hier entfallen auf mittlere (100–299 mg Chlorpromazinäquivalent) bzw. hohe Dosen (ab 300 mg Chlorpromazinäquivalent) bei den 1GAP 38.8 bzw. 36.5 %, bei den 2GAP sogar 52.2 bzw. 34.7 %. Die Autoren gehen von folgenden Äquivalenzdosen je 100 mg Chlorpromazin aus: Thioridazin – 100; Haloperidol – 2; Olanzapin – 5; Quetiapin – 75; Risperidon – 2; Clozapin – 75.

Psychotrope Polypharmazie ist häufig: In betreuten Wohneinrichtungen in Europa sind die Verordnung von Anxiolytika, Hypnotika und Antidepressiva mit der Verordnung von AP assoziiert (Alanen, Finne-Soveri, Fialova et al., 2008). In der Erhebung von Kim und Whall (2006) entfallen auf 72 von 107 dementen Heimbewohnern 179 Psychopharmakaverordnungen, d. h. pro Person etwa 2.5, davon relativ wenig (19) Benzodiazepine aber viele (44) Antidepressiva und etwas weniger (40) AP. Ähnlich fällt das Ergebnis in der finnischen Studie von Hartikainen et al. (2005) aus: 170 Psychopharmakaverordnungen auf 97 von 137 demenzkranken Heimbewohnern, d. h. etwa 1.8 pro Person, aber mit deutlich höherem Anteil (79) an Benzodiazepinen. Weitere Einzelheiten s. Tabelle 8.

In den Studien in British Columbia erhalten die Patien-

ten mit 1GAP weniger Antidepressiva oder andere Psychopharmaka als Patienten mit 2GAP, sie zeichnen sich aber auch durch weniger Medikamente insgesamt und weniger Krankenhausaufnahmen sowie weniger Zeit in Pflegeheimen aus (Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008). In der Erhebung von Ray et al. (2009) sind die Konsumenten von 2GAP durch folgende Merkmale charakterisiert: etwas jünger, seltener wegen Behinderung im Medicaid-Programm, höhere kardiovaskuläre Risiken zu Beginn, höhere Dosen (teilweise reziproke Folge davon, dass unter den 1GAP Thioridazin meist sehr niedrig dosiert war), seltener Schizophrenie-Diagnose. Kales et al. (2007) fällt auf, dass Afroamerikaner im Vergleich zu anderen Psychopharmaka mehr 1GAP erhalten und Patienten mit 1GAP seltener Cholinesterasehemmer verordnet werden. In der Untersuchung von Barnett et al. (2007) ist unter den mit 1GAP behandelten Patienten der Anteil Armer und Nichtweißer größer als unter den mit 2GAP behandelten.

In einer britischen Untersuchung zu Olanzapin, Risperidon und Quetiapin unter den Bedingungen der hausärztlichen Versorgungsrealität (Layton et al., 2005) machen Patienten ab 70 Jahre 10.8 % aus (aber: Alter unbekannt in 15.2 %), und Demenz wird in 2.0 % als Indikation genannt. Bemerkenswert ist, dass die Indikation in 26.5 % unbekannt ist. Die Autoren vermuten, dass der Anteil von Demenzerkrankungen als Indikation höher liegt, was aber aus verschiedenen Gründen nicht aufgeführt wird, u. a. weil es sich um eine off-label-Anwendung handelt.

## Mögliche Erklärungen für die erhöhte Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen

Die Mechanismen, die zur kurzfristig erhöhten Mortalität unter AP führen, sind noch weitgehend ungeklärt. In den Studien, die 2005 zur FDA-Warnung führten, gingen die Todesfälle überwiegend auf kardiale Ursachen und Infektionen zurück (FDA, 2005). Daiello (2007) hält die in der CATIE-AD-Studie, aber auch in der Metaanalyse von Schneider, Dagerman et al. (2006) für alle untersuchten AP nachgewiesene unspezifische Sedierung für wesentlich, die indirekt über kognitive Verschlechterung, erhöhte Aspirationsgefahr usw. die Mortalität erhöhen könnte. Zu einer ähnlichen Einschätzung gelangen Kryzhanovskaya et al. (2006), die daneben auf die ungünstigen Auswirkungen der verminderten körperlichen Aktivität hinweisen; entsprechend zeigt ihre Analyse Benzodiazepin-Konsum und Verschlechterung der pulmonalen Situation unter AP-Therapie als bedeutsame Risikofaktoren neben dem Alter.

Setoguchi et al (2008) vergleichen 1GAP und 2GAP anhand der amtlichen Todesursachenstatistik, die eine grobe Einteilung (karzinombedingt, kardiovaskulär gesamt/ambulant – *out of hospital*, Infektion inkl. Pneumonien, respiratorisch ohne Pneumonien, Nervensystem, psychische Erkrankung, sonstige) vornimmt und in den USA wie Kanada als ausreichend valide und reliabel gilt (Schneeweiss, per-

sönl. Mitteilung). Dabei ergibt sich ein leicht erhöhtes Risiko für die nicht karzinombedingten Todesfälle insgesamt (hazard ratio 1.27, 95 % KI 1.18–1.37) und alle Untergruppen mit Ausnahme der Infektionen und psychischen Erkrankungen. Unter den nicht karzinombedingten Todesfällen sind 48.8 % kardiovaskuläre Todesursachen, wovon die ambulanten 60.1 % ausmachen. Für Demenzkranke findet sich bei gering erhöhter Gesamtmortalität (1.26–95 % KI 1.01–1.56 – vgl. Schneeweiss et al., 2007) kein erhöhtes Risiko für kardiovaskulär bedingte Todesfälle (gesamt/ambulant). Das Risiko für kardiovaskulär bedingte Todesfälle (gesamt/ambulant) ist deutlicher erhöht zu Behandlungsbeginn und bei hohen Dosen, jeweils deutlicher in der Subgruppe der ambulanten Todesfälle. Für die Gesamtheit der kardiovaskulären Todesfälle ist das Risiko von 1GAP vs. 2GAP vom 21. bis zum 79. Tag nicht mehr signifikant erhöht, für die Subgruppe der ambulanten vom 40. bis zum 79. Tag; für beide ist es danach (80.–180. Tag) wieder leicht erhöht, aber weniger deutlich als zu Beginn – eine u-förmige Beziehung. Als mögliche Ursachen diskutieren die Autoren die AP-induzierte QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien; da die Kategorie der kardiovaskulären Todesfälle jedoch auch andere Ursachen wie unmittelbar tödliche Myokardinfarkte oder Schlaganfälle sowie Lungenembolien umfasst, diskutieren sie als möglichen Mechanismus auch die hypostatische Hypotension, die unter (niederpotenten) 1GAP häufiger auftritt, aber für alte Menschen auch unter 2GAP ein relevantes Problem darstellt (Drici & Priori, 2007). Für die unter 1GAP erhöhte Rate an respiratorisch bedingten Todesfällen könnten anticholinerge Nebenwirkungen (verminderte Bronchialreinigung durch verminderte Sekretion) oder respiratorische Dyskinesien als Sonderform von EPS verantwortlich gemacht werden. (Setoguchi et al., 2008)

Setoguchi et al. (2008) erwähnen beiläufig, dass sie keinen Unterschied zwischen 1GAP und 2GAP in der Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen wegen kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt ausmachen konnten («data not shown»). Dieser Befund stammt aus dem Kontext einer einer anderen Studie der Bostoner Gruppe (Wang et al., 2007), in der nicht Todesfälle, sondern Krankenhauseinweisungen im Vergleich 1GAP vs. 2GAP untersucht werden. Dabei ergibt sich lediglich für die ersten 30 Tage für ventrikuläre Arrhythmien ein gering vergrößertes Risiko für 1GAP (hazard ratio 1.20, 95 % KI 1.03–1.39), nicht aber im weiteren Verlauf; umgekehrt ist das Risiko für ZVE nur nach 60 und 120 Tagen unter 1GAP gering erhöht (1.10, 1.02–1.19 bzw. 1.09, 1.16), nicht aber initial. Für die übrigen Kategorien (Myokardinfarkt, kongestive Herzerkrankungen, Pneumonien, andere schwere Infektionen) finden sich keine Unterschiede.

Kales et al. (2007) beschreiben keine erhöhte Rate für kardiale, zerebrovaskuläre oder infektiöse Todesursachen unter AP im Vergleich zu anderen Psychopharmaka, aber unter AP eine erhöhte Rate an «Demenz-assoziierten Todesursachen».

In der Studie von Ray et al. (2009) ist das Risiko für

plötzlichen Herztod bei laufender AP-Einnahme, nicht aber bei früherer Einnahme («former use») erhöht, zusätzlich zeigt sich eine deutliche Dosisabhängigkeit. Die Autoren bewerten dies als Beleg dafür, dass es sich tatsächlich um einen direkten (akuten) Medikamenteneffekt handelt. Weiterhin ist in ihrer Studie das Risiko innerhalb des ersten Jahres nicht geringer als danach, d. h. es steigt nicht mit der Einnahmedauer. Die Autoren leiten daraus ab, dass metabolische Effekte keine wesentliche Rolle spielen; entsprechend argumentieren Douglas und Smeeth (2008) im Hinblick auf das Schlaganfallrisiko.

Im Hinblick auf Thrombose- und Schlaganfallrisiko werden die orthostatische Hypertension bei vorbestehender zerebrovaskulärer Erkrankung, die zu Grenz-/Endzoneninfarkten führen kann, als mögliche Ursache diskutiert, aber auch Beeinflussungen der Thrombozytenfunktion durch 1GAP und Risperidon, die u. a. durch Hyperprolaktinämie oder über Serotoninrezeptoren vermittelt sein könnten, weiterhin immunologische Mechanismen für 1GAP und Clozapin (De Clerck, Somers, Mannaert, Greenspan & Eerdeken, 2004; Gill et al., 2005; Hägg & Spigset, 2002; Liperoti, Gambassi et al., 2005a; Liperoti, Pedone et al., 2005; Trifirò et al., 2009).

## Relative und absolute Risikoerhöhung

Die Argumentation mit relativen Risiken kann den Blick für das tatsächliche Ausmaß der Gefährdung verstellen. Absolute Risikodifferenzen wiederum sind nicht aufschlussreich ohne Bezugsgrößen. Inzidenzmaße oder Risikoangaben in der Form: Ereignisse pro 1.000 Patiententjahre scheinen zunächst gut geeignet, Fehlinterpretationen vorzubeugen. Allerdings lauern auch hier Gefahren: 12.000 Personen über jeweils einen Monat beobachtet ergeben ebenso 1.000 Patiententjahre wie 100 Personen über jeweils zehn Jahre. Bei Ereignissen, die zeitlich ungleichmäßig verteilt sind, etwa zu Beginn einer bestimmten medikamentösen Behandlung gehäuft auftreten, wird sich im ersten Fall scheinbar ein deutlich höheres Risiko ergeben als im zweiten, wo die kleine Zahl der betroffenen Personen durch die große Zahl der ereignisfreien Jahre der nicht betroffenen dominiert werden.

Die Sterblichkeit in der Gesamtbevölkerung betrug im Jahr 2000 in Deutschland 9.5 auf 1.000 Einwohner, in der Alterskohorte ab 65 Jahre 48.1 auf 1.000, ab 80 Jahre 110.8 und bei den Hochbetagten ab 90 Jahre 228.01 (Destatis, 2008; GBE, 2009), Ende der 1980er Jahre für die Hochbetagten-Kohorte 80–99 Jahre insgesamt 132.3 auf 1.000 (Rott, 2004).

Beim Vergleich der rohen (nicht adjustierten) Sterberaten aus den Studien mit diesen allgemeinen Sterbeziffern der Gesamtbevölkerung ist Vorsicht geboten, denn die Studienpopulationen stellen selektive Stichproben mit erhöhter Morbidität und damit auch erhöhtem Sterberisiko dar. Dies gilt auch für die Kontrollgruppen ohne AP-Exposition, denn sie sind ja den Studienkohorten pa-

rallel zugeordnet, d. h. hinsichtlich zahlreicher Parameter vergleichbar und damit ebenfalls selektioniert.

Die rohen Sterberaten in den Studien liegen deshalb höher, z. B. in der Arbeit von Kales et al. (2007) bei 180, in der Untersuchung von Gill et al. (2007) zwischen 80 pro 1.000 in der Gemeindegkohorte ohne AP (Durchschnittsalter von über 81) und um 200 pro 1.000 bei Heimbewohnern mit 2GAP (Durchschnittsalter von 85); die Zahlen beziehen sich auf einen Zeitraum von 180 Tagen, nicht auf ein ganzes Jahr. Kales et al. (2007) kommen auf eine Sterberate von 291 pro 1.000 unter 2GAP bzw. 251 unter 1GAP gegenüber 178 ohne Psychopharmaka, Ballard et al. (2009) auf 297 mit AP gegenüber 234 ohne AP. Die rohen Sterberaten in der Arbeit von Hollis, Grayson et al. (2007) bewegen sich zwischen 172 pro 1.000 Patiententjahre für Quetiapin und 909 pro 1.000 Patiententjahre für Haloperidol, jeweils in der Gruppe der Patienten mit neu begonnener Medikation. Trifirò et al. (2007) errechnen (nicht adjustiert) pro 1.000 Patiententjahre 301 Todesfälle unter 1GAP gegenüber 252 unter 2GAP; bei Schneeweiss et al. (2007) sind es 313 gegenüber 206, bei Setoguchi et al. (2008) 281 gegenüber 193.

Die absolute Mortalitätsdifferenz zwischen 2GAP und nicht exponiert liegt in der Studie von Gill et al. (2007) bei 0.2 % in der Gemeindegkohorte und 1.2 % in der intramuralen Kohorte, die zwischen 1GAP und 2GAP 2.6 % bzw. 2.2 %. In der Untersuchung von Schneeweiss et al. (2007) beträgt die absolute Differenz zwischen 1GAP und 2GAP 4.2 %, d. h. auf 100 Patienten, denen ein 1GAP anstelle eines 2GAP verordnet wird, kommen 4.2 zusätzliche Todesfälle bzw. 1.1 zusätzliche kardiovaskulär bedingte Todesfälle (Setoguchi et al., 2008), jeweils in der *instrumental variable* Analyse, der strengsten und sichersten Berechnungsstufe. Bei Kales et al. (2007) ist hingegen der Abstand zwischen 1GAP und 2GAP mit 2.6 % vergleichbar aber deutlich geringer als der Abstand zwischen exponiert und nicht exponiert (für 2GAP 8 %, für 1GAP 10.6 %).

Die jährliche Inzidenz von Schlaganfällen liegt in der Gesamtbevölkerung in der Größenordnung von 1.5–3.5 auf 1.000 Einwohner (Diener, Hacke & Busch, 2003; Gibbs, Newson, Lawrenson, Greenhalgh & Davies, 2001).

Gill et al. (2005) kommen auf eine Rate von 22.3 pro 1.000 Patiententjahre unter 1GAP gegenüber 25.5 unter 2GAP, bei positiver Schlaganfallanamnese liegt die Rate fast zehnfach so hoch, bei Vorhofflimmern beträgt sie 38.0 für 1GAP gegenüber 48.8 für 2GAP (Durchschnittsalter 82.5 Jahre). Sacchetti et al. (2008) nennen eine deutlich höhere Rate ohne AP-Exposition (12.0 Schlaganfälle pro 1.000 Patiententjahre), während die übrigen Werte denen von Gill et al. (2007) vergleichbar sind: z. B. 47.4 unter 2GAP und 72.7 unter Phenothiazinen.

Die Häufigkeit von venösen Thrombosen und Lungenembolien wird von Liperoti, Pedone et al. (2005) mit 7.1 bzw. 2.0 pro 1.000 Patiententjahre angegeben.

## Diskussion

### Validität, Reliabilität, Zeitfenster und Vollständigkeit

Lee et al. (2008) weisen in ihrer Übersichtsarbeit nach, dass in veröffentlichten kontrollierten Studien zur Pharmakotherapie bei Demenz Daten zu Nebenwirkungen fehlen, unklar oder nicht detailliert dargestellt sind oder nicht den Kriterien der Zulassungsbehörden entsprechen. Carson, McDonagh und Peterson (2006) sowie Jeste et al. (2008) bemängeln, dass die kontrollierten Studien zu kurze Zeiträume umfassen (weshalb zu wenig Erkenntnisse über Langzeitwirkungen vorliegen), an hoch selektiven Stichproben durchgeführt und die Resultate nur unvollständig mitgeteilt werden. Auch Ballard, Day, Sharp, Wing und Sorensen (2008) kritisieren, dass es bislang nur zwei placebo-kontrollierte Studien über mehr als 14 Wochen Dauer gibt, aber vor allem, dass die Lebensqualität als Outcome-Parameter viel zu wenig berücksichtigt wird. Bemängelt wird auch von Schneider, Dagerman et al. (2006) die inkonsistente Mitteilung von Nebenwirkungen in den verschiedenen kontrollierten Studien sowie der Umstand, dass seltene Nebenwirkungen den willkürlichen gesetzten Häufigkeitsschwellen zum Opfer fallen, aber auch der Umstand, dass viele kontrollierte Studien unveröffentlicht und damit nicht überprüfbar sind.

Beobachtungsstudien (Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien), die mit Sekundärdaten (administrative Daten, Sozialversicherungsdaten, Klinik-, Arztpraxis- und Heimdokumentationen usw.) arbeiten, stehen immer vor dem Problem, dass sich nicht sicher ausschließen lässt, dass die Ergebnisse von unerkannt gebliebenen Einflussfaktoren («confounder») beeinflusst und verfälscht («bias») werden. Ein Beispiel für solche Fehlschlüsse war die vor mehreren Jahren diskutierte Hypothese, dass Rauchen das Demenzrisiko verringern würde, die aus Studiendaten zu folgen schien und sich später nicht bestätigte (Weyerer & Bickel, 2007). Im Kontext unseres Themas ist etwa auf die Studie von Finkel et al. (2005) hinzuweisen, die ein erhöhtes ZVE-Risiko in der Kohorte der mit Benzodiazepinen behandelten Patienten zeigt; aber kann hieraus abgeleitet werden, dass Benzodiazepine das Schlaganfallrisiko erhöhen? Zu diesen Einflussfaktoren gehören neben den obligatorischen soziodemographischen Daten auch Komorbidität und Komedikation, aber auch Ernährungs- und Lebensgewohnheiten. Je mehr solcher potenziellen Einflussfaktoren bekannt sind und durch entsprechende Auswahl der Kontrollgruppe in beiden Gruppen gleich groß gehalten werden können, desto robuster das Ergebnis. Der überwiegende Teil vor allem der jüngeren Studien erfüllt diesbezüglich hohe methodische Anforderungen; dies gilt insbesondere für die Arbeiten der Gruppen aus Boston und Toronto, die darüber hinaus mit modernen, sehr diffizilen Verfahren (comorbidity index, propensity score, instrument variable Analyse, physician prescribing preference – Brookhart, Schneeweiss

et al., 2006; Brookhart, Wang, Solomon & Schneeweiss, 2006; Brookhart et al., 2007; Cepeda, Boston, Farrar & Strom, 2003; Schneeweiss & Maclure, 2000) für eine weitere Absicherung ihrer Ergebnisse sorgen.

Aber selbstverständlich besteht bei der Verwendung von Sekundärdaten Unsicherheit hinsichtlich der tatsächlich eingenommenen Dosis bzw. Wirkstoffmenge, dies gilt umso mehr, je länger die Studien- bzw. Beobachtungsdauer ist. Besonders offenkundig wird dieses Problem am Beispiel der Arbeiten, die lediglich von einer Medikation zu Studienbeginn ausgehen, ohne dass der weitere Verlauf der Medikation bekannt ist (Hartikainen et al., 2005; Raivio et al., 2007; Suh et al., 2005; gewisse Unklarheiten in dieser Frage auch bei Ballard et al., 2009; Liperoti, Gambassi et al., 2005a,b; Liperoti, Pedone et al., 2005; Percudani et al., 2005; Setoguchi et al., 2008).

Festzuhalten sind auch divergierende Einschätzungen der Validität von (amtlichen) Todesursachenfeststellungen: Setoguchi et al. (2008) halten sie für ausreichend valide (Schneeweiss, persönl. Mitteilung), Ray et al. (2009) gehen hingegen davon aus, dass zumindest die Todesursache plötzlicher Herztod jenseits des 75. Lebensjahres nicht mehr valide ist.

Geschlechtsspezifische Aspekte finden in der Psychiatrie zunehmend Beachtung, auf dem Gebiet der Psychopharmakologie ist der Erkenntnisstand aber noch begrenzt (Rädler, Jahn & Wiedemann, 2007). Immerhin sind aber seit längerem geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der medikamenteninduzierten QTc-Zeit-Verlängerung und ihrer Folgen bekannt (Drici & Clément, 2001). Obwohl fast alle hier referierten Studien die Geschlechterverteilung berücksichtigen, finden sich kaum Aussagen zu geschlechtsspezifischen Risikodifferenzen.

Hamanaka et al. (2004) sehen in ihrer Autopsiestichprobe Hinweise für ein erhöhtes Thromboserisiko unter AP bei Frauen, während Zornberg und Jick (2000) keinen Einfluss des Geschlechts finden. In der Studie von Layton et al. (2005) erleiden unter Risperidon Frauen häufiger ZVE als Männer. Männliches Geschlecht beeinflusst die Überlebenswahrscheinlichkeit negativ (Nonino et al., 2006).

### Zusammenfassende Bewertung der Risiken

Es besteht kein Zweifel, dass AP bei alten Menschen mit einem erhöhten allgemeinen Mortalitätsrisiko verbunden sind. Alle methodisch guten Untersuchungen kommen zu diesem Ergebnis; die einzigen Arbeiten, in denen sich kein erhöhtes Mortalitätsrisiko zeigt, fußen auf kleinen Stichproben (Nonino et al., 2006) bzw. weisen zusätzlich erhebliche methodische Mängel auf (Raivio et al., 2007; Suh et al., 2005). Bemerkenswerterweise zeigen die klinischen kontrollierten Studien nur eine geringere Risikoerhöhung, die in den Metaanalysen für die einzelnen Substanzen lediglich als Trend erkennbar ist und erst bei gepoolter Auswertung statistische Signifikanz erreicht (Haupt et al., 2006; Schneider et al., 2005). Es stellt sich die Frage, ob

dieser Unterschied die Diskrepanz zwischen den künstlichen Bedingungen solcher Arzneimittelstudien und den «real world»-Bedingungen widerspiegelt.

Vergleicht man die rohen Sterberaten in den Studien mit den Sterberaten der Bevölkerung, so liegen erstere deutlich höher (s. o.). Diese Differenz darf aber nicht allein als Medikamenteneffekt gewertet werden, vielmehr kommt darin zum Ausdruck, dass es sich bei den mit AP behandelten Patienten um eine hoch selektive Gruppe mit höherer Komorbidität als in der Durchschnittsbevölkerung handelt.

Das erhöhte allgemeine Mortalitätsrisiko gilt für 1GAP wie für 2GAP, allerdings legen verschiedene methodisch sehr hochwertige Studien (Gill et al., 2007; Rochon et al., 2008; Schneeweiss et al., 2007; Wang et al., 2005) nahe, dass es unter 1GAP zumindest tendenziell höher ist, auch die Ergebnisse von Hollis, Grayson et al. (2007) und von Barnett et al. (2006) zur Mortalität bei Pneumonie deuten darauf hin. Lediglich zwei Arbeiten (Kales et al., 2007; Trifirò et al., 2007) finden keinen Unterschied zwischen 1GAP und 2GAP, keine einzige Untersuchung sieht ein höheres Risiko für 2GAP als für 1GAP. Bei Kales et al. (2007) zeigt sich aber ein Unterschied, wenn nach Komorbidität differenziert wird: Unter den «Gesündesten» (Carlson-Komorbiditäts-Index = 0) sind 1GAP und 2GAP gleichermaßen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, unter den Patienten mit ausgeprägter Komorbidität hingegen nur 1GAP, nicht aber 2GAP. Die Erhöhung des Mortalitätsrisikos unter 1GAP gegenüber 2GAP liegt nach den Ergebnissen von Gill et al. (2007) und Schneeweiss et al. (2007) in der Größenordnung von 2–4 Todesfällen je 100 AP-Verordnungen und damit etwas höher als die Differenz zwischen 2GAP und nicht exponiert (Gill et al., 2007). Bei Kales et al. (2007) ist hingegen der Abstand zwischen 1GAP und 2GAP mit 2.6 % vergleichbar aber deutlich geringer als der Abstand zwischen exponiert und nicht exponiert (für 2GAP 8 %, für 1GAP 10.6 %).

Innerhalb der Gruppe der 2GAP sind die Ergebnisse durchaus unterschiedlich: so zeigt sich bei Hollis et al. (2006; Hollis, Grayson et al., 2007) ein höheres Risiko für Risperidon als für Olanzapin, während es sich bei Trifirò et al. (2007) genau umgekehrt verhält. Eine besondere Gefährdung für Demenzkranke konnte in den Studien, die danach gesucht haben (Schneeweiss et al., 2007; Wang et al., 2005), nicht bestätigt werden, dasselbe gilt für Heimbewohner (Gill et al., 2007; Rochon et al., 2008; Schneeweiss et al., 2007; Wang et al., 2005).

Weniger eindeutig ist die Situation im Hinblick auf Schlaganfall und ZVE. Einerseits liegen einige Arbeiten vor, die kein erhöhtes Risiko unter AP finden (Barnett et al., 2007 – allerdings mit Trend zu erhöhtem Risiko; Herrmann et al., 2004; Liperoti, Gambassi et al., 2005; auch Ballard et al., 2009 mit kleiner Stichprobe). Dem stehen andere gegenüber, die ein erhöhtes Risiko zeigen (Douglas & Smeeth 2008; Kleijer et al., 2008; Rochon et al., 2008; Sacchetti et al., 2008). Andererseits kommt zwar die Mehrzahl der Studien (Barnett et al., 2007; Gill et al., 2005; Herrmann et al., 2004; Liperoti, Gambassi et al., 2005; Sacchetti et al., 2008) zum Ergebnis eines gleichen Risikos für 1GAP und 2GAP, drei

Untersuchungen sehen aber eine größere Gefährdung unter 1GAP (Kleijer et al., 2008; Rochon et al., 2008; – Finkel et al. 2005 nur Haloperidol mit gering erhöhtem Risiko) bzw. zwei eine größere Gefährdung unter 2GAP (Douglas & Smeeth 2008; Percudani et al., 2005). Innerhalb der Gruppe der 2GAP gibt es möglicherweise Hinweise auf eine besondere Stellung von Risperidon: so bleibt in der Arbeit von Percudani et al. (2005) vom erhöhten Risiko der 2GAP bei einer Betrachtung nach Einzelsubstanzen nur Risperidon als signifikant übrig; in der Untersuchung von Herrmann et al. (2004) findet sich ein Trend zu einem erhöhten Risiko für diese Substanz, in der Metaanalyse von Schneider, Dagerman et al. (2006) ist das erhöhte Risiko unter Risperidon deutlicher als unter den anderen 2GAP, und die Studie von Layton et al. (2005) zeigt neben einem zeitlich früheren Ereignisseintritt unter Risperidon, dass Frauen unter Risperidon häufiger betroffen sind als Männer. Dem steht allerdings gegenüber, dass Liperoti, Gambassi et al. (2005) bei vorbestehender ZVE-Anamnese ein erhöhtes Risiko nur für Olanzapin finden und bei Barnett et al. (2007) Risperidon tendenziell günstiger abschneidet als Olanzapin und Quetiapin. Mazzucco et al. (2008) unterstrichen, dass die Befundlage zu ZVE unter Risperidon bei Demenzkranken sehr widersprüchlich ist. Die Studie von Sacchetti et al. (2008) deutet auf ein niedriges Risiko für substituierte Benzamide (Sulpirid und Amisulprid) hin. Douglas und Smeeth (2008), mit Einschränkungen (Risperidon) Layton et al. (2005) sowie vor allem Kleijer et al. (2008) können ein initial deutlich erhöhtes Risiko zeigen. Hinweise für ein erhöhtes Risiko bei Demenz finden sich ebenfalls bei Douglas und Smeeth (2008) und mit Einschränkungen Layton et al. (2005). Wird der Typ der Demenz berücksichtigt, ergibt sich ein erhöhtes Risiko bei vaskulärer Demenz (Barnett et al., 2007); dasselbe gilt für Schlaganfälle in der Anamnese (Gill et al., 2005 – ca. zehnfach erhöht!).

Auch in Bezug auf den plötzlichen Herztod ist die Datenlage kompliziert: Fanden sich noch bis 2008 deutliche Hinweise für eine stärkere Gefährdung durch 1GAP (Liperoti, Gambassi et al., 2005; Setoguchi et al., 2008; Straus et al., 2004 – bei allerdings sehr geringer Fallzahl; Wang et al., 2007 – für Klinikaufnahmen wegen Arrhythmien), weist nun die große Studie von Ray et al., (2009) ein gleich hohes Risiko mit dem Trend zu einer größeren Gefährdung durch 2GAP aus, im Einzelnen ergibt sich folgende Rangordnung: Clozapin (rate ratio 3.67, 95 % KI 1.94–6.94) > Thioridazin (3.19, 2.41–4.21) > Risperidon (2.91, 2.26–3.76) > Olanzapin (2.04, 1.52–2.74) > Quetiapin (1.88, 1.30–2.71) > Haloperidol (1.61, 1.16–2.24); wenn die Patienten mit schizophrenen und verwandten Erkrankungen ausgeschlossen werden, ist das Ergebnis für Quetiapin und Haloperidol nicht mehr signifikant, die Rangfolge jedoch unverändert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Ray et al. (2009) (30–74 Jahre) und Straus et al. (2004) (ab 18 Jahre) im Gegensatz zu den anderen Arbeiten nicht nur alte Menschen berücksichtigt haben. Gleichwohl lässt sich nun die These einer größeren Gefährdung für plötzlichen Herztod durch 1GAP nicht mehr einfach aufrecht erhalten. Wichtig ist schließlich, dass Ray et al. (2009), Setoguchi et

al. (2008) und Straus et al. (2004) einen Dosisseffekt nachweisen können. Während Straus et al. (2004) und Wang et al. (2007 – für Klinikaufnahmen wegen Rhythmusstörungen) ein initial erhöhtes Risiko zeigen, deuten die Ergebnisse von Ray et al. (2009) eher in die entgegengesetzte Richtung: das Risiko in der Subgruppe bis 1 Jahr AP-Einnahme, d. h. ohne «long term use», ist geringer als in der Gesamtstichprobe inkl. «long term use».

Zum Thema Pneumonie gibt es nur wenige Daten. Knol et al. (2008) zeigen ein erhöhtes Pneumonierisiko unter AP, und zwar für 2GAP deutlich höher als für 1GAP. In der Studie von Barnett et al. (2006) ist die Mortalität bei Pneumonie unter 1GAP signifikant erhöht, nicht hingegen unter 2GAP. Knol et al. (2008) finden darüber hinaus ein deutlich erhöhtes Risiko ganz zu Beginn der AP-Einnahme, aber keinen Dosisseffekt.

Im Hinblick auf venöse Thrombosen und Lungenembolie besteht offenbar ein besonderes Risiko für Clozapin; im übrigen scheint das Risiko für 2GAP und nieder- bis mittelpotente 1GAP größer zu sein als für hochpotente 1GAP. Komplex stellt sich die Lage beim Thema Sturzgefahr und Oberschenkelhals-/Hüftfrakturen dar; noch mehr als bei den anderen Aspekten spielen hier Dosierung, individuelle Empfindlichkeit, Aufdosierungsgeschwindigkeit, Komorbidität, Komedikation, soziale und physikalische Kontextbedingungen eine Rolle. Dass AP hier eine Gefährdung bedeuten können, liegt auf der Hand. Vorzüge oder Nachteile einer bestimmten AP-Klasse können aber aus den vorliegenden Daten nicht pauschal abgeleitet werden.

Trifirò et al. (2009) sowie Herrmann und Lanctôt (2006) schätzen die metabolischen Risiken der 2GAP, die bei jüngeren schizophrenen Patienten von großer Bedeutung sind, für die Klientel der demenzkranken Patienten als gering ein. Die orthostatische Hypotension unter 2GAP ist hingegen für ältere Menschen ein relevantes Problem (Drici & Priori, 2007).

Will man trotz der o. a. Einwände 1GAP und 2GAP als Gruppen miteinander vergleichen, so bleibt als sicheres Unterscheidungsmerkmal allein das mehr oder weniger dosisabhängig (v. a. bei Risperidon dosisabhängig!) kleinere EPS-Risiko und als wahrscheinliches (Evidenzgrad von Kohortenstudien mit Sekundärdaten) Unterscheidungsmerkmal die wohl etwas geringere allgemeine Mortalität unter 2GAP. Dem steht womöglich ein größeres Thromboserisiko unter 2GAP gegenüber. Im Hinblick auf die übrigen Risiken und Nebenwirkungen gibt es keine Evidenz für eindeutige Differenzen.

Die uneindeutigen Ergebnisse im Hinblick auf unterschiedliche Risiken für Gemeindegkohorte vs. intramurale Kohorte (Privathaushalt vs. Heim) spiegeln offenbar wider, dass Altenheime und ihre Bewohner keine homogenen Größen darstellen. So dürfte z. B. der Status Heimbewohner häufig mit größerer funktioneller Beeinträchtigung einhergehen, andererseits dürften aber die Beobachtung des Gesundheitszustandes und die Gewährleistung der Medikamenteneinnahme zuverlässiger sein als in vielen Privathaushalten. Hinzu kommen schichtenspezifische Aspekte des Gesundheitsverhaltens. Schließlich könnten auch Un-

terschiede zwischen verschiedenen Studien hinsichtlich der Alterszusammensetzung eine Rolle spielen.

Auch im Hinblick auf unterschiedliche Risiken für dement vs. nicht dement sind die Ergebnisse uneinheitlich, worin sicherlich die Unsicherheiten bei der Diagnose einerseits sowie die weitgehend fehlende Berücksichtigung der Demenzausprägung zum Ausdruck kommen.

## Substanzeffekt – Gruppeneffekt, Dosisseffekt – Zeiteffekt?

Bei den AP handelt es sich um eine chemisch äußerst heterogene Gruppe; nicht nur sind 1GAP und 2GAP unterschiedlich, vielmehr ist auch jede dieser beiden Gruppen in sich äußerst heterogen. Dies gilt nicht nur für die Strukturchemie, sondern auch für die Wirkungen auf die diversen Transmittersysteme: «Keine einzelne Substanz stimmt hinsichtlich ihres Rezeptoraffinitätsprofils mit einer zweiten überein» warnt Gründel (2008, S. 597), der im Übrigen darauf hinweist, dass die Daten zur Rezeptoraffinität aus den verschiedenen Labors z. T. beträchtlich voneinander abweichen, so dass divergente Rezeptorbindungsprofile beschrieben werden. Hinzu kommt, dass die Mechanismen, die zu den erhöhten Risiken von AP führen, keinesfalls identifiziert sind und verschiedene Möglichkeiten diskutiert werden wie EPS oder anticholinerge Effekte, die aber durchaus bei den verschiedenen Substanzen sehr unterschiedlich ausgeprägt sind. Auch das American College of Neuropsychopharmacology (Jeste et al., 2008) weist darauf hin, dass Besonderheiten einzelner Substanzen vor allem im Hinblick auf Nebenwirkungen stärker berücksichtigt werden müssen. Damit stellt sich die Frage, inwieweit die Erkenntnisse, die an einem AP gewonnen wurden, auf andere übertragbar sind. Dies gilt insbesondere, wenn man nordamerikanische Studien auf die Verhältnisse in Deutschland beziehen will, die einen hohen Anteil an hierzulande nicht gebräuchlichen Substanzen beinhalten (z. B. knapp 70 % Loxapin in zwei Studien der Boston-Gruppe: Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008) und in denen andererseits in Deutschland verbreitete Substanzen fehlen. Auch ein relativ hoher Anteil (10–13 %) an Thioridazin mit den bekannten kardialen Risiken in einigen Studien der Toronto-Gruppe (Gill et al., 2007; Rochon et al., 2008; außerdem Liperoti, Gambassi et al., 2005a,b) kann die Ergebnisse verzerren. Zu bedenken ist schließlich, dass die Kategorie 2GAP insofern irreführend ist, als Daten im Wesentlichen nur für Risperidon, Olanzapin und Quetiapin vorliegen; Clozapin nimmt ohnehin eine Sonderstellung ein, zu Aripiprazol und Amisulprid gibt es im Kontext Demenz nur spärliche, zu Ziprasidon und Sertindol und Paliperidon praktisch keine Daten.

Als ein allen AP gemeinsamer Generalfaktor bieten sich einerseits EPS an. Hier besteht ein enger Zusammenhang mit der Wirkung am D<sub>2</sub>-Rezeptor, die nach wie vor als wesentlich für zumindest den größten Teil der AP gilt. EPS spielen aber beim Clozapin und – weniger eindeutig – bei

einigen 2GAP (Quetiapin, Aripiprazol) keine relevante Rolle.

So bleibt als Generalfaktor die unspezifische Sedierung, die sich über Aktivitäts- und Mobilitätsreduzierung sowie verminderte Reaktionsfähigkeit auf vielfältige Weise indirekt auswirken kann (Thrombose, hypostatische Pneumonie, Hypotonie mit Kollapsneigung oder hämodynamischen Hirninfarkten, Kraftverlust, Sturzgefährdung usw.).

Die Sedierung ist, wie zahlreiche andere Nebenwirkungen auch, offenbar dosisabhängig. Dosisseffekte wurden aber bisher nur wenig untersucht; wenn danach gesucht wurde, wurden sie i. d. R. auch gefunden (Ray et al., 2009; Schneeweiss et al., 2007; Setoguchi et al., 2008; Straus et al., 2004; Trifirò et al., 2007; Wang et al., 2005); es gibt jedoch Ausnahmen (Haupt et al., 2006; Knol et al., 2008; Zornberg & Jick, 2000), für die eine plausible Erklärung schwer fällt.

Allerdings besagt die numerische Dosis allein u. U. nicht sehr viel, dies gilt besonders im Alter. Pharmakokinetische Aspekte sind in den vorliegenden Studien überhaupt nicht berücksichtigt, obwohl sie von großer Bedeutung sein können. So wurde in einer Untersuchung die Serumkonzentration von Risperidon bei jungen schizophrenen Patienten mit der bei alten demenzkranken verglichen; es zeigte sich im Mittel bei den alten Patienten trotz erheblich niedrigerer Dosis (1.7 vs. 5.1 mg) eine deutlich höhere Serumkonzentration (58.1 vs. 39.8 ng/ml) (Fric et al., 2004).

Schließlich ist festzuhalten, dass zahlreiche Studien deutliche Hinweise darauf enthalten, dass die Risiken unter AP-Behandlung initial besonders erhöht sind (Douglas & Smeeth, 2008; Gill et al., 2007 – in der Gemeindegroßgruppe; Hollis et al., 2006; Hollis, Grayson et al., 2007 – für Haloperidol; Kleijer et al., 2008; Knol et al., 2008; Schneeweiss et al., 2007; Straus et al., 2004; Wang et al., 2005, 2007). Diese Konstellation fällt v. a. dann auf, wenn die Zeitfenster entsprechend eng gewählt werden – eindrucksvolle Beispiele geben Kleijer et al. (2008) und Knol et al. (2008), die die Risikoerhöhung in den allerersten Tagen, ja fast Stunden zeigen. Es erscheint nachvollziehbar, dass so v. a. individuell-spezifische Unverträglichkeiten erfasst werden, aber auch Nebenwirkungen, die manifest werden, bevor Adaptationsmechanismen greifen können, was besonders für (individuell) initial hohe Dosierungen gelten dürfte. Denkbar ist aber auch, dass keine kausale Beziehung besteht, sondern eine körperliche Erkrankung, die später *sui generis* zu einem schwerwiegenden Ereignis führen würde, eine delirante Symptomatik auslöst, die mit einem AP beantwortet wird; die AP-Verordnung wäre dann nicht Ursache, sondern quasi Prodromalzeichen.

Wer diese erste Phase überstanden hat, «verträgt» i. d. R. das Medikament. Nun greifen u. U. längerfristige Effekte wie z. B. verminderte körperliche Aktivität (erhöhtes Thromboserisiko ab dem dritten oder vierten Monat – Liperoti, Pedone et al., 2005), die unter Clozapin oder Olanzapin erst nach Monaten bis Jahren auftretende QTc-Zeit-Verlängerung (Lange-Asschenfeldt, 2008) oder metabolische Effekte bevorzugt unter einigen 2GAP (mit der Einnahmedauer wachsendes Mortalitätsrisiko nur unter 2GAP – Trifirò et al.,

2007). Auf diese Weise könnte eine im späteren Verlauf wieder ansteigende Mortalitätskurve zu erklären sein, für die Ballard et al. (2009) für AP insgesamt sowie Trifirò et al. (2007) für 2GAP Hinweise finden – es ergäbe sich damit eine u-förmige Beziehung, wie man sie bei Setoguchi et al. (2008) für die Differenz kardiovaskulär bedingter Todesfälle nachvollziehen kann, hier allerdings zu Ungunsten von 1GAP. Studien, die keine Variationen im Zeitverlauf finden (Kales et al., 2007; Nonino et al., 2007) haben dann möglicherweise zu Beginn zu grobe Zeitfenster gewählt und später nicht mehr lang genug untersucht.

Andererseits ist zu diskutieren, ob nicht erwünschte therapeutische Effekte von AP trotz aller substanzimmanenten Gefahren andere demenzassoziierte Risiken mindern, so dass es langfristig nicht zu einer Mortalitätserhöhung kommt, weil beide Effekte sich ausgleichen; Raivio et al. (2007) deuten eine solche Hypothese an.

Zusammenfassend sind sicherlich substanzspezifische Nebenwirkungen, Dosierung, Aufdosierungsgeschwindigkeit sowie Beachtung von Komorbidität, Kontraindikationen und Arzneimittelinteraktionen in Relation zum individuellen Patienten für die Auswahl eines AP bei Demenz (wenn überhaupt!) erheblich bedeutsamer als die pauschale Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen 1GAP oder 2GAP. Oder anders ausgedrückt: Für einen Patienten mit Alzheimer-Demenz sind 0.25 mg/d Haloperidol sicherlich nicht gefährlicher als 2 mg/d Risperidon. Das Wichtigste ist aber, dass diese Medikamente nur bei klarer Indikation zur Anwendung kommen!

## Melperon, Pipamperon, Prothipendyl

Melperon und Pipamperon gelten als gut verträglich und werden v. a. wegen fehlender anticholinergischer Eigenschaften und seltener EPS in Deutschland bevorzugt bei älteren Patienten eingesetzt, beim Melperon wird zusätzlich die fehlende Senkung der Krampfschwelle hervorgehoben (Benkert & Hippus, 2009). Während Bandelow, Grohmann und Rüter (2006) für Pipamperon außer einer «gelegentlichen» Tachykardie/Hypotonie Herzrhythmusstörungen als mögliche Nebenwirkung nicht aufführen, weisen Benkert und Hippus (2009) auf eine «sehr selten» auftretende QTc-Zeit-Verlängerung hin. Beim Melperon werden Herzrhythmusstörungen von beiden als «sehr selten» bzw. «in Einzelfällen» auftretend genannt. Lautenschlager, Lautenschlager und Förstl (2008) zählen weder Melperon noch Pipamperon zu den potenziell die QTc-Zeit verlängernden Substanzen, auch Hiemke und Baumann (2008) berichten nicht von kardialen Nebenwirkungen abgesehen von einer Reflextachykardie bei Hypotonie. Eine ältere kanadische Arbeit (Hui et al., 1990) legt für Melperon eine bedeutsame QTc-Zeit-Verlängerung in der Größenordnung von Thioridazin nahe (s. o.). Benkert und Hippus (2009) bezeichnen Melperon als «konventionelles Antipsychotikum mit ausgeprägt atypischen Eigenschaften» (S. 178). Die Hemmung des CYP2D6 durch Melperon

kann in der praktischen Anwendung zu Interaktionsproblemen führen (Benkert & Hippus, 2009), ebenso umgekehrt die nichtlineare Kinetik von Melperon bei Hemmung seines Abbaus, wobei die beteiligten Enzyme bis jetzt nicht bekannt sind (Benkert & Hippus, 2009; Hiemke & Baumann, 2008). Straus et al. (2004) finden ein (dosisabhängig) erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod nur unter Butyrophenonen («hauptsächlich Pipamperon und Haloperidol»), nicht aber bei anderen AP-Klassen oder Lithium.

Für Prothipendyl, das bei guter schlafanstoßender Wirkung ebenfalls nicht selten bei alten Menschen angewendet wird, wurden lt. Stöllberger et al. (2005) keine Fälle von QTc-Zeit-Verlängerung oder TdP berichtet.

Fasst man die vorliegenden Erkenntnisse zusammen, so erscheint der Einsatz von Melperon bei Patienten mit Multimedikation (wegen der Interaktionsprobleme) und mit kardialen Vorerkrankungen, insbesondere bradykarden Rhythmusstörungen (wegen der antiarrhythmischen Wirkung) bedenklicher als der von Pipamperon oder Prothipendyl.

## Verordnungskontext

In Kanada ist der Anteil der Altenbevölkerung, die 2GAP verordnet bekommen, von 2.2 % im Jahr 1993 auf 3 % im Jahr 2002 gewachsen, d. h. ein Anstieg um 34.8 %. Das bedeutete einen Kostenanstieg um 749 %. Die 1993 noch nicht verfügbaren 2GAP hatten damit im Jahr 2002 ein Anteil von 82.5 % an den gesamten AP-Verordnungen und einen Anteil von 92.5 % der AP-Kosten. (Rapoport, Mamdani, Shulman, Herrmann & Rochon, 2005) 2GAP machen in Altenheimen drei Fünftel (Hosia-Randell & Pitkälä, 2005) bis zwei Drittel (Snowdon, Day & Baker, 2005) oder gar fast drei Viertel (Hagen et al. 2005) der AP-Verordnungen aus. In Deutschland steigt der Ordnungsanteil der 2GAP insgesamt kontinuierlich an (im ambulanten GKV-Bereich von 24 Mio DDD im Jahr 1998 auf 119 Mio DD im Jahr 2007, d. h. in diesem Zeitraum um 395.8 %), während der Anteil hoch potenter 1GAP zurückgeht (von 121 Mio DDD im Jahr 1998 auf 82 Mio DD im Jahr 2007, d. h. in diesem Zeitraum um 32.3 %), oder anders ausgedrückt: die 2GAP haben im Jahr 2007 das Ordnungs-niveau der hoch potenten 1GAP im Jahr 1998 erreicht, die Gesamtverordnungsanzahl der 2GAP lag 2007 um 45.1 % über der der hoch potenten 1GAP. Insgesamt hat die Verordnung von AP in diesem Zeitraum von 217 Mio DDD auf 270 Mio DDD zugenommen (Lohse & Müller-Oerlinghausen, 2008). Die AP-Verordnung nach Altersgruppen zeigt einen leichten kontinuierlichen Anstieg bis zur Kohorte 50–54 Jahre mit einem ersten Gipfel von 19 DDD pro 1.000 Versicherte täglich, fällt dann wieder ab, um ab dem 75. Lebensjahr erneut anzusteigen und ihren zweiten und höheren Gipfel bei den über 90-Jährigen zu erreichen mit 23 DDD pro 1.000 Versicherte täglich. Bei Patienten ab 60 Jahre zeigt sich auch hier zwischen 2006 und 2007 ein Rückgang um 1.9 % bei den 1GAP und ein Anstieg um 3.8 % bei den

2GAP (bei Patienten unter 60 Jahre Zuwachs um 1.6 % bzw. um 10.1 % – Schwabe, 2008).

Die Verordnung von AP bei Demenz hängt nicht nur mit der Psychopathologie zusammen, sondern auch mit Ressourcenknappheit (in Bezug auf nichtmedikamentöse Interventionen), fehlenden Alternativen und entsprechendem Druck auf die verschreibenden Ärzte (Lövhelm, Sandman, Kallin, Karlsson & Gustafson, 2006; Wood-Mitchell, James, Waterworth, Swann & Ballard, 2008). Bei der Überprüfung der Verordnung finden sich nicht selten Mängel in Bezug auf Abklärung von Risikofaktoren, Abstimmung mit Bezugspersonen und angemessene Dosierung bzw. Dosissteigerung (Haw, Stubbs & Yorston, 2008). Schulungsmaßnahmen können zu einem deutlichen Verordnungsrückgang bei gleichzeitiger Reduzierung herausfordernden Verhaltens führen (Monette et al., 2008).

In den USA erhalten etwa ein Viertel der Altenheimbewohner AP (Kamble, Chen, Sherer & Aparasu, 2008). Im betreuten Wohnen liegt der Anteil niedriger, die Prävalenzraten in Europa variieren zwischen 3 % in Dänemark und 12.4 % in Finnland (Alanen, Finne-Soveri, Fialova et al., 2008). In einer australischen Untersuchung erhalten 25.1 % der Heimbewohner ein AP, davon ein Fünftel mit Schizophreniediagnose (Snowdon et al., 2005), während es in einer Untersuchung aus Michigan 37.4 % der demenzkranken Heimbewohner sind (Kim & Whall, 2006). In einer kanadischen Studie liegt der Anteil bei 31.8 % aller Bewohner (Hagen et al., 2008). Eine andere Arbeit aus Kanada zeigt, dass von den neu ins Heim eingezogenen, zuvor AP-freien Bewohnern 17 % innerhalb von 100 Tagen und 24 % innerhalb eines Jahres ein AP verordnet bekamen, nur ein Siebtel davon mit Veranlassung durch einen Psychiater oder Geriater (Bronskill et al., 2004). Ballard, Day et al. (2008) gehen davon aus, dass 40–60 % der demenzkranken Heimbewohner mit AP behandelt werden, und zwar für durchschnittlich länger als ein Jahr. In deutschen Altenheimen stellt sich die Situation ähnlich dar: so erhielten im Jahr 2000 in Mannheimer Altenheimen innerhalb von vier Wochen 37.4 % der Bewohner AP, 18.9 % Tranquillizer und Hypnotika und nur 12.7 % Antidepressiva, wobei die Schwankungsbreite zwischen den Heimen groß war (Weyerer & Bickel, 2007).

Eine die Verordnung begründende Dokumentation von psychiatrischen Symptomen findet sich in einer Untersuchung nur in 8.1 % der AP-Verschreibungen (Hagen et al., 2005). Eine britische Erhebung schätzt nur 17.8 % der AP-Verordnungen in den untersuchten Heimen als angemessen ein, wobei strenge aber leitliniengerechte Kriterien angelegt werden; in 60 % sind Nebenwirkungen dokumentiert (Oberne, Hooper, Li, Swift & Jackson, 2002).

Während für Bewohner von spezialisierten Betreuungseinrichtungen für Demenzkranke («special care units») in Italien die Wahrscheinlichkeit, dass AP wieder abgesetzt werden, erhöht ist (Nobili et al., 2008), erhalten sie in städtischen Regionen der USA mehr AP (Gruneir, Lapane, Miller & Mor, 2008b), wobei in den USA zwischen 1996 und 2003 in allen Heimen, unabhängig von der Existenz einer

special care unit, ein Anstieg der AP-Verordnung bei gleichzeitigem Rückgang von freiheitseinschränkenden Maßnahmen zu beobachten war (Gruneir, Lapane, Miller & Mor, 2008a). In Deutschland erhalten die Bewohner von traditionellen Heimen deutlich mehr AP (und weniger Antidepressiva) als die Bewohner von spezialisierten Betreuungseinrichtungen (Weyerer, Schäufele, Hendlmeier, Kofahl & Sattel, 2006), wobei allerdings die Verordnung von Psychopharmaka insgesamt in den spezialisierten Betreuungseinrichtungen deutlich höher ist (Schäufele, Lode, Hendlmeier, Köhler & Weyerer, 2008). Bei Heimbewohnern mit langjährigen schizophrenen Erkrankungen geht die AP-Verordnung mit zunehmender körperlicher und kognitiver Beeinträchtigung zurück (Alanen, Finne-Soveri, & Leinonen, 2008).

## Risiken im Verhältnis zur Wirksamkeit

Schwerwiegende Medikamentennebenwirkungen, wie sie im Fall von AP vor allem bei älteren bzw. demenzkranken Patienten konstatiert werden müssen, sind leichter zu akzeptieren, wenn die Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer eindeutigen, belangvollen und nachhaltigen Besserung führt. Während dies für schizophrene Erkrankungen sicherlich zutrifft, sind die Einschätzungen im Fall von Demenzerkrankungen – vorsichtig formuliert – deutlich zurückhaltender.

Schon den 1GAP wurde lediglich eine zwar signifikante, aber nur geringe Wirksamkeit bei herausforderndem Verhalten bei Demenz attestiert (z. B. die Metaanalyse von Lanctôt et al., 1998). Auch für die 2GAP fällt die Bilanz ernüchternd aus, obwohl hierfür mehr und methodisch bessere Studien durchgeführt werden (Jeste et al., 2008). Einige Beispiele:

Das Resümee des Cochrane-Review (Ballard, Waite & Birks, 2006) lautet: «Evidence suggests that risperidone and olanzapine are useful in reducing aggression and risperidone reduces psychosis, but both are associated with serious adverse cerebrovascular events and extra-pyramidal symptoms. Despite the modest efficacy, the significant increase in adverse events confirms that neither risperidone nor olanzapine should be used routinely to treat dementia patients with aggression or psychosis unless there is marked risk or severe distress . . . Although insufficient data were available from the considered trials, a meta-analysis of 17 placebo controlled trials of atypical neuroleptics for the treatment of behavioural symptoms in people with dementia conducted by the FDA (using data not in the public domain) suggested a significant increase in mortality (OR 1.7)» (S. 2)

Die American Psychiatric Association (APA, 2007) stellt fest, dass die Evidenz im Hinblick auf Unterschiede in Wirksamkeit und Nebenwirkungen zwischen den einzelnen AP begrenzt ist und sich die Auswahl nach dem Nebenwirkungsprofil im Verhältnis zur individuellen Situa-

tion des Patienten richten muss. Haloperidol gehört ausdrücklich zu den empfohlenen Substanzen.

Das American College of Neuropsychopharmacology (Jeste et al., 2008) stellt in einem umfangreichen Positionspapier fest, dass die klinischen Studien für AP insgesamt eine mäßige Wirksamkeit nahelegen, wobei betont wird, dass verschiedene Studien negative Ergebnisse hatten; weiter heißt es, dass abgesehen vom unterschiedlichen EPS-Risiko keine anderen Unterschiede zwischen 1GAP und 2GAP hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt werden konnten.

Die amerikanische Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, 2007) erkennt eine nur mäßige Evidenz für die Wirksamkeit von Risperidon, Olanzapin und Quetiapin, eine niedrige Evidenz für Aripiprazol. Dem stehe ein gering aber signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für alle 2GAP sowie für Risperidon und Olanzapin ein erhöhtes Risiko für ZVE gegenüber.

Das schottische Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2006) sieht keine klare Evidenz für überlegene Wirksamkeit oder günstigeres Nebenwirkungsprofil von 2GAP gegenüber 1GAP. Der Einsatz von 2GAP mit weniger Sedierung und weniger EPS kann sinnvoll sein, wobei die Nebenwirkungen beachtet werden müssen.

Lee et al. (2004) sehen ebenfalls nur eine schwache empirische Grundlage für die Annahme eines Vorteils von 2GAP: «Limited evidence supports the perception of improved efficacy and adverse event profiles compared with typical antipsychotic drugs.» (S. 1)

In der CATIE-AD-Studie (Schneider, Tariot et al., 2006) wird die Wirksamkeit von 2GAP so beurteilt: «Adverse effects offset advantages in the efficacy of atypical antipsychotic drugs for the treatment of psychosis, aggression, or agitation in patients with Alzheimer's disease.» (S. 1525) Fast wortgleich lautet das Resümee von Daiello (2007). Im britischen *Drugs and Therapeutics Bulletin* (BMJ Group, 2007) heißt es: «The potential benefit of antipsychotic drug therapy might be outweighed by the significant cerebrovascular risk it carries.» (S. 84)

Selbst eine industrieabhängige Vergleichsuntersuchung kommt zu dem Ergebnis, dass sich zwischen Olanzapin, Risperidon und Placebo keine signifikant verschiedenen Therapieeffekte feststellen lassen, wohl aber höhere Nebenwirkungsraten mit der höchsten Abbrecherrate für Olanzapin (Deberdt et al., 2005).

Rosenheck et al. (2007) resümieren in einer Kosten-Nutzen-Bewertung als Teil der CATIE-AD-Studie: «There were no differences in measures of effectiveness between initiation of active treatments or placebo (which represented watchful waiting) but the placebo group had significantly lower health care costs» (S. 1259).

Für Carson et al. (2006) lässt sich aus den vorliegenden Studien keine Überlegenheit von Risperidon und Olanzapin gegenüber Placebo ableiten, für die anderen 2GAP sind die Daten unzureichend. Schließlich finden sich auch keine hinreichenden Belege für eine Überlegenheit von Risperidon oder anderen 2GAP gegenüber Haloperidol, sowohl

hinsichtlich Wirksamkeit wie Nebenwirkungen. Hinzu kommen unzureichende Erkenntnisse über Langzeiteffekte.

Ballard, Day et al. (2008) beziehen sich auf die Resultate der CATIE-AD-Studie (Schneider, Tariot et al., 2006), dass der nur sehr mäßige Nutzen der Behandlung die Risiken nicht aufwiege – dieser Aussage sei nur schwer zu widersprechen.

Doch es lohnt sich, neben dieser pauschalen Bewertung differenzierte Betrachtungen anzustellen:

In einer placebokontrollierten Absetzstudie kommen Ballard, Lana et al. (2008) zu dem Ergebnis, dass sich die Umstellung auf Placebo nur für einen kleinen Teil der Patienten nachteilig auswirkt, gemessen mit dem Neuropsychiatric Inventory (NPI); hierbei handelt es sich um die sehr kranken, psychopathologisch sehr auffälligen Patienten, die bereits zu Beginn sehr hohe Werte im NPI (15 und höher) zeigten. Bei allen Patienten, die der Fortführung der Behandlung mit einem AP zugeteilt wurden, geht die AP-Behandlung mit einer kognitiven Verschlechterung einher. In der Placebo-Gruppe profitiert die große Mehrzahl der Patienten in der Weise, dass sie in der Severe Impairment Battery (SIB) nach 12 Monaten deutlich besser abschneiden als die in der Behandlungsgruppe. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine – kleinere – ebenfalls placebokontrollierte Absetzstudie aus Norwegen: auch hier verläuft für zwei Drittel der der Placebogruppe zugeteilten Patienten die Umstellung quasi unbemerkt; bei denen, die sich im NPI verschlechterten, handelt es sich um jene Patienten, die schon initial mit höheren Dosen behandelt wurden (Ruths, Straand, Nygaard, & Aarsland, 2008). Es liegt nahe, diese Ergebnisse so zu interpretieren, dass die schwerer erkrankten Patienten mit ausgeprägten Verhaltensproblemen von der Behandlung mehr profitieren als von Placebo. Andererseits finden Schneider, Dagerman et al. (2006) in ihrer Metaanalyse eine größere Effektstärke für Patienten ohne psychotische Symptome, für Heimbewohner und für Personen mit ausgeprägter kognitiver Beeinträchtigung, wie überhaupt die mit Psychose-Subskalen des NPI und der BEHAVE-AD gemessenen Effekte sehr gering waren.

Schneeweiss und Avorn (2009) vergleichen in ihrem Editorial die Risiken des plötzlichen Herztods unter AP mit dem Agranulozytoserisiko unter Clozapin und kommen zu dem Ergebnis, dass eine Gefährdung in derselben Größenordnung, vielleicht sogar noch höher, vorliegt: beim plötzlichen Herztod liegt die Inzidenz bei 2.9 bzw. in hoher Dosis bei 3.3 pro 1.000 Patientenjahre, während unter Clozapin die Agranulozytose-Inzidenz bei 6.8, die Agranulozytose-bedingte Mortalität aber nur bei 0.2 pro 1.000 Patientenjahre liegt. Das impliziert die Forderung nach ähnlich strengen Sicherheitsauflagen wie für Clozapin für alle AP (Schneeweiss & Avorn, 2009; unter Bezug auf Ray et al., 2009). Allerdings muss man zum Vergleich einerseits die Inzidenz des plötzlichen Herztod von 1.4 bei den «non-usern» von AP bzw. 1.6 bei den «ex-usern» ebenso berücksichtigen wie die von 4.1 unter Clozapin, was insgesamt doch ein höheres Risiko für Clozapin im Vergleich zu den

übrigen AP ergibt. Gleichwohl legen Schneeweiss und Avorn (2009) den Finger in eine Wunde, denn um die Therapieüberwachung unter AP-Behandlung ist es im Versorgungsalltag sicherlich nicht gut bestellt, z. B. was EKG-Kontrollen betrifft. Und schließlich liegt die Agranulozytose-bedingte Mortalität unter Clozapin nur wegen der strengeren Therapieüberwachung deutlich niedriger als die Agranulozytoseinzidenz.

## Therapeutisches Dilemma und existierende Leitlinien

Wer im Versorgungsalltag demenzkranke Patienten mit herausforderndem Verhalten betreut, befindet sich in einem ausgeprägten Dilemma: einerseits verlangt die Situation ein Eingreifen, und entsprechend wird auch häufig von Angehörigen oder Heimpersonal Druck ausgeübt. Der Einsatz von AP ist mit Gefahren verbunden, wie dargestellt. Die Risiken nichtmedikamentöser Interventionen sind zwar geringer, aber sie sind nicht immer wirksam. Hinzu kommt, dass häufig Qualifikation und Personalressourcen zu ihrer Umsetzung fehlen. Und leider stehen auch keine besseren medikamentösen Alternativen zur Verfügung: im Hinblick auf die Wirksamkeit von Antidementiva, stimmungsstabilisierenden Medikamenten (Carbamazepin und Valproat) und einigen Antidepressiva (Citalopram, Trazodon) ist die Datenlage mindestens ebenso dürftig, wenn nicht schlechter, und umgekehrt wird auch hier die nur allenfalls mäßige Wirksamkeit häufig mit nicht tolerierbaren Nebenwirkungen erkauft, so das einhellige Resümee in den einschlägigen Übersichtsarbeiten (Ballard, Day et al., 2008; Jeste et al., 2008; Sink, Holden & Yaffe, 2005). So bleiben AP im Fall von agitiert-aggressivem Verhalten und psychotischem Erleben in medikamentöser Hinsicht Mittel der ersten Wahl – wegen fehlender Alternativen bleibt es trotz der vielfältigen Warnhinweise bei der hohen Verordnungsrate von AP bei Demenz, so Ballard, Day et al. (2008).

Im Folgenden sollen einige Empfehlungen kurz skizziert werden:

NICE (2006): Eine psychopharmakologische Behandlung soll nur bei schwerer Beeinträchtigung oder akuter Eigen- oder Fremdgefährdung erfolgen. AP sollten wegen des möglicherweise erhöhten Risikos für ZVE bzw. Tod möglichst nicht gegeben werden, wenn doch dann nur unter folgenden Voraussetzungen: Diskussion und Abwägen von Nutzen vs. Risiken, insbesondere ZVE und kognitive Verschlechterung; regelmäßige Überprüfung und Dokumentation der Kognition; Erwägen medikamentöser Alternativen; Identifizierung, Quantifizierung und Dokumentation von Zielsymptomen; regelmäßige Erfassung und Dokumentation der Zielsymptome; Berücksichtigung des Einflusses von Komorbidität wie Depression; Auswahl des AP nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung; niedrig dosiert beginnen und langsam aufdosieren; zeitliche begrenzte Behandlung mit regel-

mäßiger Überprüfung (alle drei Monate analog zu klinischen Studien). Die Besonderheiten der Demenz mit Lewy-Körperchen werden hervorgehoben.

Im britischen *Drugs and Therapeutics Bulletin* (BMJ Group, 2007) werden die Bedingungen ähnlich wie von NICE formuliert, wobei neben Kognition, Sedierung und EPS zusätzlich auch Blutdruck, Blutzucker, Gewicht und abdominelle Adipositas regelmäßig erfasst werden sollen. Hier findet sich auch der Hinweis, dass es in manchen Fällen unumgänglich sein kann, AP längerfristig zu verordnen. Die Empfehlungen fokussiert im Übrigen sehr auf ZVE, weniger auf die Mortalität oder die übrigen Risiken.

Die BMJ Group nimmt in weiten Teilen Bezug auf die Stellungnahme der Alterspsychiatrischen Sektion des britischen Royal College of Psychiatrists (RCPsych, 2004), die wiederum große Überschneidungen mit den NICE-Empfehlungen aufweist. Im Gegensatz zu diesen wird aber auch vom RCPsych darauf hingewiesen, dass bei Fortbestehen von herausforderndem Verhalten, bei fehlenden therapeutischen Alternativen und bei begründet zu befürchtenden erheblichen negativen Konsequenzen eines Absetzversuchs die Behandlung mit einem 2GAP fortgeführt werden sollte. Wichtig auch, dass die Stellungnahme Besorgnis darüber ausdrückt, dass es infolge der Warnungen vor Nebenwirkungen von 2GAP zu Überreaktionen gekommen ist (massenhaftes abruptes Absetzen oder Umstellung auf riskantere Medikation).

Die American Psychiatric Association (APA, 2007) empfiehlt für die medikamentöse Therapie von herausforderndem Verhalten nach dem Ausschöpfen nichtmedikamentöser Interventionen und dem Abwägen der Risiken der Behandlung gegen die Risiken ohne Behandlung AP als Medikamente der ersten Wahl. Die Empfehlung wird verbunden mit dem Hinweis, dass die Belege für die Wirksamkeit nur mäßig, die Risiken aber beträchtlich sind. Die Aufklärung der Patienten bzw. Angehörigen ist deshalb unerlässlich. Die Verordnung ist auf ausgeprägte Symptome zu beschränken, die eine große Belastung für die Beteiligten oder eine Gefährdung bedeuten. Die Zielsymptome müssen benannt werden. Schlafstörungen oder Angst stellen keine Indikation für die Verordnung von AP dar. Es muss mit der niedrigst möglichen Dosis gearbeitet werden, Nebenwirkungen soll mit Dosisreduktion begegnet werden. Der Effekt ist regelmäßig zu überprüfen, wiederholte Ausschleichversuche sollen unternommen werden (im Abstand von einigen Monaten). Substanzen mit ausgeprägten anticholinergen Eigenschaften sollten gemieden werden. Kriterien für die Auswahl einer Substanz anhand spezifischer therapeutischer Wirkungen existieren bislang nicht, so dass die Auswahl individuell anhand des Nebenwirkungsprofils erfolgt. Haloperidol gehört ausdrücklich zu den empfohlenen Substanzen. Die Dosierungsempfehlungen der APA sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Fassbender et al., 2008) sind ähnlich gehalten: Ein-

Tabelle 9

*Dosierungsempfehlung der American Psychiatric Association für den Einsatz von Antipsychotika bei Demenz (APA, 2007)*

	Startdosis (mg/d)	Maximaldosis (mg/d)
Haloperidol	0.25–0.5	2
Risperidon	0.25–1.0	1.5–2
Clozapin	12.5	75–100
Olanzapin	1.25–5	10
Quetiapin	12.5–50	200–300
Aripiprazol	5 (?)	15

satz von AP nur in Situationen, in denen es keine Alternative gibt, zuvor ist nach somatisch-pharmakologischen oder psychosozialen Ursachen zu suchen und es sind nicht-pharmakologische Interventionen auszuschöpfen; zurückhaltende und zeitlich begrenzte Anwendung von AP, Dosisreduktions- und Absetzversuche nach Stabilisierung einer Akutsituation oder bei Fortschreiten der Demenzerkrankung; kontinuierliche Überprüfung der Indikation; möglichst Verzicht auf Substanzen mit anticholinergen Begleitwirkungen. Eine Aufklärung sollte bemerkenswerterweise nur hinsichtlich der vaskulären Risiken erfolgen, nicht hinsichtlich der übrigen Risiken.

Benkert und Hippus (2009, S. 205f, 419ff) weisen auf das erhöhte Mortalitätsrisiko bei alten Patienten mit Demenz unter AP hin, das sie für einen Klasseneffekt halten und das unter 1GAP mindestens ebenso hoch sei wie unter 2GAP. Vorrangig sind erstens nichtmedikamentöse Maßnahmen und zweitens Antidementiva, erst danach kommen weitere Psychopharmaka je nach Zielsymptomatik. Für AP ist eine strikte Indikationsstellung erforderlich, 2GAP sind zu bevorzugen, v. a. Risperidon wegen der vorhandenen Zulassung. Wenn möglich soll auf die Verordnung verzichtet werden, aber bei schwerer Symptomatik (aggressives Verhalten, Wahn) bleibt kaum eine Alternative. Grundsätze: Möglichst niedrige Dosierung, wiederholtes Überprüfen der Indikation, Absetzversuche, keine Depot-Antipsychotika. Bei Schlafstörungen werden vorrangig Melperon oder Pipamperon empfohlen. Ausdrücklich gewarnt wird vor hoch potenten 1GAP und Substanzen mit anticholinergem Wirkung. Besondere Bedingungen gelten bei der Demenz mit Lewy-Körperchen: hier vorrangiger Einsatz von Quetiapin oder Clozapin, Olanzapin ist mit ungünstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis behaftet, Risperidon und Olanzapin verstärken die Parkinson-Symptomatik. Auf die Notwendigkeit umfassender Aufklärung und Konsens mit den Angehörigen sowie sorgfältige Dokumentation wird hingewiesen.

Locca, Büla, Zumbach und Bugnon (2008) berichten über den Prozess der Entwicklung von Empfehlungen für die Altenheime im Schweizer Kanton Fribourg, der sich u. a. auf AHQR (2007), Ballard et al. (2006), NICE (2006) und SIGN (2006) stützt. Die Empfehlungen stel-

len die Suche nach den Ursachen für herausforderndes Verhalten und nichtmedikamentöse Interventionen an den Anfang und fragen dann noch vor dem Einsatz eines AP danach, ob bereits ein Versuch mit einem Cholinesterasehemmer unternommen wurde. Wenn AP zum Einsatz kommen (nicht routinemäßig und nur bei schwerer Beeinträchtigung), werden für Patienten mit DAT Haloperidol, Risperidon oder Quetiapin empfohlen, für Patienten mit Demenz mit Lewy-Körperchen oder Parkinson-Demenz Clozapin, Quetiapin oder Risperidon. Die Empfehlungen sind als Algorithmus gestaltet; aus klinischer Sicht erscheint die Empfehlung von Risperidon bei Demenz mit Lewy-Körperchen/Parkinson-Demenz problematisch.

## Ausblick und Empfehlungen

Es bleibt festzuhalten, dass alle AP für Demenzkranke mit ernst zu nehmenden Gefahren verbunden sind. Bei kritischer Betrachtung sind die Vorteile der sehr heterogenen Substanzen, die unter der werbewirksamen Bezeichnung «atypisch» zusammengefasst werden, bei Weitem nicht so groß wie vielfach angenommen. Der Griff zu einem 2GAP bedeutet eben nicht automatisch größere Sicherheit! Sachgerechter als solch simplifizierendes Schubladendenken ist es, bei der Auswahl eines AP vor dem Hintergrund der individuellen Situation eines jeden Patienten substanzspezifische Nebenwirkungen, Dosierung, Aufdosierungsgeschwindigkeit sowie Komorbidität, Kontraindikationen und Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen. Bedeutsamer als der Unterschied zwischen 1GAP und 2GAP ist der zwischen AP-Einnahme und Nicht-Exposition.

Möglicherweise werden künftige Medikamente bei günstigerem Nebenwirkungsprofil eine größere Wirksamkeit zeigen, vielleicht ist Pregabalin ein Schritt in diese Richtung. Wundermittel wird es jedoch nicht geben.

Bei ausgeprägter Symptomatik und großem Leidensdruck (für den Erkrankten und/oder seine Umgebung) wächst auch der Druck auf die behandelnden Ärzte. Was tun, wenn nichtmedikamentöse Interventionen zwar theoretisch vorstellbar, praktisch jedoch nicht realisierbar sind – eine Situation, die in Familien ebenso häufig vorkommt wie in Heimen. Ärzte fühlen sich hier nicht selten dazu missbraucht, ein Problem mit medizinischen Mitteln angehen zu sollen, das kein medizinisches ist, Menschen «ruhig zu stellen», wie ein häufig bemühtes Klischee lautet. Ist es verantwortbar, dann aus ethischem Purismus eine psychopharmakologische Behandlung zu verweigern, wohl wissend oder zumindest ahnend, dass es in der Folge zu beträchtlichen Eskalationen kommen kann? Neben der Instrumentalisierung des Arztes und den Gefahren durch die Nichtbehandlung stellen die Nebenwirkungen der AP die dritte Klippe in dieser unruhigen See dar – ohne Beschädigung an einer dieser drei Klippen wird die Fahrt häufig nicht gelingen.

So sind für die Anwendung von Antipsychotika zur Behandlung von herausforderndem Verhalten bei Demenz die folgenden Prinzipien zu formulieren:

1. Zuerst Suche nach (körperlichen, medikamentösen oder psychosozialen) 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. Insbesondere ist der Einsatz von Antidementiva zu prüfen, bevor Antipsychotika verordnet werden. Falls Antipsychotika verwendet werden gilt:
4. Alle Antipsychotika sind mit Risiken verbunden! Hierüber müssen die Angehörigen bzw. gesetzlichen Vertreter und ggf. die Patienten aufgeklärt werden.
5. Risiken der Behandlung gegen die Risiken ohne Behandlung abwägen.
6. Indikationen sind nur gravierende Symptome wie psychotische Symptome oder schwere Verhaltensstörungen, nicht Schlafstörungen oder Angst!
7. Identifizierung und genaue Erfassung («Messung») der Zielsymptome, die durch die Behandlung gebessert werden sollen, und zwar zu Beginn und immer wieder im Verlauf.
8. Individuelle Auswahl des Medikaments!
9. Die geringstmögliche effektive Dosis verwenden! Altersabhängige Pharmakokinetik beachten! «Start low, go slow!»
10. Sorgfältige Therapieüberwachung und Dokumentation im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen! Dazu gehören EKG-Kontrollen und Laborkontrollen.
11. Immer wieder Absetzversuche unternehmen! Diese sollten jeweils spätestens nach Ablauf einiger Monate erfolgen.
12. Substanzen mit anticholinergen Wirkungen möglichst vermeiden!
13. Polypharmazie vermeiden, so wenig verschiedene Medikamente wie möglich gleichzeitig verordnen, um das Interaktionsrisiko zu verringern!

*Wichtig:* Unter den 2GAP hat in Deutschland einzig das Originalpräparat Risperdal® eine Zulassung im Bereich herausfordernden Verhaltens bei Demenz, und zwar nicht pauschal, sondern nur zur Kurzzeitbehandlung (bis 6 Wochen) bei «anhaltender Aggression» und nur in einer Tagesdosis bis 1 mg, in Ausnahmefällen bis 2 mg täglich (Fachinformation September 2008). Bei allen anderen 2GAP bewegt man sich im off-label-Bereich, was besonders hohe Anforderungen an Indikationsstellung, Aufklärung sowie Therapieüberwachung und Dokumentation impliziert.

## Literatur

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). (2007). *Efficacy and comparative effectiveness of off-label use of atypical antipsychotics*. Verfügbar unter [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Atypical\\_Antipsychotics\\_Final\\_Report.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Atypical_Antipsychotics_Final_Report.pdf) Letzter Zugriff 20.01.2009.
- Alanen, H. M., Finne-Soveri, H., Fialova, D., Topinkova, E., Jons-son, P. V., Soerbye, L. W. et al. (2008). Use of antipsychotic medications in older home-care patients. Report from nine European countries. *Aging Clinical and Experimental Research*, 20, 260–265.
- Alanen, H. M., Finne-Soveri, H. & Leinonen, E. (2008). Factors associated with non-use of antipsychotics among older residents with schizophrenia in long-term institutional care. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 1261–1265.
- APA. (2007). APA work group on Alzheimer's Disease and other dementias, Rabins, P. V., Blacker, D., Rovner, B.W., Rummans, T., Schneider, L. S., Tariot, P.N. et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *American Journal of Psychiatry*, 164(Suppl.), 5–56.
- Ballard, C., Day, S., Sharp, S., Wing, G. & Sorensen, S. (2008). Neuropsychiatric symptoms in dementia: Importance and treatment considerations. *International Review of Psychiatry*, 20, 396–404.
- Ballard, C., Hanney, M. L., Theodoulou, M., Douglas, S., McShane, R., Kossakowski, K. et al. (2009). The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): Long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*, 8, 151–157.
- Ballard, C., Lana, M. M., Theodoulou, M., Douglas, S., McShane, R., Jacoby, R. et al. (2008). A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *Public Library of Science Medicine*, 5, e76.
- Ballard, C., Waite, J. & Birks, J. (2006). The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 25(1), CD003476.
- Bandelow, B., Grohmann, R. & Rütger, E. (2006). Unerwünschte Begleitwirkungen der Antipsychotika und ihre Behandlung. In H. J. Möller (Hrsg.), *Therapie psychischer Erkrankungen* (3. Aufl., S. 226–240). Stuttgart: Thieme.
- Barak, Y., Baruch, Y., Mazeh, D., Paleacu, D. & Aizenberg, D. (2007). Cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality associated with antipsychotic medications in elderly psychiatric inpatients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 354–356.
- Barnett, M. J., Perry, P. J., Alexander, B. & Kaboli, P. J. (2006). Risk of mortality associated with antipsychotic and other neuropsychiatric drugs in pneumonia patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26, 182–187.
- Barnett, M. J., Wehring, H. & Perry, P. J. (2007). Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 595–601.
- Benkert, O. & Hippus, H. (2009). *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie* (7. Aufl.). Berlin: Springer.
- BMJ Group. (2007). How safe are antipsychotics in dementia? *Drug and Therapeutic Bulletin*, 45, 81–85.
- Bolton, J. M., Metge, C., Lix, L., Prior, H., Sareen, J. & Leslie, W. D. (2008). Fracture risk from psychotropic medications: A population-based analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28, 384–391.
- Bont, L., Bosker, H. A., Brus, F., Yska, J. P. & Bosch, F. H. (1998). Torsade de pointes after pipamperone intoxication. *Pharmacy World and Science*, 20, 137.
- Bronskill, S. E., Anderson, G. M., Sykora, K., Wodchis, W. P., Gill, S., Shulman, K. I. et al. (2004). Neuroleptic drug therapy in older adults newly admitted to nursing homes: Incidence, dose, and specialist contact. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52, 749–755.
- Brookhart, M. A., Rassen, J. A., Wang, P. S., Dormuth, C., Mogun, H. & Schneeweiss, S. (2007). Evaluating the validity of an instrumental variable study of neuroleptics: Can between-physician differences in prescribing patterns be used to estimate treatment effects? *Medical Care*, 45(10 Suppl. 2), 116–122.
- Brookhart, M. A., Schneeweiss, S., Rothman, K. J., Glynn, R. J., Avorn, J. & Stürmer, T. (2006). Variable selection for propensity score models. *American Journal of Epidemiology*, 163, 1149–1156.
- Brookhart, M. A., Wang, P. S., Solomon, D. H. & Schneeweiss, S. (2006). Evaluating short-term drug effects using a physician-specific prescribing preference as an instrumental variable. *Epidemiology*, 17, 268–275.
- Carson, S., McDonagh, M. S. & Peterson, K. (2006). A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54, 354–361.
- Cepeda, M. S., Boston, R., Farrar, J. T. & Strom, B. L. (2003). Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *American Journal of Epidemiology*, 158, 280–287.
- Committee on Safety of Medicines (CSM). (2004). *Atypical antipsychotic drugs and stroke*. Verfügbar unter <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con019488.pdf> Letzter Zugriff 20.01.2009.
- Daiello, L. A. (2007). Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: An update. *Medicine and Health, Rhode Island*, 90, 191–194.
- Daumit, G. L., Goff, D. C., Meyer, J. M., Davis, V. G., Nasrallah, H. A., McEvoy, J. P. et al. (2008). Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophrenia Research*, 105, 175–187.
- Deberdt, W. G., Dysken, M. W., Rappaport, S. A., Feldman, P. D., Young, C. A., Hay, D. P. et al. (2005). Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 722–730.
- De Clerck, F., Somers, Y., Mannaert, E., Greenspan, A. & Eerdeken, M. (2004). In vitro effects of risperidone and 9-hydroxy-risperidone on human platelet function, plasma coagulation, and fibrinolysis. *Clinical Therapeutics*, 26, 1261–1273.
- Destatis. (2008). *Statistisches Bundesamt: Sterbetafel Deutschland 2005/2007*. Verfügbar unter <http://www.destatis.de/jet-speed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistik/en/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content100/SterbetafelDeutschland.templateId=renderPrint.psml> Letzter Zugriff 30.1.2009.
- Diener, H. C., Hacke, W. & Busch, E. (2003). Zerebrale Ischämie.

- In T. Brandt, J. Dichgans & H. C. Diener (Hrsg.), *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen* (4. Aufl., S. 345–358). Stuttgart: Kohlhammer.
- Douglas, I.J. & Smeeth, L. (2008). Exposure to antipsychotics and risk of stroke: Self controlled case series study. *British Medical Journal*, *337*, 1227. doi: 10.1136/bmj.a1227.
- Drici, M.D. & Clément, N. (2001). Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Safety*, *24*, 575–585.
- Drici, M.D. & Priori, S. (2007). Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*, *16*, 882–890.
- European Medicines Agency (EMA). (2008a). *Begründung*. Verfügbar unter [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinionen/Conventional\\_%20Antipsychotics\\_Article5.3-Appendix1-CHMPAR.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinionen/Conventional_%20Antipsychotics_Article5.3-Appendix1-CHMPAR.pdf) Letzter Zugriff 25.1.2009.
- European Medicines Agency (EMA). (2008b). *Warnung*. Verfügbar unter [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinionen/Conventional\\_Antipsychotics\\_Article5.3-CHMP\\_Opinion.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinionen/Conventional_Antipsychotics_Article5.3-CHMP_Opinion.pdf) Letzter Zugriff 25.1.2009.
- Fassbender, K., Deuschl, G., Dodel, R., Förstl, H., Frölich, L., Heneka, M. et al. (2008). Therapie neurodegenerativer Demenzen. In Kommission «Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie», H.C. Diener, N. Putzki, P. Berlit, G. Deuschl, C. Elger, R. Gold et al. (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (4. Aufl., S. 167–176). Stuttgart: Thieme.
- Food and Drug Administration (FDA). (2005). *Warnung*. Verfügbar unter <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm> Letzter Zugriff 25.1.2009.
- Food and Drug Administration (FDA). (2008). *Warnung*. Verfügbar unter [http://www.fda.gov/CDER/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics\\_conventional.htm](http://www.fda.gov/CDER/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics_conventional.htm) Letzter Zugriff 25.1.2009.
- Finkel, S., Kozma, C., Long, S., Greenspan, A., Mahmoud, R., Baser, O. et al. (2005). Risperidone treatment in elderly patients with dementia: Relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics. *International Psychogeriatrics*, *17*, 617–629.
- Fric, M., Laux, G., Rao, M.L., Schmidmaier, R., Eberl, J., Kirchmeier, T. et al. (2004). Plasmaspiegel von Risperidon bei Alterspatienten mit Demenz. *Psychopharmakotherapie*, *11*, 90–94.
- GBE. (2009). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Verfügbar unter [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_ne\\_u/386139393/89493397](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_ne_u/386139393/89493397) Letzter Zugriff 30.1.2009.
- Gibbs, R. G. J., Newson, R., Lawrenson, R., Greenhalgh, R. M. & Davies, A. H. (2001). Diagnosis and initial management of stroke and transient ischemic attack across UK health regions from 1992 to 1996 experience of a national primary care database. *Stroke*, *32*, 1085–1090.
- Gill, S. S., Bronskill, S. E., Normand, S. L., Anderson, G. M., Sykora, K., Lam, K. et al. (2007). Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Annals of Internal Medicine*, *146*, 775–786.
- Gill, S. S., Rochon, P. A., Herrmann, N., Lee, P. E., Sykora, K., Gunraj, N. et al. (2005). Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: Population based retrospective cohort study. *British Medical Journal*, *330*, 445.
- Gründer, G. (2008). Antipsychotika. In F. Holsboer, G. Gründer & O. Benkert (Hrsg.), *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (S. 591–626). Berlin: Springer.
- Gruneir, A., Lapane, K. L., Miller, S. C. & Mor, V. (2008a). Does the presence of a dementia special care unit improve nursing home quality? *Journal of Aging and Health*, *20*, 837–854.
- Gruneir, A., Lapane, K. L., Miller, S. C. & Mor, V. (2008b). Is dementia special care really special? A new look at an old question. *Journal of the American Geriatrics Society*, *56*, 199–205.
- Gupta, A., Lawrence, A. T., Krishnan, K., Kavinsky, C. J. & Trohman, R. G. (2007). Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *American Heart Journal*, *153*, 891–899.
- Hägg, S., Bate, A., Stahl, M. & Spigset, O. (2008). Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO database of adverse drug reactions. *Drug Safety*, *31*, 685–694.
- Hägg, S. & Spigset, O. (2002). Antipsychotic-induced venous thromboembolism: A review of the evidence. *CNS Drugs*, *16*, 765–776.
- Hagen, B., Esther, C. A., Ikuta, R., Williams, R. J., Le Navenec, C. L. & Aho, M. (2005). Antipsychotic drug use in Canadian long-term care facilities: Prevalence, and patterns following resident relocation. *International Psychogeriatrics*, *17*, 179–193.
- Hamanaka, S., Kamijo, Y., Nagai, T., Kurihara, K., Tanaka, K., Soma, K. et al. (2004). Massive pulmonary thromboembolism demonstrated at necropsy in Japanese psychiatric patients treated with neuroleptics including atypical antipsychotics. *Circulation Journal*, *68*, 850–852.
- Hartikainen, S., Rahkonen, T., Kautiainen, H. & Sulkava, R. (2005). The use of psychotropics and survival in demented elderly individuals. *International Clinical Psychopharmacology*, *20*, 227–231.
- Haupt, M., Cruz-Jentoft, A. & Jeste, D. (2006). Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *26*, 566–570.
- Haverkamp, W. & Deuschle, M. (2006). Antipsychotikainduzierte QT-Verlängerung. *Nervenarzt*, *77*, 276–288.
- Haw, C., Stubbs, J. & Yorston, G. (2008). Antipsychotics for BPSD: An audit of prescribing practice in a specialist psychiatric inpatient unit. *International Psychogeriatrics*, *20*, 790–799.
- Health Canada. (2005). *Warnung*. *Health Canada advises consumers about important safety information on atypical antipsychotic drugs and dementia*. Verfügbar unter [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2005/2005\\_63-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2005/2005_63-eng.php) Letzter Zugriff 25.1.2009.
- Herrmann, N. & Lanctôt, K. L. (2006). Atypical antipsychotics for neuropsychiatric symptoms of dementia: Malignant or malignant? *Drug Safety*, *29*, 833–843.
- Herrmann, N., Mamdani, M. & Lanctôt, K. L. (2004). Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1113–1115.
- Hiemke, C. & Baumann, P. (2008). Spezielle Arzneimittelinteraktionen. In F. Holsboer, G. Gründer & O. Benkert (Hrsg.), *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (S. 1127–1144). Berlin: Springer.
- Hienle, T. T., Cumming, R. G., Cameron, I. D., Chen, J. S., Lord, S. R., March, L. M. et al. (2005). Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*, 1290–1295.
- Hollis, J., Forrester, L., Brodaty, H., Touyz, S., Cumming, R. & Grayson, D. (2007a). Risk of death associated with antipsych-

- chotic drug dispensing in residential aged care facilities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41, 751–758.
- Hollis, J., Grayson, D., Forrester, L., Brodaty, H., Touyz, S. & Cumming, R. (2007b). Antipsychotic medication dispensing and risk of death in veterans and war widows 65 years and older. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 932–941.
- Hollis, J., Touyz, S., Grayson, D. & Forrester, L. (2006). Antipsychotic medication dispensing and associated odds ratios of death in elderly veterans and war widows, 2001. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40, 981–986.
- Hosia-Randell, H. & Pitkälä, K. (2005). Use of psychotropic drugs in elderly nursing home residents with and without dementia in Helsinki, Finland. *Drugs and Aging*, 22, 793–800.
- Hughenoltz, G. W., Heerdink, E. R., van Staa, T. P., Nolen, W. A. & Egberts, A. C. (2005). Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. *Bone*, 37, 864–870.
- Hui, W. K., Mitchell, L. B., Kavanagh, K. M., Gillis, A. M., Wyse, D. G., Manyari, D. E. et al. (1990). Melperone: Electrophysiologic and antiarrhythmic activity in humans. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 15, 144–149.
- Jeste, D. V., Blazer, D., Casey, D., Meeks, T., Salzman, C., Schneider, L. et al. (2008). ACNP white paper: Update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*, 33, 957–970.
- Jönsson, A. K., Brudin, L., Ahlner, J., Hedenmalm, K., Eriksson, A. & Hägg, S. (2008). Antipsychotics associated with pulmonary embolism in a Swedish medicolegal autopsy series. *International Clinical Psychopharmacology*, 23, 263–268.
- Kales, H. C., Valenstein, M., Kim, H. M., McCarthy, J. F., Ganoczy, D., Cunningham, F. et al. (2007). Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1568–1576.
- Kamble, P., Chen, H., Sherer, J. & Aparasu, R. R. (2008). Antipsychotic drug use among elderly nursing home residents in the United States. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 6, 187–197.
- Kannankeril, P. J. & Roden, D. M. (2007). Drug-induced long QT and torsade de pointes: Recent advances. *Current Opinion in Cardiology*, 22, 39–43.
- Kim, H. & Whall, A. L. (2006). Factors associated with psychotropic drug usage among nursing home residents with dementia. *Clinical Nursing Research*, 55, 252–258.
- Kleijer, B. C., van Marum, R. J., Egberts, A. C., Jansen, P. A., Knol, W. & Heerdink, E. R. (2008). Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *Journal of Psychopharmacology*. 2008 Jul 17. [Epub ahead of print] doi: 10.1177/0269881108093583.
- Knol, W., van Marum, R. J., Jansen, P. A., Souverein, P. C., Schobben, A. F. & Egberts, A. C. (2008). Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56, 661–666.
- Kryzhanovskaya, L. A., Jeste, D. V., Young, C. A., Polzer, J. P., Roddy, T. E., Jansen, J. F. et al. (2006). A review of treatment-emergent adverse events during olanzapine clinical trials in elderly patients with dementia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 933–945.
- Lacut, K., Le Gal, G., Couturaud, F., Cornily, G., Leroyer, C., Mottier, D. et al. (2007). Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: Results from the EDITH case-control study. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 21, 643–650.
- Lange-Asschenfeldt, C. (2008). Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen. In F. Holsboer, G. Gründer & O. Benkert (Hrsg.), *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (S. 1072–1080). Berlin: Springer.
- Lancôt, K. L., Best, T. S., Mittmann, N., Liu, B. A., Oh, P. I., Einarson, T. R. et al. (1998). Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 550–561.
- Lautenschlager, M. M., Lautenschlager, N. T. & Förstl, H. (2008). Psychopharmaka im Alter. In F. Holsboer, G. Gründer & O. Benkert (Hrsg.), *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (S. 1081–1092). Berlin: Springer.
- Layton, D., Harris, S., Wilton, L. V. & Shakir, S. A. (2005). Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 473–482.
- Lee, P. E., Fischer, H. D., Rochon, P. A., Gill, S. S., Herrmann, N., Bell, C. M. et al. (2008). Published randomized controlled trials of drug therapy for dementia often lack complete data on harm. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61, 1152–1160.
- Lee, P. E., Gill, S. S., Freedman, M., Bronskill, S. E., Hillmer, M. P. & Rochon, P. A. (2004). Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: Systematic review. *British Medical Journal*, 329(7457), 75. Epub 2004 Jun 11.
- Lin, C. H., Chen, M. C., Wang, S. Y. & Lin, C. Y. (2004). Predictive factors for QTc prolongation in schizophrenic patients taking antipsychotics. *Journal of the Formosan Medical Association*, 103, 437–441.
- Liperoti, R., Gambassi, G., Lapane, K. L., Chiang, C., Pedone, C., Mor, V. & Bernabei, R. (2005a). Cerebrovascular events among elderly nursing home patients treated with conventional or atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1090–1096.
- Liperoti, R., Gambassi, G., Lapane, K. L., Chiang, C., Pedone, C., Mor, V. & Bernabei, R. (2005b). Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Archives of Internal Medicine*, 165, 696–701.
- Liperoti, R., Onder, G., Lapane, K. L., Mor, V., Friedman, J. H., Bernabei, R. et al. (2007). Conventional or atypical antipsychotics and the risk of femur fracture among elderly patients: Results of a case-control study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 929–934.
- Liperoti, R., Pedone, C., Lapane, K. L., Mor, V., Bernabei, R. & Gambassi, G. (2005). Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Archives of Internal Medicine*, 165, 2677–2682.
- Locca, J. F., Büla, C. J., Zumbach, S. & Bugnon, O. (2008). Pharmacological treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in nursing homes: Development of practice recommendations in a Swiss canton. *Journal of the American Medical Directors Association*, 9, 439–448.
- Lohse, M. J. & Müller-Oerlinghausen, B. (2008). Psychopharmaka. In U. Schwabe & D. Paffrath (Hrsg.), *Arzneiverordnungsreport 2008* (S. 773–817) Berlin: Springer.
- Lövheim, H., Sandman, P. O., Kallin, K., Karlsson, S. & Gustafson, Y. (2006). Relationship between antipsychotic drug use and behavioral and psychological symptoms of dementia in old people

- with cognitive impairment living in geriatric care. *International Psychogeriatrics*, 18, 713–726. Epub 2006 Jul 31.
- Mazzucco, S., Cipriani, A., Barbui, C. & Monaco, S. (2008). Antipsychotic drugs and cerebrovascular events in elderly patients with dementia: A systematic review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 8, 776–783.
- Meyer, J. M., Davis, V. G., Goff, D. C., McEvoy, J. P., Nasrallah, H. A., Davis, S. M. et al. (2008). Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase 1. *Schizophrenia Research*, 101, 273–286.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). (2004). *Summary of clinical trial data on cerebrovascular adverse events (CVAEs) in randomized clinical trials of risperidone conducted in patients with dementia*. Verfügbar unter <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON1004298> oder <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websitesresources/con019490.pdf> Letzter Zugriff 20.01.2009.
- Monette, J., Champoux, N., Monette, M., Fournier, L., Wolfson, C., du Fort, G. G. et al. (2008). Effect of an interdisciplinary educational program on antipsychotic prescribing among nursing home residents with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 574–579.
- New York Times. (2009, 15. Januar). *Lilly said to be near \$1.4 billion U.S. Settlement*. Verfügbar unter [http://www.nytimes.com/2009/01/15/business/15drug.html?\\_r=2](http://www.nytimes.com/2009/01/15/business/15drug.html?_r=2) Letzter Zugriff 20.01.2009.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2006). *Dementia. Supporting people with dementia and their carers in health and social care*. Verfügbar unter <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG042NICEGuideline.pdf> Letzter Zugriff 20.01.2009.
- Nobili, A., Piana, I., Balossi, L., Pasina, L., Matucci, M., Tarrantola, M. et al. (2008). Alzheimer special care units compared with traditional nursing home for dementia care: Are there differences at admission and in clinical outcomes? *Alzheimer disease and Associated Disorders*, 22, 352–361.
- Oborne, C. A., Hooper, R., Li, K. C., Swift, C. G. & Jackson, S. H. (2002). An indicator of appropriate neuroleptic prescribing in nursing homes. *Age Ageing*, 31, 435–439.
- Percudani, M., Barbui, C., Fortino, I., Tansella, M. & Petrovich, L. (2005). Second-generation antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents in the elderly. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 468–470.
- Pouwels, S., van Staa, T. P., Egberts, A. C., Leufkens, H. G., Cooper, C. & de Vries, F. (2009). Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: A population-based case-control study. *Osteoporosis International*. 2009 Jan 21. [Epub ahead of print] doi 10.1007/s00198-008-0826-5.
- Rädler, T., Jahn, H. & Wiedemann, K. (2007). Psychopharmakologie. In A. Rohde & A. Marneros (Hrsg.), *Geschlechtsspezifische Psychiatrie und Psychotherapie* (S. 377–383). Stuttgart: Kohlhammer.
- Raivio, M. M., Laurila, J. V., Strandberg, T. E., Tilvis, R. S. & Pitkälä, K. H. (2007). Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality or hospital admissions among elderly patients with dementia: A two-year prospective study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 416–424.
- Rapoport, M., Mamdani, M., Shulman, K. I., Herrmann, N. & Rochon, P. A. (2005). Antipsychotic use in the elderly: Shifting trends and increasing costs. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 749–753.
- Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., Hall, K. & Stein, C. M. (2009). Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *The New England Journal of Medicine*, 360, 225–235.
- Ray, W. A., Meredith, S., Thapa, P. B., Meador, K. G., Hall, K. & Murray, K. T. (2001). Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1161–1167.
- Royal College of Psychiatrists, Faculty for the Psychiatry of Old Age (RCPsych). (2004). *Atypical antipsychotics and behavioural and psychiatric symptoms of dementia. Prescribing update for old age psychiatrists*. Verfügbar unter <http://www.rcpsych.ac.uk/pdf/Atypicalguidance.pdf> Zugriff 20.01.2009. Identischer Text mit neuem Layout 20.09.2005: <http://www.rcpsych.ac.uk/pdf/BPSD.pdf> Letzter Zugriff 20.01.2009.
- Rochon, P. A., Normand, S. L., Gomes, T., Gill, S. S., Anderson, G. M., Melo, M. et al. (2008). Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Archives of Internal Medicine*, 168, 1090–1096.
- Rosenheck, R. A., Leslie, D. L., Sindelar, J. L., Miller, E. A., Tariot, P. N., Dagerman, K. S. et al. (2007). Cost-benefit analysis of second-generation antipsychotics and placebo in a randomized trial of the treatment of psychosis and aggression in Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1259–1268.
- Rott, C. (2004). Demographie des hohen und sehr hohen Alters. In A. Kruse & M. Martin (Hrsg.), *Enzyklopädie der Geriatrie* (S. 51–65). Bern: Huber.
- Ruths, S., Straand, J., Nygaard, H. A. & Aarsland, D. (2008). Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: A randomized, placebo-controlled study – The Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 889–895.
- Sacchetti, E., Trifirò, G., Caputi, A., Turrina, C., Spina, E., Cricelli, C. et al. (2008). Risk of stroke with typical and atypical anti-psychotics: A retrospective cohort study including unexposed subjects. *Journal of Psychopharmacology*, 22, 39–46.
- Schäufele, M., Lode, S., Hendlmeier, I., Köhler, L. & Weyerer, S. (2008). *Demenzkranke in der stationären Altenhilfe. Aktuelle Inanspruchnahme, Versorgungskonzepte und Trends am Beispiel Baden-Württembergs*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Schneeweiss, S. & Avorn, J. (2009). Antipsychotic agents and sudden cardiac death – How should we manage the risk? *The New England Journal of Medicine*, 360, 294–296.
- Schneeweiss, S. & Maclure, M. (2000). Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *International Journal of Epidemiology*, 29, 891–898.
- Schneeweiss, S., Setoguchi, S., Brookhart, A., Dormuth, C. & Wang, P. S. (2007). Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *Canadian Medical Association Journal*, 176, 627–632.
- Schneider, L. S., Dagerman, K. S. & Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, 294, 1934–1943.
- Schneider, L. S., Dagerman, K. & Insel, P. S. (2006). Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 191–210.
- Schneider, L. S., Tariot, P. N., Dagerman, K. S., Davis, S. M.,

- Hsiao, J. K., Ismail, M. S. et al. (CATIE-AD Study Group). (2006). Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 355, 1525–1538.
- Schwabe, U. (2008). Arzneiverordnungen für ältere Patienten. In U. Schwabe & D. Paffrath (Hrsg.), *Arzneiverordnungsreport 2008* (S. 923–960). Berlin: Springer.
- Setoguchi, S., Wang, P. S., Brookhart, M., Canning, C. F., Kaci, L. & Schneeweiss, S. (2008). Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56, 1644–1650.
- Sicouri, S. & Antzelevitch, C. (2008). Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*, 7, 181–194.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2006). *Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Guideline Nr. 86*. Verfügbar unter <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign86.pdf> Letzter Zugriff 20.1.2009.
- Sink, K. M., Holden, K. F. & Yaffe, K. (2005). Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *Journal of the American Medical Association*, 293, 596–608.
- Snowdon, J., Day, S. & Baker, W. (2005). Why and how antipsychotic drugs are used in 40 Sydney nursing homes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 1146–1152.
- Stöllberger, C., Huber, J. O. & Finsterer, J. (2005). Antipsychotic drugs and QT prolongation. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 243–251.
- Straus, S. M., Bleumink, G. S., Dieleman, J. P., van der Lei, J., 't Jong, G. W., Kingma, J. H. et al. (2004). Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Archives of Internal Medicine*, 164, 1293–1297.
- Suh, G. H. & Shah, A. (2005). Effect of antipsychotics on mortality in elderly patients with dementia: A 1-year prospective study in a nursing home. *International Psychogeriatrics*, 17, 429–441.
- Takkouche, B., Montes-Martínez, A., Gill, S. S. & Etminan, M. (2007). Psychotropic medications and the risk of fracture: A meta-analysis. *Drug Safety*, 30, 171–184.
- Trifirò, G., Spina, E. & Gambassi, G. (2009). Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Do atypical and conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacology Research*, 59, 1–12.
- Trifirò, G., Verhamme, K. M., Ziere, G., Caputi, A. P., Stricker, B. H. & Sturkenboom, M. C. (2007). All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16, 538–544.
- Wang, P. S., Schneeweiss, S., Avorn, J., Fischer, M. A., Mogun, H., Solomon, D. H. et al. (2005). Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *The New England Journal of Medicine*, 353, 2335–2341.
- Wang, P. S., Schneeweiss, S., Setoguchi, S., Patrick, A., Avorn, J., Mogun, H. et al. (2007). Ventricular arrhythmias and cerebrovascular events in the elderly using conventional and atypical antipsychotic medications. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 707–710.
- Weyerer, S. & Bickel, H. (2007). *Epidemiologie psychischer Erkrankungen im höheren Lebensalter*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Weyerer, S., Schäufele, M., Hendlmeier, I., Kofahl, C. & Sattel, H. (2006). *Demenzkranke in Pflegeeinrichtungen. Besondere und traditionelle Versorgung im Vergleich*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Witchel, H. J., Hancox, J. C. & Nutt, D. J. (2003). Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 58–77.
- Wood-Mitchell, A., James, I. A., Waterworth, A., Swann, A. & Ballard, C. (2008). Factors influencing the prescribing of medications by old age psychiatrists for behavioural and psychological symptoms of dementia: A qualitative study. *Age Ageing*, 37, 547–552.
- Wooltorton, E. (2002). Risperidone (Risperdal): Increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *Canadian Medical Association Journal*, 167, 1269–1270.
- Zornberg, G. L. & Jick, H. (2000). Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: A case-control study. *The Lancet*, 356, 1219–1223.

Dr. Dirk K. Wolter

Inn-Salzach-Klinikum  
 Fachbereich Gerontopsychiatrie  
 Gabersee Haus 7  
 D-83512 Wasserburg a. Inn  
 E-Mail [dirk.wolter@iskl.de](mailto:dirk.wolter@iskl.de)