

## Antipsychotika: viele Nebenwirkungen bei Demenzpatienten [CME]

Im Verlauf einer Demenzerkrankung treten oft Verhaltensstörungen auf, wie Apathie, Herumwandern, Vokalisierung/Rufen, Aggressivität, enthemmtes Verhalten und psychotische Symptome. Diese sind häufig der Grund für eine Behandlung mit Psychopharmaka oder eine Überweisung an eine Pflegeeinrichtung oder ins Krankenhaus.

Die Behandlung solcher Verhaltensstörungen ist schwierig und oft frustrierend. Es gibt kaum Evidenz für die Wirksamkeit einzelner nicht-medikamentöser Maßnahmen. Die S3-Leitlinie „Demenzen“ empfiehlt, durch eine Analyse der Ursachen und ggf. Anpassung der Umgebung, der Kommunikation oder bestimmter Abläufe zu versuchen, die Symptomatik zu bessern; bei agitiertem Verhalten kann eine personalisierte Aktivierung, Musik- oder Berührungstherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad: stark dafür; Evidenzniveau niedrig;<sup>[1]</sup>). Bei allen übrigen Symptomen fehlt Evidenz für eine Wirksamkeit nicht-pharmakologischer Maßnahmen, einschließlich technischer Unterstützungssysteme, wie beispielsweise virtuelle Begleiter oder Zuwendungsroboter.

In Notfallsituationen oder falls die nicht-medikamentösen Maßnahmen ausgeschöpft sind, können Antipsychotika eingesetzt werden. Dabei sollte jedoch klar sein, dass auch die Evidenz für deren Wirksamkeit begrenzt ist und sie Nebenwirkungen haben, die für Demenzpatienten gefährlich sind. Antipsychotika haben negative Effekte auf die Kognition und sie können zu Somnolenz und extrapyramidalen Symptomen führen. Auch steigt das Risiko für Schlaganfälle, Pneumonien und Thrombosen und ebenfalls das Sterberisiko: mit den sog. „atypischen“ Antipsychotika um den Faktor 1,6<sup>[2]</sup>. Nach einer älteren randomisierten kontrollierten Studie wiegen sich die Vor- und Nachteile der „atypischen“ Antipsychotika in dieser Situation auf<sup>[3]</sup>. Daher empfiehlt die Leitlinie, bei Demenzerkrankten Antipsychotika nur zeitlich begrenzt einzusetzen und regelmäßig zu versuchen, sie abzusetzen. Auch müssen die Betroffenen und ihre rechtlichen Vertreter über dieses Behandlungsrisiko aufgeklärt werden<sup>[1]</sup>.

Die Leitlinie schlägt vor, bei behandlungsbedürftigen psychotischen Symptomen, wie Wahn oder Halluzinationen, das „atypische“ Antipsychotikum Risperidon und als zweite Wahl das „typische“ Antipsychotikum Haloperidol in möglichst geringer Dosierung zu versuchen (Empfehlungsgrad: schwach dafür; Evidenzniveau: moderat). Risperidon ist zugelassen zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von aggressivem Verhalten bei Alzheimer-Demenz (AD) und Haloperidol zur Behandlung von persistierender Aggression und psychotischen Symptomen bei AD, jeweils dann, wenn nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht helfen und ein Risiko für Eigen- oder Fremdgefährdung besteht. Eine Dauerbehandlung oder Verordnung anderer Antipsychotika erfolgt „off label“.

Nach einer Erhebung aus dem Jahre 2022 sind die Verschreibungen von Antipsychotika bei Menschen mit Demenz in 6 untersuchten Ländern – darunter auch Deutschland – während der COVID-19-Pandemie angestiegen und nach deren Ende nicht mehr auf das Niveau vor der Pandemie gesunken <sup>[4]</sup>. Eine aktuelle Registerstudie aus Großbritannien versucht nun, die damit verbundenen gesundheitlichen Risiken zu beziffern <sup>[5]</sup>.

**Methodik:** Die Studie wurde aus Mitteln des „National Institute of Health and Care Research Programme“ finanziert und verwendet Daten aus dem „Clinical Practice Research Datalink“ (CPRD), in dem 2.000 Hausarztpraxen und 20% der britischen Bevölkerung eingeschrieben sind. In dieser Datenbank sind Informationen zu Diagnosen, Hausarztkontakten, Medikamentenverordnungen, Laborergebnissen und Überweisungen an sekundäre Gesundheitseinrichtungen enthalten. Es wurden Informationen von Patienten  $\geq 50$  Jahre extrahiert, bei denen zwischen 1998 und 2018 erstmals die Diagnose Demenz kodiert wurde. Sie durften nie zuvor ein Anticholinergikum und in dem Jahr vor der Demenz-Diagnose keine Verordnung eines Antipsychotikums erhalten haben. Es wurden dann 2 Kohorten gebildet: die sog. „Patienten“, die im weiteren Verlauf eine Antipsychotika-Verordnung erhielten, und eine Kontrollkohorte. Bei diesen handelte es sich um bis zu 15 zufällig ausgewählte Personen pro „Patient“, bei denen etwa zum gleichen Zeitpunkt wie bei den „Patienten“ die Diagnose Demenz gestellt wurde („incidence density sampling“), die aber im Weiteren keine Antipsychotika erhielten („non users“).

Verglichen wurde dann, wie häufig bestimmte klinische Ereignisse nach dem Index-Datum auftraten: Schlaganfall, venöse Thromboembolie, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Arrhythmie, Fraktur, Lungenentzündung und akute Nierenschädigung. Personen mit einem solchen Endpunktereignis, die zuvor schon einmal ein gleiches hatten (Rezidiv), wurden von der vergleichenden Analyse ausgeschlossen, da anzunehmen war, dass eine andere Ursache als die Antipsychotikabehandlung die Ursache war. Zusätzlich wurden auch Appendizitis und Cholezystitis als „Negativkontrollendpunkt“ miterfasst, um weitere, unbekannte Einflussgrößen („confounder“) erkennen zu können. Der Vergleich zwischen „Patienten“ und Kontrollen erfolgte nach einem rechnerischen Abgleich von Ungleichgewichten persönlicher Merkmale, des Lebensstils, Komorbiditäten und der Komedikation („propensity score“ Methodik).

**Ergebnisse:** Insgesamt 173.910 Personen (63% Frauen) mit Demenz wurden analysiert. Das Durchschnittsalter bei der Demenzdiagnose betrug 82 Jahre; die Art der Demenz wird nicht näher klassifiziert. 35.339 Personen wurde im Verlauf ein Antipsychotikum verschrieben (Patientenkohorte), davon 25,3% ein typisches und 74,7% ein atypisches Antipsychotikum. Die am häufigsten verschriebenen Antipsychotika waren Risperidon (29,8%), Quetiapin (28,7%), Haloperidol (10,5%) und Olanzapin (8,8%). Außerdem erhielten 34,8% der Patienten auch ein Antidepressivum und 14,9% ein Benzodiazepin (Kontrollkohorte: 26,2% und 6,4%).

Die Verordnung eines Antipsychotikums war assoziiert mit einem erhöhten Risiko für fast alle untersuchten klinischen Endpunkte. Am höchsten war das Risiko für eine Pneumonie. Die kumulative Inzidenz hierfür betrug innerhalb von 90 Tagen nach Erstverordnung 4,4%, im Vergleich zu 1,4% in der Kontrollkohorte („Hazard Ratio“ = HR: 2,1). Die Inzidenzen und HRs für die übrigen analysierten

Endpunkte betragen in der Reihenfolge des Risikos: akute Nierenschädigung: 1,4% vs. 0,7% (HR: 1,7); venöse Thromboembolie: 0,3% vs. 0,2% (HR: 1,6); Schlaganfall: 1,7% vs. 1,0% (HR: 1,6); Fraktur 1,8% vs. 1,4% (HR: 1,4); Myokardinfarkt 0,4% vs. 0,3% (HR 1,2) und Herzinsuffizienz 1,1% vs. 0,7% (HR: 1,2). Für ventrikuläre Arrhythmien und die beiden Negativkontrollendpunkte wurde kein erhöhtes Risiko errechnet.

Eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Art des verwendeten Antipsychotikums und des Zeitpunkts der Verordnung ergab ein höheres Risiko für typische im Vergleich zu atypischen Antipsychotika sowie innerhalb der ersten 90 Tage der Erstverordnung. Die errechnete „Number Needed to Harm“ (NNH) betrug innerhalb der 180 Tage nach Erstverordnung für Pneumonie 9 und für Myokardinfarkt 167 und innerhalb von 2 Jahren 15 bzw. 254.

Die Autoren nennen als wichtigste Einschränkung hinsichtlich der Validität ihrer Ergebnisse neben dem retrospektiven Studiendesign, dass sie keine Informationen zur Indikation für die Verordnung der Antipsychotika hatten. Im begleitenden Editorial<sup>[6]</sup> wird darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit und das Spektrum schwerwiegender Nebenwirkungen höher bzw. breiter sind, als bislang angenommen. Die größte Herausforderung bei der Reduzierung von Psychopharmaka bei Demenzkranken sei der Mangel an wirksamen nicht-medikamentösen Alternativen. Die wenigen möglicherweise wirksamen Interventionen erfordern viel Personal, Zeit und Technik.

## Fazit

Wegen des Mangels an nicht-medikamentösen Alternativen, Ausstattung, Zeit und Personal nehmen bei Verhaltensstörungen von Demenzkranken die Verordnungen von Antipsychotika zu. Diese Therapieversuche sind verbunden mit einem 1,2 bis 2,1-fach erhöhten Risiko für Pneumonie, akute Nierenschädigung, venöse Thromboembolie, Schlaganfall, Fraktur als Sturzfolge, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz. Die „Number Needed to Harm“ mit diesen Medikamenten liegt in den ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn zwischen 9 und 167. Der Einsatz von Antipsychotika sollte daher eng kontrolliert und zeitlich nur begrenzt erfolgen.

## Literatur

1. S3 Leitlinie Demenzen, gültig bis 28.11.2024: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013> (Zugriff am 25.4.2024). ([Link zur Quelle](#))
2. Jeste, D.V., et al.: Neuropsychopharmacology 2008, 33, 957. ([Link zur Quelle](#))
3. Schneider, L.S., et al. (CATIE-AD = Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness - Alzheimer's Disease): N. Engl. J. Med. 2006, 355, 1525. ([Link zur Quelle](#))
4. Luo, H., et al.: JAMA Psychiatry 2023, 80, 211. ([Link zur Quelle](#))
5. Mok, P.L.H., et al.: BMJ 2024, 385, e076268. ([Link zur Quelle](#))
6. Kheirbek, R.E, und LaFon, C.: BMJ 2024, 385, q819 ([Link zur Quelle](#))