



Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung

Nr. 45/September 2004



Atypische Antipsychotika und das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse bei älteren Patienten

Medical Update Psychiatrie

UNIV.PROF. DR. JOSEF MARKSTEINER, OA DR. GEORG PSOTA, OA DR. MICHAEL RAINER,
PRIM. UNIV.PROF. DR. HARALD SCHUBERT UND PRIM. DR. ANDREAS WALTER

Atypische Antipsychotika und das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse bei älteren Patienten

unter Mitarbeit von

Univ.Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Georg Psota, OA Dr. Michael Rainer,
Prim. Univ.Prof. Dr. Harald Schubert und Prim. Dr. Andreas Walter

EINLEITUNG

Die Therapie von älteren dementen Patienten wird oftmals durch nicht-kognitive neuropsychiatrische Symptome wie Psychose, Depression, Agitation, Aggression und Enthemmung bzw. sozial unangemessenes Verhalten erschwert, welche heute unter dem Begriff „Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia“ (BPSD) subsumiert werden. Angaben für die Prävalenzrate der BPSD schwanken je nach Setting zwischen 61–88% im extramuralen Bereich und 95% bei akut und langfristig hospitalisierten Demenzpatienten (Lyketsos et al., 2000; Sourai et al., 2001). In der Behandlung der mit dementiellen Erkrankungen einhergehenden psychotischen, aggressiven und agitierten Zustände zeigen antipsychotische Substanzen eine gute Wirksamkeit, wobei sich atypische Antipsychotika gegenüber den klassischen (typischen) Neuroleptika aufgrund ihres besseren Verträglichkeitsprofils – vor allem hinsichtlich extrapyramidal motorischer Symptome (EPS) und anticholinergischer Nebenwirkungen – als überlegen erwiesen haben (Lawlor, 2002). Zu berücksichtigen ist die Tatsache, dass es sich bei älteren Menschen mit dementiellen Erkrankungen wegen häufig bestehender Komorbiditäten und eines oft schlechten Allgemeinzustands um eine sensible Patientengruppe handelt, die im Rahmen der Therapie eines besonderen Monitorings bedarf.

In letzter Zeit wird ein möglicherweise erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko bei älteren dementen Patienten¹ unter Neuroleptika diskutiert. Im Vordergrund stehen dabei folgende zwei Fragen: Inwieweit kann die in manchen Studien erhöhte Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse mit der antipsychotischen Medikation auf der einen Seite oder diversen Risikofaktoren auf der anderen Seite (z. B. Insultanamnese, Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie etc.) in Zusammenhang gebracht werden? Weisen die beiden Atypika Risperidon und Olanzapin diesbezüglich eventuell ein spezifisches Risikoprofil auf oder ist eine antipsychotische Medikation in dieser Patientengruppe u. U. generell mit einem erhöhten Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse behaftet?

Olanzapin und Risperidon in der Behandlung älterer Patienten

Herrmann et al. (2004) widmeten sich in einer rezenten Untersuchung dem möglichen Zusammenhang zwischen der Therapie mit atypischen Antipsychotika und der Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse bei älteren Patienten. In einer retrospektiven, populationsbasierten Kohortenstudie wurden gesundheitsbezogene Daten von ca. 1,4 Mio. älteren Patienten (≥66 Jahre) über einen Zeitraum von fünf Jahren (1.4.1997 bis 31.3.2002) analysiert. Die Studie erfasste sämtliche ältere Patienten mit antipsychotischer Medikation, nicht nur jene mit Demenz.

Die retrospektive Kohortenstudie über einen Zeitraum von fünf Jahren zeigte, dass das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis unter Olanzapin oder Risperidon insgesamt gering ist (Herrmann et al., 2004).

Olanzapin und Risperidon waren auf Basis der Datenauswertung von 11400 älteren Patienten unter antipsychotischer Medikation mit keinem signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert (Herrmann et al., 2004).

Hinsichtlich der Mortalitätsinzidenz waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Olanzapin, Risperidon und typischen Antipsychotika zu verzeichnen (Cavazzoni et al., 2004).

Die Studie operierte mit diagnostischen Kategorien bei Spitalsweisungen (ICD-9-Codes 430, 431, 434, 435, 436) und erfasste somit ausschließlich zerebrovaskuläre Ereignisse mit anschließender Hospitalisierung (nicht jedoch transitorische ischämische Attacken und „milde“ Schlaganfälle, die keine Hospitalisierung zur Folge hatten). Identifiziert und verglichen wurden drei Kohorten: Patienten

unter typischen Antipsychotika (n=1015), Patienten unter Risperidon (n=6964) und Patienten unter Olanzapin (n=3421). Patienten unter Clozapin und Quetiapin wurden aufgrund der im Beobachtungszeitraum verhältnismäßig geringen Verschreibung dieser beiden Substanzen nicht berücksichtigt. Erfasst wurden Patienten mit einem

Alter von ≥66 Jahren, die mindestens zwei aufeinander folgende Verschreibungen und eine ausreichende Therapie über einen Zeitraum von mindestens 30 Tagen erhalten hatten. Die Behandlungsdauer war definiert als Periode einer kontinuierlichen, ausschließlichen Einnahme einer der Studienmedikationen per Stichtag. Das Follow-up endete mit Hospitalisierung infolge eines zerebrovaskulären Ereignisses, Therapie mit einer Substanz aus einer anderen Behandlungsgruppe, Therapieabbruch, Tod, oder dem Ende des Beobachtungszeitraums.

Während der 13318 Personenjahre des Follow-up fanden sich 92 Hospitalisierungen infolge eines Schlaganfalls (Patienten unter typischen Antipsychotika: n=10; Patienten unter Risperidon: n=58; Patienten unter Olanzapin: n=24). Die Insult-Rate per 1000 Personenjahre zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten unter typischen Antipsychotika (5,7), Risperidon (7,8) und

Olanzapin (5,7). Im Vergleich mit typischen Antipsychotika waren die beiden Atypika Risperidon (RR: 1,4; 95% CI=0,7–2,8) und Olanzapin (RR: 1,1; 95% CI=0,5–2,3) nicht mit einem signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Das relative Risiko einer Hospitalisierung infolge Schlaganfalls unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Atypika und betrug unter Risperidon im Vergleich zu Olanzapin 1,3 (RR: 1,3; 95% CI=0,8–2,2).

Diese Ergebnisse wurden durch die Auswertung von fünf Doppelblindstudien und zwei Open-Label-Studien von Cavazzoni et al. (2004) bestätigt, die in Hinblick auf die Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse bei älteren Patienten mit dementiellen Erkrankungen (Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, gemischte Demenz) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Olanzapin vs. Placebo, Olanzapin vs. Risperidon und Olanzapin vs. typische Antipsychotika fanden. Auch hinsichtlich der Mortalität waren im Vergleich der Patienten unter Olanzapin vs. Risperidon sowie unter Olanzapin vs. typische Antipsychotika keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen (Cavazzoni et al., 2004).

¹ Insbesondere bei älteren Patienten mit vaskulärer Demenz

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen, dass im Rahmen einer antipsychotischen Therapie mit Olanzapin, Risperidon* und typischen Antipsychotika keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Mortalität und Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse bei älteren dementen Patienten zu verzeichnen sind.

Zu beachten ist, dass in dieser Untersuchung vermutlich auch niederpotente Neuroleptika enthalten sind, die Orthostase, anticholinerge Delirien und Stürze verursachen, welche für den Patienten

ebenso gefährlich sind. Da es sich bei älteren Menschen mit dementiellen Erkrankungen um eine sensible Patientengruppe handelt, sollte bei antipsychotischer Therapie dennoch auf bestehende zerebrovaskuläre Risikofaktoren (wie z. B. Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen etc.) und erste Anzeichen möglicher zerebrovaskulärer Ereignisse geachtet werden.

Weitere Studien sind notwendig, um spezifische Risiken typischer und atypischer Antipsychotika bei älteren dementen Patienten zu evaluieren.

*Risperidon ist zur Zeit das einzige in Österreich zur Therapie der schweren Verhaltensstörungen bei Demenz zugelassene Atypikum.

- Quellen:** Cavazzoni P, Young C, Polzer J, et al. Incidence of cerebrovascular adverse events and mortality during antipsychotic clinical trials of elderly patients with dementia. 24th Colloquium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, June 20-24, 2004, Paris, France
Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004;161:1113-1115
- Literatur:** Lawlor B. Managing behavioural and psychological symptoms in dementia. *Br J Psychiatry* 2002;181:463-465
Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:708-714
Sourai R, McCusker J, Cole M, et al. Agitation in demented patients in an acute care hospital: prevalence, disruptiveness and staff burden. *Int Psychogeriatr* 2001;13:183-197

Expertenkommentar

In den letzten Monaten wird die Verschreibung der neuen atypischen Antipsychotika für den älteren Menschen zunehmend kritisch diskutiert. Der Grund für diese Bedenken waren die Warnhinweise der amerikanischen (FDA) und europäischen Zulassungsbehörde (EMA), die auf ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse unter Olanzapin (Zyprexa®) und Risperidon (Risperdal®) hinwiesen. Die Frage ist auch für Österreich sehr drängend, da an die 100.000 Patienten an einer dementiellen Erkrankung leiden. Zirka 90% dieser Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung psychopathologische Symptome und/oder Verhaltensauffälligkeiten. Etwa 10 bis 20% dieser Patienten müssen psychopharmakologisch behandelt werden. Bislang liegt nur für Risperidon und Olanzapin eine größere Zahl von randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien zur Bewertung von Nutzen und Risiko bei älteren Patienten mit Demenzerkrankungen vor. Aufgrund die-

ser Studien – für Risperidon immerhin 4 Placebo-kontrollierte Studien, für Olanzapin 5 Placebo-kontrollierte Studien – könnte es eine Korrelation zwischen der Einnahme von Risperidon beziehungsweise Olanzapin und dem Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen geben. Jedoch ist die Anzahl der Patienten, die ein zerebrovaskuläres Ereignis hatten, niedrig. In einer kanadischen, Populations-basierten Kohortenstudie wurde das Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen in etwa 11.000 Patienten, die älter als 65 waren, retrospektiv untersucht. Das Schlaganfallsrisiko wurde für typische Antipsychotika (n=1015), Olanzapin (n=3421) und Risperidon (n=6964) ermittelt. Insgesamt wurden 92 Spitalweisungen wegen Schlaganfall gefunden. Das relative Risiko wird für Risperidon mit 1,4 (95% CI=0,7–2,8) und für Olanzapin mit 1,1 (95% CI=0,5–2,3) angegeben. In einer stringenter statistischer Analyse dieser Daten wurde kein statistisch erhöhtes Risiko für Schlaganfälle unter Olanzapin oder Risperi-

don im Vergleich zu typischen Antipsychotika gefunden. Ähnliches gilt für die Mortalitätsrate. In Placebo-kontrollierten Studien zeigte sich eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate unter Olanzapin (3,5% versus 1,5% für Placebo). Jedoch gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Olanzapin, Risperidon und den typischen Antipsychotika. Zu den anderen atypischen Antipsychotika liegen nicht genügend Studiendaten vor, aber es gibt keinen Hinweis dafür, dass ein Unterschied hinsichtlich des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse bzw. Mortalitätsrisikos zwischen den einzelnen atypischen Antipsychotika besteht. Zweifelsohne sind weitere Placebo-kontrollierte Studien notwendig, um das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse weiter abzuklären. Aufgrund der vorliegenden Datenlage ist es nach entsprechender Aufklärung und nach Abwägen von Nutzen und Risiko keinesfalls angebracht, auf die neuen atypischen Antipsychotika zu verzichten.



Experten-Meinungen



Univ. Prof.
Dr. Josef MARKSTEINER

Univ. Prof. Dr. Josef Marksteiner, Innsbruck

Neuropsychiatrische Symptome treten im Verlauf einer dementiellen Erkrankung häufig auf. Die Ursachen für diese Verhaltensauffälligkeiten sind vielfältig, dementsprechend ist auch die Therapie eine große therapeutische Herausforderung. Falls eine „nicht-medikamentöse“ Therapie keinen entsprechenden Erfolg zeigt, ist es notwendig, sich für eine medikamentöse Therapie zu entscheiden. In den meisten Fällen werden dann Antipsychotika eingesetzt. Auch in dieser Indikationsstellung ist abzuwägen zwischen Nutzen und Risiko. Aus meiner Sicht ist nach sorgfältiger Prüfung der Datenlage davon auszugehen, dass die neuen atypischen Antipsychotika den älteren deutlich überlegen sind.



OA Dr. Georg PSOTA

OA Dr. Georg Psota, Wien

Verhaltensstörungen und psychotische Symptome bei Demenzkranken sind genau jene Symptome, die die Betreuung und Pflege dieser Patientengruppe insbesondere auch für Angehörige entscheidend erschweren.

Ebenso wie bei antidepressiven Medikamenten stellen die moderneren Atypika einen Fortschritt gegenüber den klassischen Neuroleptika dar, und dieser Fortschritt sollte den älteren Patienten ebenso zugute kommen.

OA Dr. Michael Rainer, Wien



OA. Dr. Michael RAINER

Derzeit erhalten mehr als 40% aller Pflegeheimbewohner Antipsychotika (AP). Viele dieser chronischen Patienten entwickeln im Verlauf ihrer antipsychotischen Behandlung mit klassischen AP extrapyramidal-motorische (EPS) oder anticholinerge Nebenwirkungen, die durch fehlendes Monitoring unentdeckt bleiben. Eine vergleichende Langzeitstudie (Mc Shane, 1997) zeigte als Folge jahrelangen Gebrauchs typischer AP gegenüber atypischen AP dramatische Abfälle kognitiver Leistungen sowie eine Erhöhung des Sturzrisikos und die Entwicklung sozialer Rückzugstendenzen. Das in letzter Zeit oftmals vertretene Ressentiment, dass neue atypische Neuroleptika gefährlicher sind, als alte, ist auf keinen Fall richtig. Bisher konnten für den Bereich der cerebrovaskulären Ereignisse mit stationär behandlungsbedürftigen Schlaganfällen keine signifikanten Unterschiede zwischen älteren typischen AP und den atypischen AP Risperidon und Olanzapin festgestellt werden. Vielmehr dokumentieren neueste Daten aus den USA sogar ein erhöhtes Insult-Risiko für Haloperidol vs atypische AP und überraschenderweise auch für Benzodiazepine (cave Co-Medikation); die hohe Placebo-Responderate unterstreicht darüber hinaus den therapeutischen Stellenwert psychosozialer Maßnahmen.

Weitere Daten zur Verträglichkeit werden aus einer 36-wöchigen Studie des NIH erwartet, die drei atypische AP, einen SSRI und Placebo bei BPSD vergleicht und 2006 abgeschlossen wird. Das in letzter Zeit oftmals postulierte höhere Risiko für atypische AP im Vergleich zu typischen AP kann jedoch keinesfalls bestätigt werden.

Prim. Univ. Prof. Dr. Harald Schubert, Hall in Tirol

Antipsychotika der 2. Generation sind heute bei der Behandlung von Verhaltensstörungen im Alter ebenso unverzichtbar wie bei der Behandlung von Schizophrenien. Der Grund dafür ist bei dieser Krankheitsgruppe, dass die Nebenwirkungsrate im Verhältnis zu den alten Antipsychotika sehr gering ist. Wie bei Schizophrenie ist die Wirkung nicht besser, sondern die Nebenwirkungen sind geringer. Die durchgeführten Metaanalysen beziehen sich auf placebokontrollierte Studien, bei denen weder die Dosis noch der Schweregrad der dementiellen Erkrankungen in der Auswertung berücksichtigt wurden. Insbesondere antagonisieren die anticholinergen Nebenwirkungen respektive die Gabe von Anticholinergika, die bei typischen Neuroleptika notwendig sind, den heilsamen Effekt von Acetylcholinesterasehemmern. Es ist jedoch bei Patienten, die so polymorbid sind, auf jeden Fall auf eine genaue Überwachung und Berücksichtigung von Medikamenteninteraktionen zu achten.



Prim. Univ. Prof.
Dr. Harald SCHUBERT



Prim. Dr. Andreas WALTER

Prim. Dr. Andreas Walter, Wien

Ein eindeutiger Vorteil der Therapie mit Antipsychotika der 2. Generation bei dementiellen PatientInnen ist die wesentlich geringere Rate an extrapyramidalen Nebenwirkungen. Auch die Gefahr von kardiotoxischen Effekten wie QT-Streckenverlängerungen ist auszuschließen. Bezüglich zerebrovaskulärer Nebenwirkungen sind für die älteren Antipsychotika wesentlich weniger Daten bekannt, da sie weniger genau untersucht sind. Es besteht daher die Gefahr, dass diese Nebenwirkungen, wenn auf diese alten Medikamente zurückgegriffen wird, wesentlich häufiger auftreten. Daher sollten als First-Line-Therapie immer die neuen Antipsychotika eingesetzt werden. Bei Vorliegen besonderer kardio- und zerebrovaskulärer Risiken muss mit größerer Vorsicht vorgegangen werden. Grundsätzlich sollte jedoch jede Patientengruppe den Zugang zu modernen Therapien haben.