

AMB 2013, 47, 07

### **Atypische Neuroleptika – bei älteren Patienten wenig wirksam, aber gefährlich**

Dass atypische Neuroleptika Risiken haben, ist seit langem bekannt. Sie haben unerwünschte Wirkungen (UAW) im Bereich des Glukose- und Lipid-Stoffwechsels, was wiederum die Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht (1). Dennoch werden atypische Neuroleptika häufig verordnet, und zwar nicht nur bei den zugelassenen Indikationen, sondern vor allem auch bei älteren Menschen und bei Patienten mit Demenz. In Deutschland erhalten über 50%, in Österreich sogar bis zu 75% aller Pflegeheim-Bewohner psychotrope Medikamente (2).

Eine aktuelle, relativ praxisnahe Studie aus dem J. Clin. Psychiatry weist nun eindringlich darauf hin, dass das Nutzen-Schaden-Verhältnis dieser Wirkstoffe bei älteren Patienten ungünstig sein kann. (3). In dieser randomisierten kontrollierten Studie wurden 332 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren und mit medikamentös behandlungsbedürftigen psychotischen Störungen im Rahmen eines sehr breiten Spektrums psychiatrischer Erkrankungen (Schizophrenie, schizoaffektive Syndrome, affektive Psychosen, Posttraumatisches Stresssyndrom und Demenz) in vier Gruppen randomisiert, die jeweils Aripiprazol (Abilify<sup>®</sup>), Olanzapin (Zyprexa<sup>®</sup>), Quetiapin (Seroquel<sup>®</sup>) oder Risperidon (Risperdal<sup>®</sup>) erhalten sollten. Die behandelnden Ärzte und die teilnehmenden Patienten durften allerdings vor der Randomisierung bis zu zwei der zu testenden Substanzen ausschließen. Hierdurch sollte verhindert werden, dass Patienten Wirkstoffe erhielten, die sie bereits früher nicht vertragen oder die sich schon früher als wirkungslos erwiesen hatten. In der Tat war z.B. bei 78% der Patienten die Furcht vor UAW der Grund, dass sie nicht zu Olanzapin randomisiert werden wollten. Durch diese die Arzt- und Patienten-Präferenz berücksichtigende Randomisierung (im Original als „equipoise-stratified“ bezeichnet) erhielten 95 Patienten Aripiprazol, 77 Olanzapin, 71 Quetiapin und 89 Risperidon.

Endpunkte waren: die Zeit bis zum Absetzen der Studienmedikation, die Veränderung der psychopathologischen Symptome (gemessen mit der BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale und ihren Subskalen), die Häufigkeit schwerwiegender und

nicht-schwerwiegender UAW, besonders die Entwicklung eines metabolischen Syndroms.

Nach einer Beobachtungszeit von durchschnittlich zwei Jahren zeigte sich, dass zwischen 78,6% (Quetiapin) und 81,5% (Aripiprazol) der Patienten die Studienmedikation vorzeitig abgesetzt hatten. Im Median dauerte es nur 26 Wochen bis zum Absetzen. Bei 51,6% der Patienten wurde die Medikation wegen UAW abgesetzt, bei 26,9% wegen fehlender Wirksamkeit. Abgesehen von einer signifikant längeren Einnahme von Olanzapin (vgl. auch 6) im Vergleich zu Aripiprazol fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier getesteten Wirkstoffen.

Wegen der signifikant häufigeren schwerwiegenden UAW unter Quetiapin (38,5% vs. 19,0% unter den anderen drei Wirkstoffen) entschied das Safety Monitoring Board dreieinhalb Jahre nach Beginn der Studie, dass dieser Wirkstoff nicht mehr verordnet werden darf. Als schwerwiegende UAW galten hier Hospitalisierung aus nicht-psychiatrischen Gründen (24 unter Quetiapin), Hospitalisierung aus psychiatrischen Gründen (6 unter Quetiapin), Aufsuchen einer Notaufnahme wegen eines lebensbedrohlichen Zustands (3 unter Quetiapin) oder Tod (3 unter Quetiapin, davon ein Suizid; 4).

Fast ein Viertel der randomisierten Patienten entwickelte eine schwerwiegende UAW, einschließlich Tod, Krankenhausaufnahme bzw. Vorstellung in einer Rettungsstelle wegen lebensbedrohlicher Zustände. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurden nicht-gravierende UAW beobachtet. Abgesehen von den signifikant häufigeren schwerwiegenden UAW unter Quetiapin, die zur Beendigung des Quetiapin-Arms führten, fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Substanzen. 36,5% aller Patienten, die bei der Ausgangsuntersuchung noch kein metabolisches Syndrom hatten, entwickelten dieses während des ersten Jahres der Studie. Zwischen den vier Substanzen ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede außer im direkten Vergleich von Aripiprazol (86%) vs. Olanzapin (55%). Dies ist bemerkenswert, weil in anderen Studien das metabolische Syndrom unter Olanzapin besonders häufig aufgetreten ist. Die Teilnehmer, die für diese UAW besonders anfällig schienen, haben sich vor Randomisierung in dieser Studie offenbar gegen die Behandlung mit Olanzapin entschieden.

Während alle untersuchten Neuroleptika durch viele schwerwiegende und nicht-schwerwiegende UAW auffielen, zeigte sich hinsichtlich der psychischen Grunderkrankung im Vergleich prä-post keine Besserung, weder in der BPRS noch in einer der untersuchten Subskalen.

Die Studie bestätigt, dass geringe Adhärenz ein Hauptproblem bei längerer Behandlung mit Neuroleptika ist und dass atypische Neuroleptika mit einem erheblichen Sicherheitsrisiko, insbesondere Herz-Kreislauf-Zwischenfällen, verbunden sind. Auch höheres Alter ist ein wichtiger Risikofaktor für UAW. Wir hatten bereits 2009 über die Assoziation von atypischen Neuroleptika mit Plötzlichem Herztod berichtet (5). Hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit haben die atypischen Neuroleptika in dieser Studie erneut enttäuscht. Bereits in der CATIE-Studie (6) hatte sich 2005 abgezeichnet, dass die atypischen Neuroleptika den älteren Standardsubstanzen nicht überlegen sind.

Die Daten können jedoch nur schwer bewertet und in die Praxis übernommen werden, denn es handelt sich um eine ungewöhnliche Stichprobe älterer Patienten mit sehr verschiedenen psychiatrischen Störungen. Wegen des Studiendesigns ist kein Vergleich zu anderen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapien möglich. Außerdem wurde der Einfluss auf die psychiatrischen Grunderkrankungen nur im Prä-post-Vergleich beurteilt und nicht mit der Wirksamkeit von Plazebo oder typischen Neuroleptika verglichen. In der Regel ist davon auszugehen, dass Therapieeffekte im Prä-post-Vergleich eher überschätzt werden. Wenn also hier keine messbare positive Wirkung gefunden wurde, so ist zumindest eine langfristige positive Wirkung der untersuchten Neuroleptika bei älteren Patienten und in einer solchen Gruppe mit gemischten Diagnosen fraglich. Die schlechte Wirksamkeit von Neuroleptika bei Verhaltensstörungen dementer älterer Patienten ist auch in anderen Studien gezeigt worden. Verstärkt wird dieser Befund noch dadurch, dass die Ärzte und Patienten dieser Studie für jeden einzelnen Patienten bis zu zwei Wirkstoffe aus der Randomisierung ausschließen konnten. Positive Ergebnisse randomisierter Studien an jüngeren schizophrenen Patienten, die nach klaren diagnostischen Kriterien erhoben worden sind, werden durch diese Studie nicht in Frage gestellt.

**Fazit:** Fasst man alle vorliegenden Daten zusammen, sollten atypische Neuroleptika mit Zurückhaltung und nur bei strikter Leitlinien-gerechter Indikation eingesetzt werden. Auch sollte - soweit wie möglich - der Wille des Patienten zur Akut- oder Langzeitherapie berücksichtigt werden (vgl. 7). In der besprochenen Studie an Patienten mit sehr verschiedenen psychischen Erkrankungen waren atypische Neuroleptika langfristig weder wirksam noch sicher. Der bestehende großzügige Off-label-Einsatz bei älteren Patienten mit Demenz und Unruhe-Symptomatik ist strikt abzulehnen. Hierzu hat die Arbeitsgruppe Psychiatrie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) soeben eine kritische Stellungnahme publiziert (8).

### **Literatur**

1. Newcomer, J.W.: CNS Drugs 2005, **19 Suppl.1**, 1.
2. Richter, T., et al.: J. Am. Med. Dir. Assoc. 2012, **13**, 187.
3. Jin, H., et al.: J. Clin. Psychiatry 2012 (Epub ahead of print).
4. Jeste, D.V., et al.: Am. J. Psychiatry 2009, **166**, 937.
5. AMB 2009, **43**, 13a.
6. Lieberman, J.A., et al. (CATIE = **C**linical **A**ntipsychotic **T**rials of **I**ntervention **E**ffectiveness): N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 1209. Vgl. AMB 2005, **39**, 85.
7. [http://www.psychiatrie.de/fileadmin/redakteure/dgsp/Flyer\\_\\_Infoblatt\\_\\_KuFo-Programme\\_u.\\_Broschueren\\_als\\_PDF/Broschuere\\_Neuroleptika\\_2012\\_web.pdf](http://www.psychiatrie.de/fileadmin/redakteure/dgsp/Flyer__Infoblatt__KuFo-Programme_u._Broschueren_als_PDF/Broschuere_Neuroleptika_2012_web.pdf)
8. Gertz, H.J., et al.: Nervenarzt 2012 (Epub ahead of print).