

„Neues zum evidenzbasierten Einsatz von Antipsychotika in Psychiatrie und Neurologie“

Univ.-Prof. Dr. Oliver Tüscher

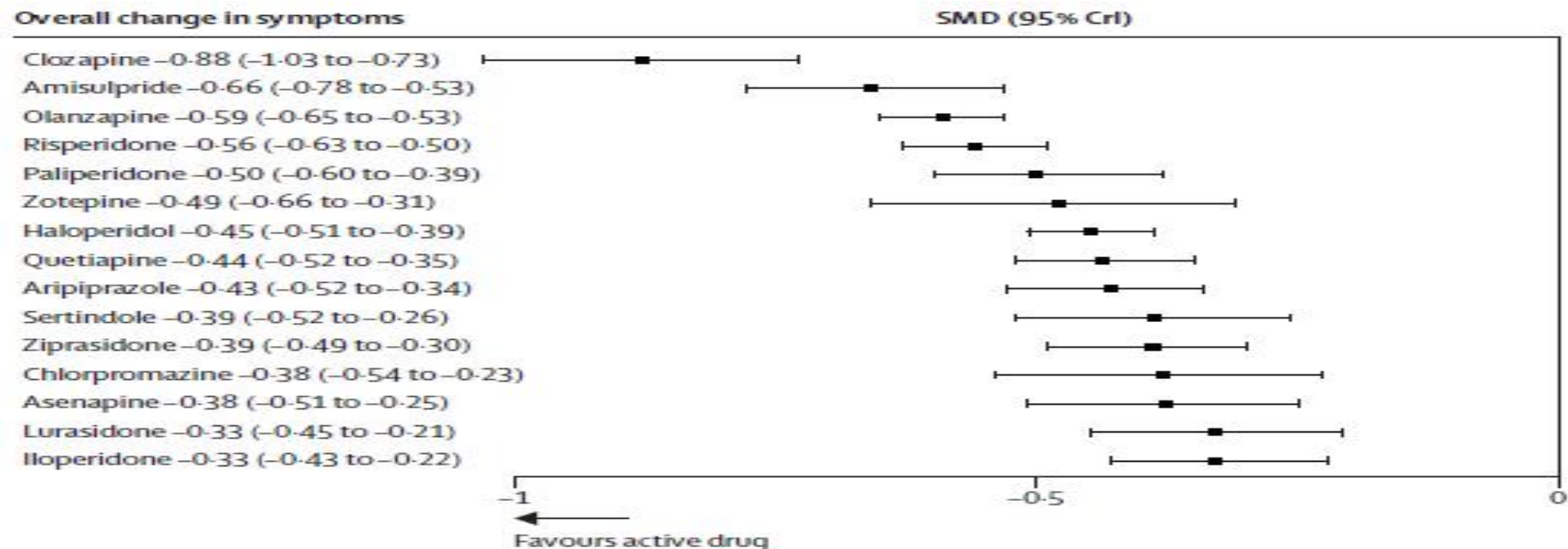
Univ.-Prof. Dr. Klaus Lieb

UNIVERSITÄTSMEDIZIN

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Ausmaß der Unterschiede in Wirksamkeit der neuen Antipsychotika im Vgl. zu Haloperidol bei Schizophrenien (212 RCTs)



* Mittlere Effektstärken für den Vergleich zu Placebo: 0.33 – 0.88 (median 0.44)

** Unterschiede zwischen den Medikamenten sind klein (Effektstärken 0.11 – 0.55, median 0.24), aber relevant, betrachtet man die Unterschiede zu Placebo

Vergleichende Wirksamkeit und Verträglichkeit der wichtigsten neuen Antipsychotika im Vgl. zu Haloperidol bei Schizophrenien (212 RCTs)

Rang	1	2	3	4	5	6	7	8
Wirk-samkeit*	Clozapin***	Amisul-prid***	Olanza-pin****	Risperi-don****	Haloperidol	Quetiapin	Aripiprazol	Ziprasidon
All cause Disconti-nuation**	Amisulprid	Olanzapin	Clozapin	Risperidon	Aripiprazol	Quetiapin	Ziprasidon	Haloperidol

* 6-Wochen-Studien; nicht für junge, Therapieresistente oder Patienten mit vorwiegend Negativ-Symptomen

** Allgemeine Akzeptabilität, Maß aus Effektivität und Tolerabilität

*** Clozapin ist wirksamer als alle anderen

**** Rang 2-4 signifikant wirksamer als Rang 5-8

Vergleich der Nebenwirkungen der wichtigsten neuen Antipsychotika im Vgl. zu Haloperidol bei Schizophrenien (aus 212 RCTs) I

Rang	1	2	3	4	5	6	7	8
Gewichtszunahme	Haloperidol*	Ziprasidon*	Aripiprazol	Amisulprid	Risperidon**	Quetiapin**	Clozapin*	Olanzapin**
Sedierung	Amisulprid***	Aripiprazol	Risperidon	Haloperidol	Olanzapin	Quetiapin	Ziprasidon	Clozapin

* Gewichtszunahme nicht höher als unter Placebo

** Gewichtszunahme signifikant höher als Medikamente auf Rang 1-4

*** Sedierung nicht höher als unter Placebo

Vergleich der Nebenwirkungen der wichtigsten neuen Antipsychotika im Vgl. zu Haloperidol bei Schizophrenien (aus 212 RCTs) II

Rang	1	2	3	4	5	6	7	8
EPMS	Clozapin*	Olanzapin*	Quetiapin*	Aripiprazol*	Amisulprid*	Ziprasidon	Risperidon	Haloperidol**
Prolaktin	Aripiprazol***	Quetiapin***	Olanzapin	Ziprasidon	Haloperidol	Risperidon	Keine Daten für Amisulprid und Clozapin	
QT-Zeit	Aripiprazol****	Haloperidol	Quetiapin	Olanzapin	Risperidon	Ziprasidon	Amisulprid	Keine Daten für Clozapin

* EPMS nicht häufiger als unter Placebo, bei Clozapin sogar geringer!

** Haloperidol verursacht mehr EPMS als alle Medikamente auf Rang 1-7

*** Prolaktin-Spiegel nicht unterschiedlich zu Placebo

**** QT-Zeit nicht verlängert gegenüber Placebo

Wann kommen Antipsychotika in der Neurologie und (Neuro-)Psychiatrie am häufigsten zum Einsatz?

Meist bei psychischen und
Verhaltenssymptomen

bei neurodegenerativen Erkrankungen
(engl.: Behavioral and Psychological Symptoms
of Dementia, **BPSD** oder neuropsychiatrische
Symptome)

Beispiele hier: Parkinson / Lewy-Körper-Krankheiten
und Alzheimer-Demenz

Symptomentwicklung bei neurodegenerativen Erkrankungen im Verlauf



kognitive Funktion



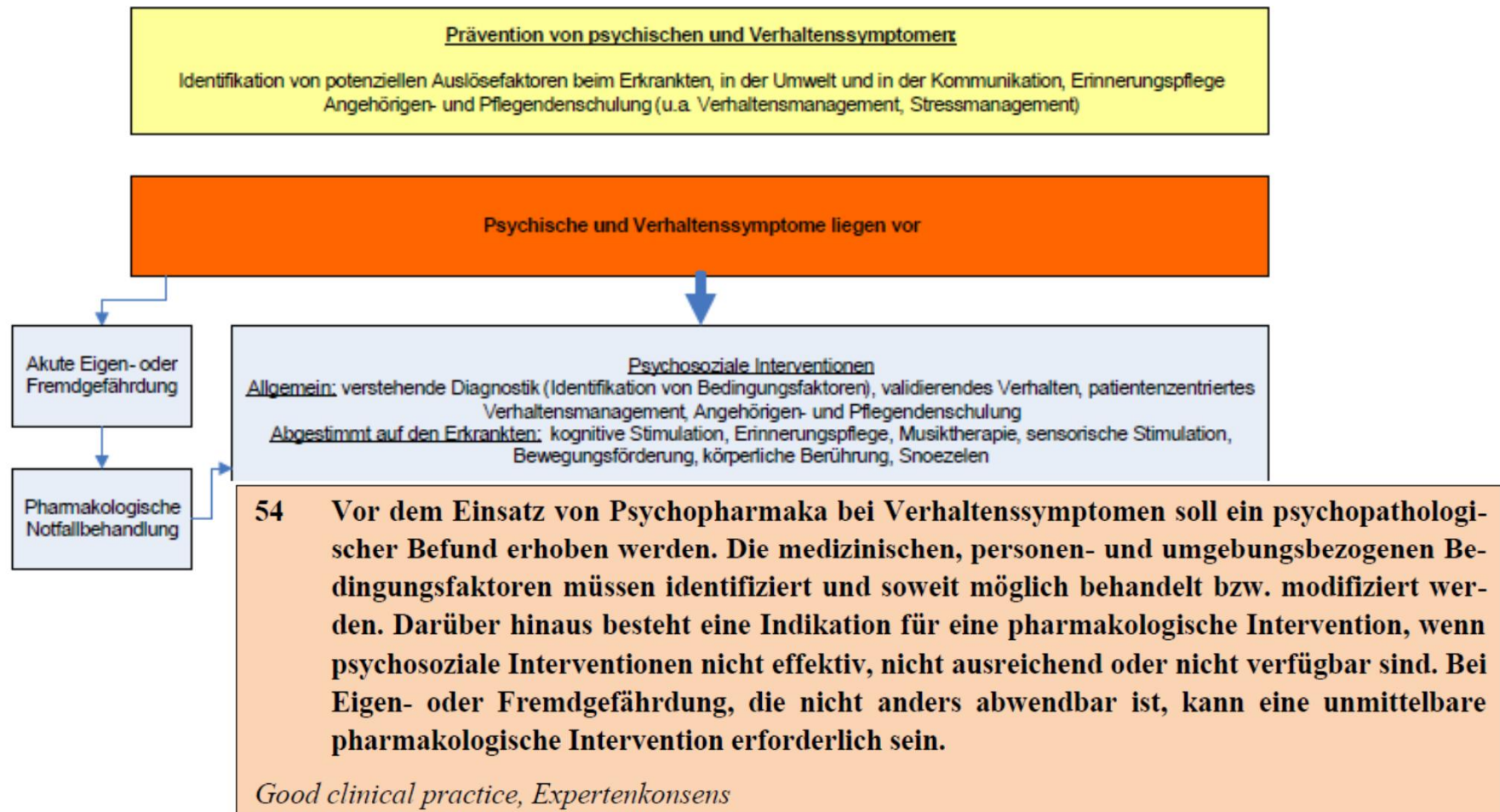
Verhaltensstörungen sind häufigster Grund für Heim-/Klinikeinweisungen: Unruhe, Schreien, Aggressivität, Hinlaufen, psychotische Symptome, Tag-Nacht-Umkehr

de Vugt ME, Stevens F, Aalten P, et al.: A prospective study of the effects of behavioral symptoms on the institutionalization of patients with dementia. *Int Psychogeriatr* 2005; 17: 577-589.

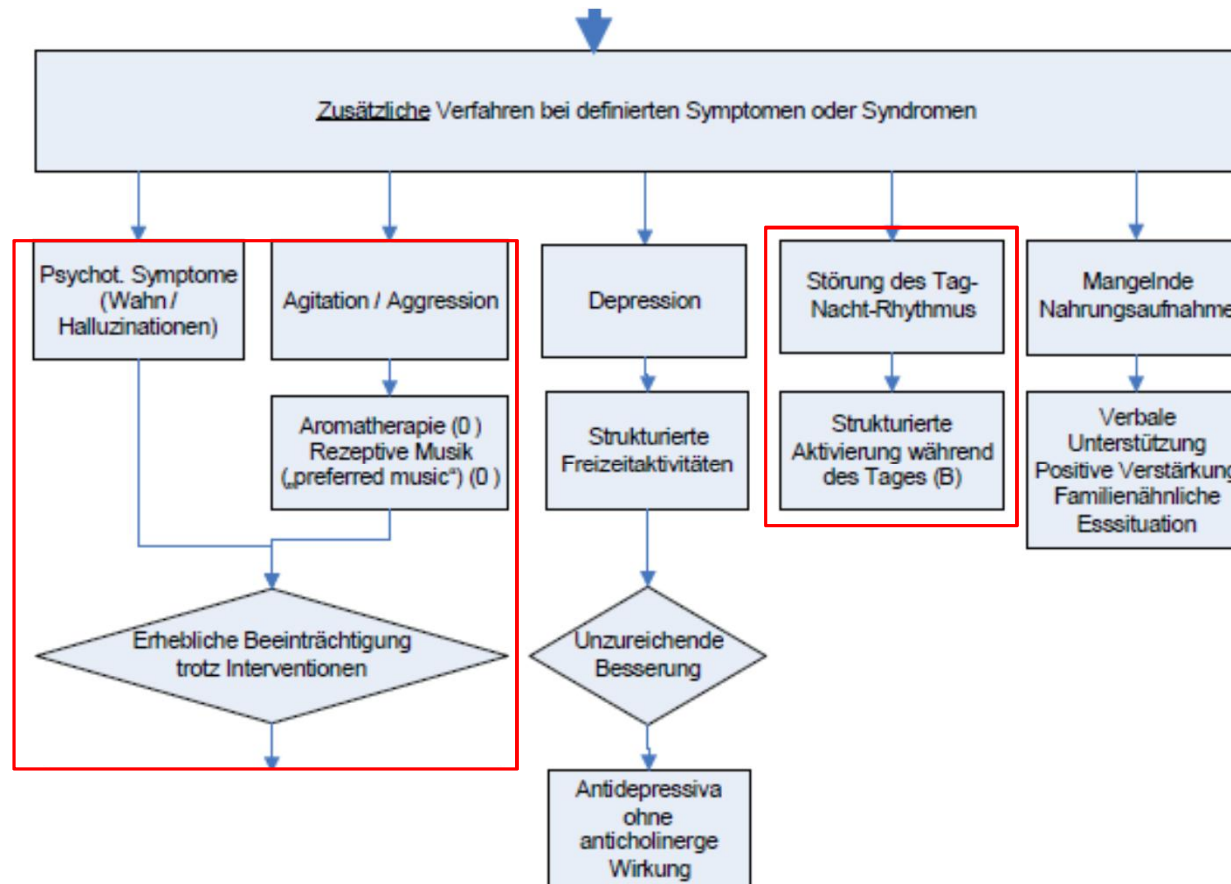


Bsp.: Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, et al.: Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 212-219.

DGN/DGPPN-S3-Leitlinie Demenzen (2016)



S3-Leitlinie Demenzen (2016)



Beruhend auf vier Symptomclustern:
affektive Symptome
(Depression, Angst)

Hyperaktivität
(Agitation, Euphorie, Enthemmung, Irritierbarkeit, auffälliges motorisches Verhalten)

psychotische Symptome (Wahn, Halluzination, nächtliche Unruhe)

Apathie (Apathie, Essstörungen)

Aalten et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2008

S3 – Hyperaktivität vor allem Agitation & Aggression I

61 Wenn zur Behandlung von agitiertem und aggressivem Verhalten Antipsychotika erforderlich werden, dann sollte Risperidon bevorzugt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ia

63 Aripiprazol kann aufgrund seiner Wirksamkeit gegen Agitation und Aggression als alternative Substanz empfohlen werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene Ia

Die Behandlung von Agitation und Aggressivität bei Demenz mit Aripiprazol ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

S3 – Hyperaktivität vor allem Agitation & Aggression II

- 60** Haloperidol wird aufgrund fehlender Evidenz für Wirksamkeit nicht zur Behandlung von Agitation empfohlen. Es gibt **Hinweise auf Wirksamkeit von Haloperidol auf aggressives Verhalten mit geringer Effektstärke.** Unter Beachtung der Risiken (extrapyramidale Nebenwirkungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, erhöhte Mortalität) kann der Einsatz bei diesem Zielsymptom erwogen werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

- 62** Olanzapin soll aufgrund des anticholinergen Nebenwirkungsprofils und heterogener Datenlage bezüglich Wirksamkeit **nicht zur Behandlung von agitiertem und aggressivem Verhalten bei Patienten mit Demenz eingesetzt werden.**

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia, Ib

S3 - psychotische Symptome I

AD

68 Die günstige Wirkung von Risperidon auf psychotische Symptome bei Demenz ist belegt. Falls eine Behandlung mit Antipsychotika bei psychotischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen) notwendig ist, wird eine Behandlung mit Risperidon (0,5-2 mg) empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ia

Risperidon ist zur Behandlung von psychotischen Symptomen bei Demenz, durch die der Demenzkranke erheblich beeinträchtigt ist, zugelassen.

AD

69 Für die Wirksamkeit von Aripiprazol 10 mg bei psychotischen Symptomen bei Patienten mit Demenz gibt es Hinweise. Die Datenlage ist jedoch heterogen.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene Ib

Die Behandlung von psychotischen Symptomen bei Demenz mit Aripiprazol ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

S3 - psychotische Symptome II

AD

70 Für andere atypische Antipsychotika gibt es keine Evidenz für Wirksamkeit bei psychotischen Symptomen bei Demenz, daher wird der Einsatz nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ia

**PD
LBD**

56 Für Patienten mit Parkinson-Demenz, Lewy-Körper-Demenz und verwandten Erkrankungen sind klassische und viele atypische Neuroleptika kontraindiziert, da sie Parkinson-Symptome verstärken und Somnolenzattacken auslösen können. Einsetzbare Neuroleptika bei diesen Erkrankungen sind Clozapin und mit geringerer Evidenz Quetiapin.

Good clinical practice, Expertenkonsens

DGN-S3-Leitlinie Parkinson 2016

2.5.13 Antipsychotische Therapien im Vergleich zu Placebo bzw. aktivem Komparator bei Psychose (PSYC2)

Empfehlung 74:

Clozapin soll zur Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS genutzt werden.

A (1++)

Empfehlung 75:

Quetiapin kann zur Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS genutzt werden.

Expertenkonsens

Empfehlung 76:

Olanzapin soll zur Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS nicht genutzt werden.

A (1++)

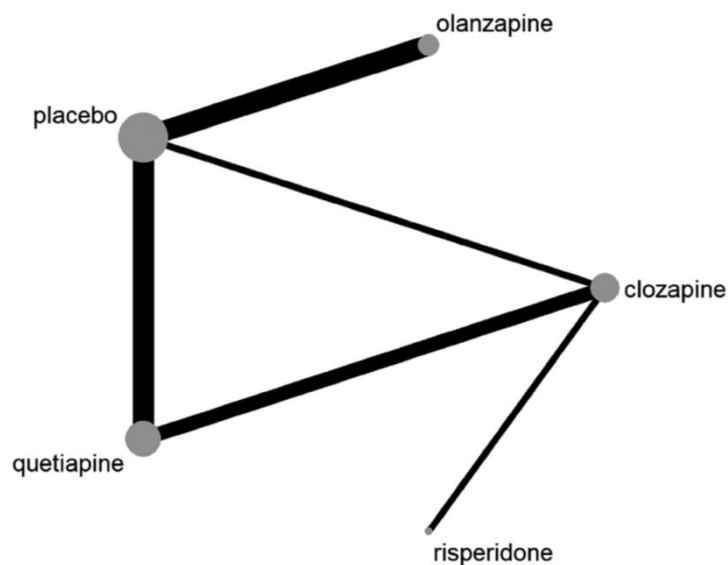
Empfehlung 77:

Bei Patienten mit IPS-Psychose und einer begleitenden Demenz stellen Cholinesterasehemmer eine Alternative dar.

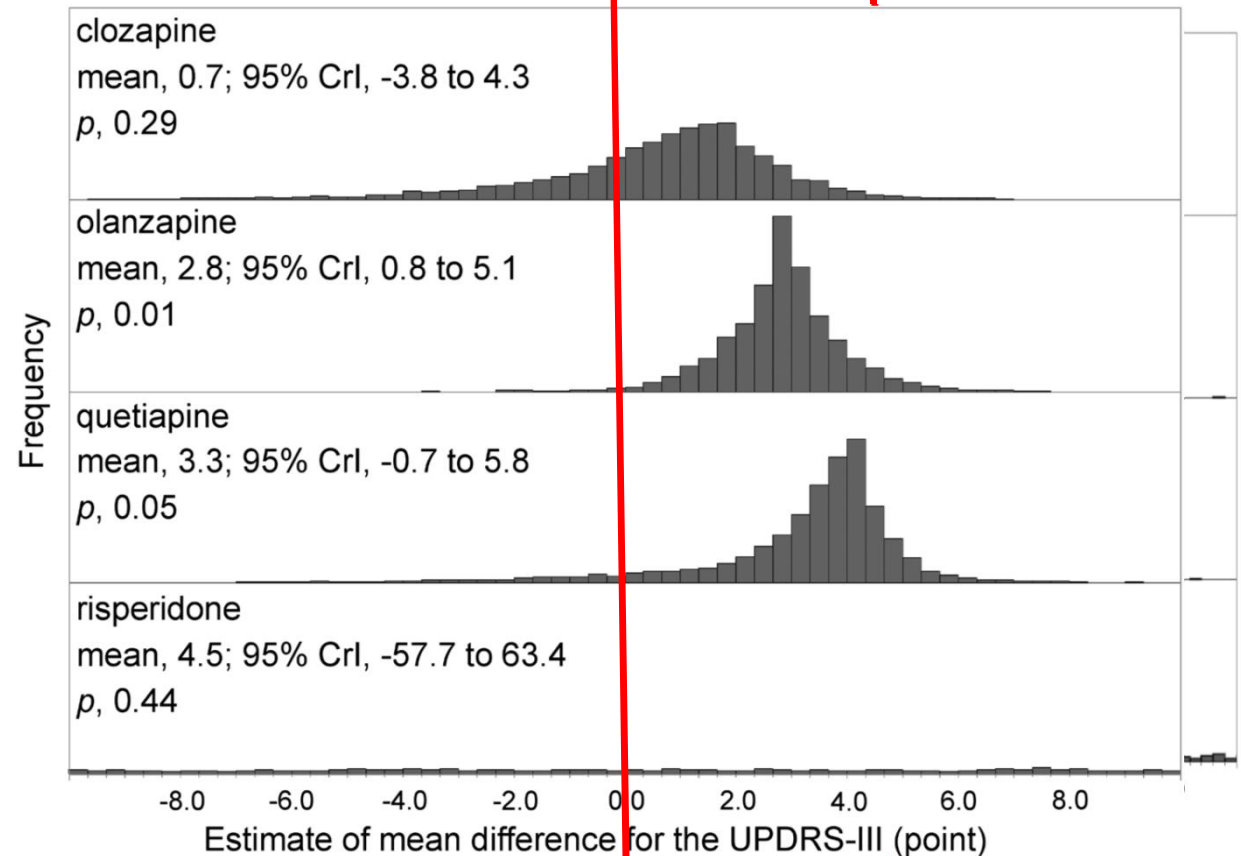
Expertenkonsens

Quetiapin:
Gern genutzt,
aber nur wenig
Evidenz!

Netzwerk-Metaanalyse



Message: Clozapin in niedriger Dosis ist effektiv und verschlechtert die Motorsymptome am wenigsten



Iketani R, Kawasaki Y, Yamada H. Comparative Utility of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. Biol Pharm Bull. 2017;40(11):1976-1982.

Antipsychotika (FGAs>SGAs): erhöhen die Mortalität um das 1,3-2,1fache (2-3x mehr Schlaganfälle), vor allem in den ersten 30 Tagen

*Table 4. Hazard Ratios (95% CIs) for Mortality Associated with New Use of Atypical Antipsychotics Compared with Nonuse**

Bsp.: Gill Ann Intern Med 2007

Time after Initiating Therapy	Community-Dwelling Cohort (9100 Matched Pairs)		Long-Term Care Cohort (4036 Matched Pairs)	
	Atypical Antipsychotic Use	No Antipsychotic Use	Atypical Antipsychotic Use	No Antipsychotic Use
Univariate analysis				
30 d	1.13 (0.91–1.40)	1.00	1.43 (1.10–1.86)	1.00
60 d	1.15 (0.97–1.37)	1.00	1.31 (1.07–1.60)	1.00
120 d	1.16 (1.00–1.34)	1.00	1.22 (1.04–1.44)	1.00
180 d	1.13 (0.98–1.29)	1.00	1.17 (1.01–1.37)	1.00
Multivariate analysis				
30 d	1.31 (1.02–1.70)	1.00	1.55 (1.15–2.07)	1.00
60 d	1.29 (1.05–1.59)	1.00	1.32 (1.06–1.65)	1.00
120 d	1.32 (1.11–1.57)	1.00	1.27 (1.06–1.52)	1.00
180 d	1.32 (1.12–1.54)	1.00	1.23 (1.05–1.45)	1.00
	Conventional Antipsychotic Use	Atypical Antipsychotic Use	Conventional Antipsychotic Use	Atypical Antipsychotic Use
Univariate analysis				
30 d	1.43 (1.15–1.78)	1.00	1.34 (1.12–1.59)	1.00
60 d	1.28 (1.05–1.55)	1.00	1.33 (1.14–1.55)	1.00
120 d	1.29 (1.08–1.55)	1.00	1.32 (1.14–1.52)	1.00
180 d	1.26 (1.06–1.51)	1.00	1.30 (1.13–1.49)	1.00
Multivariate analysis				
30 d	1.55 (1.19–2.02)	1.00	1.26 (1.04–1.53)	1.00
60 d	1.27 (1.02–1.57)	1.00	1.26 (1.06–1.49)	1.00
120 d	1.26 (1.02–1.54)	1.00	1.26 (1.08–1.47)	1.00
180 d	1.23 (1.00–1.50)	1.00	1.27 (1.09–1.48)	1.00

Neuere Metaanalyse zur Mortalität

Endgültig eingeschlossen: 12 Studien mit 11,463 Teilnehmern

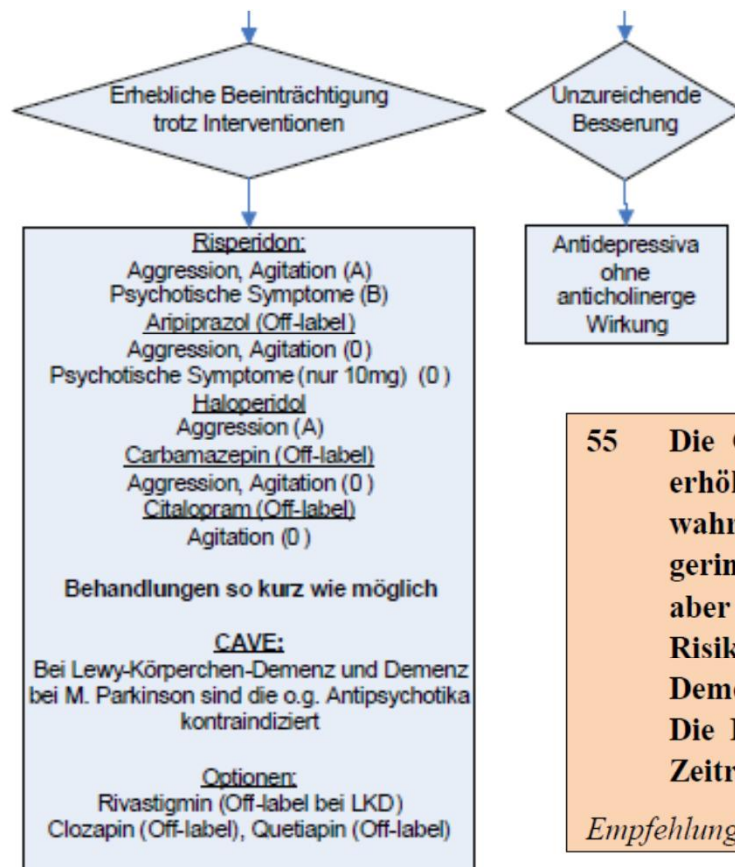
Pooled RR: **1.36** (95% CI, 0.83-2.24; I² = 94.9%) Sterblichkeit bei Patienten, die mit Antipsychotika behandelt wurden.

Pooled RR: **2.08** (95% CI 1.39 to 3.13) nach Heterogenitätsreduktion (3 Studien ausgeschlossen).

“In conclusion, **there is no evidence of absence of association between antipsychotic drugs' use with death risk of AD patients.** Careful assessments of potential benefits and risks should be made before prescribing antipsychotics for treatment of psychosis symptoms and behavioral problems of AD patients.”

Zhai Y, Yin S, Zhang D. Association between Antipsychotic Drugs and Mortality in Older Persons with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2016 Mar 31;52(2):631-9.

S3-Leitlinie Demenzen (2016)



„Disclaimer“

- 55** Die Gabe von Antipsychotika bei Patienten mit Demenz ist wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und für zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert. Es besteht wahrscheinlich ein differenzielles Risiko, wobei Haloperidol das höchste und Quetiapin das geringste Risiko hat. Das Risiko ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten, besteht aber wahrscheinlich auch in der Langzeitbehandlung. Es besteht ferner wahrscheinlich das Risiko für beschleunigte kognitive Verschlechterung durch die Gabe von Antipsychotika bei Demenz. Patienten und rechtliche Vertreter müssen über dieses Risiko aufgeklärt werden. Die Behandlung soll mit der geringstmöglichen Dosis und über einen möglichst kurzen Zeitraum erfolgen. Der Behandlungsverlauf muss engmaschig kontrolliert werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia und III

Zusammenfassung

- Die Antipsychotika Olanzapin und Aripiprazol sind statistisch signifikant, aber klinisch nicht bedeutsam global wirksam auf neuropsychiatrische Symptome bei Alzheimer-Demenz
- **Risperidon (0,5-2mg)** ist weiterhin die für die Behandlung von psychotischen Symptomen, Agitation & Aggression sowie psychotischen Symptomen **am besten belegt und zugelassen bei AD**
- **Clozapin (6,25–50 mg)** soll psychotischen Symptomen beim idiopathischen Parkinson eingesetzt werden. Für die Quetiapin besteht keine ausreichende Evidenz. Olanzapin soll NICHT eingesetzt werden.
- Antipsychotika mehr Nebenwirkungen als Placebo und führen häufiger zu Studienabbrüchen sowie einer **1,4-2x erhöhten Mortalität & Morbidität** (z.B. Stroke).

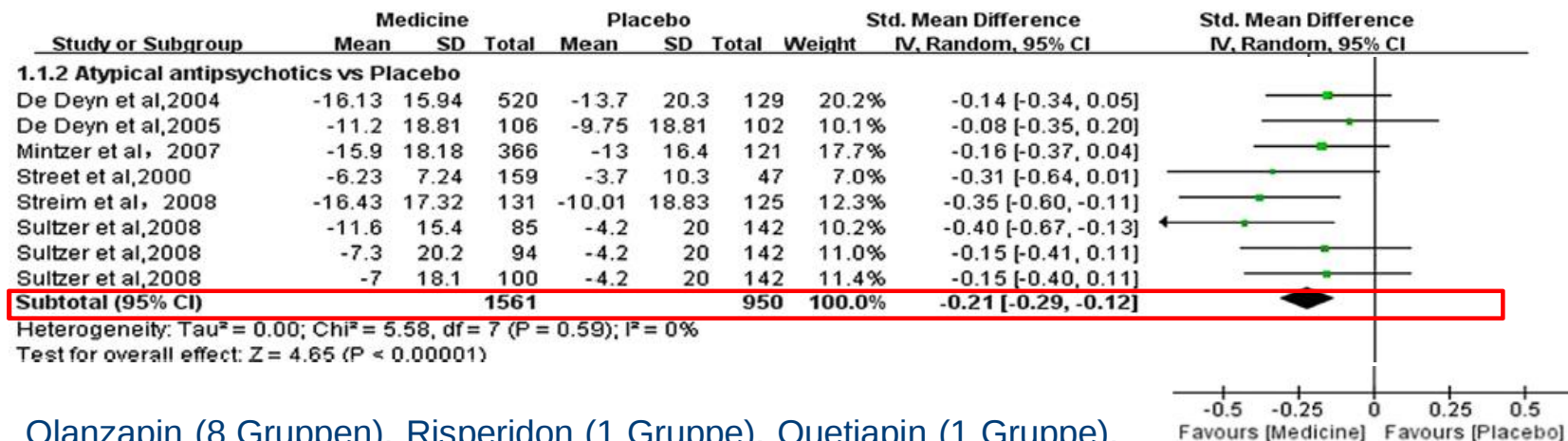
Fazit – basic take home message

- Antipsychotika bei alten Menschen (mit Demenz) nur einsetzen, wenn es unbedingt notwendig ist und dann möglichst niedrig und langsam dosiert und kurz (**start slow, go low, keep short**)
- Indiziert nur bei Agitation & Aggression sowie psychotischen Symptomen
- Risperidon (0,5-2mg) ist am besten belegt und zugelassen bei AD
- Alternativ Aripiprazol (10mg; off label)
- Clozapin (6,25–50 mg) bei psychotischen Symptomen bei Parkinson

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Second Generation Antipsychotics (SGAs): global bei neuropsychiatrischen Symptomen bei AD?

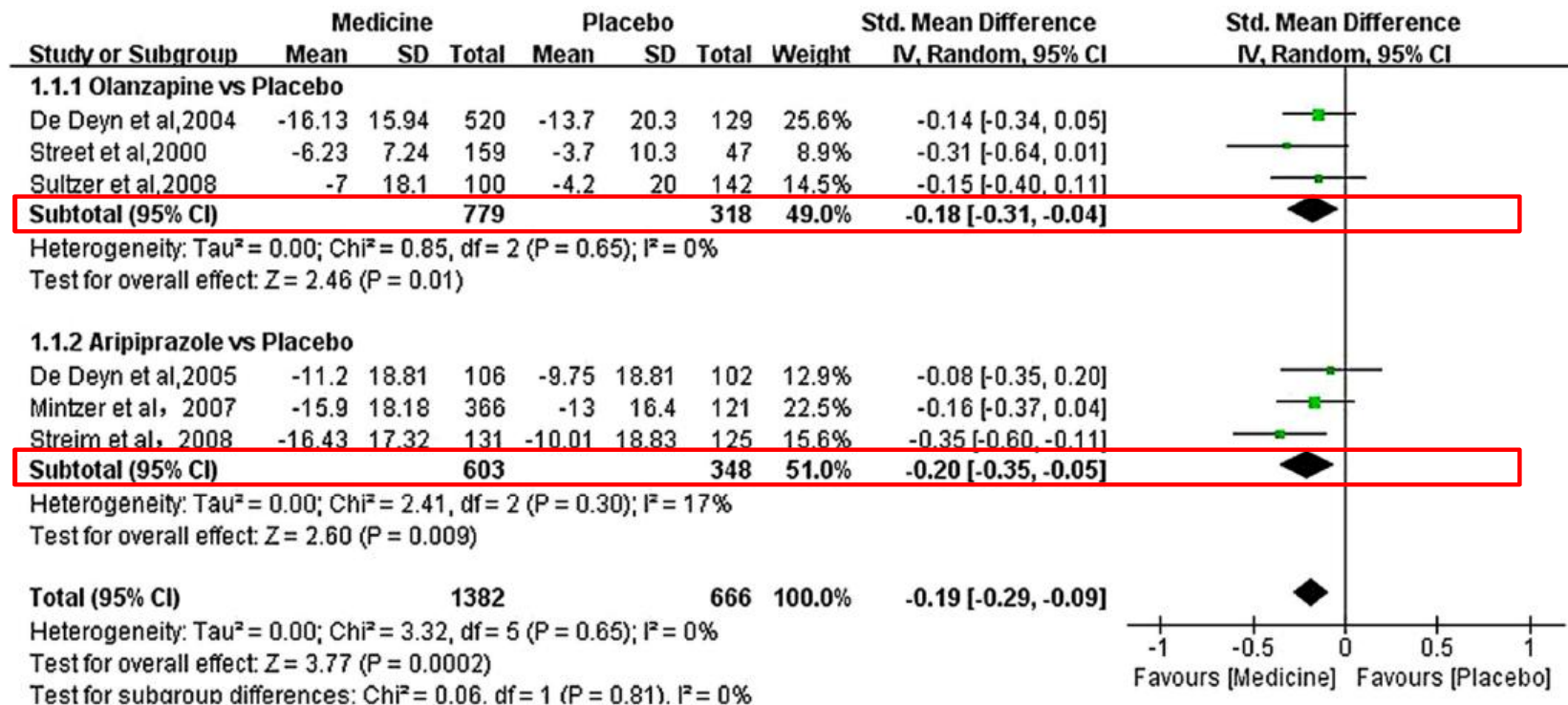


Olanzapin (8 Gruppen), Risperidon (1 Gruppe), Quetiapin (1 Gruppe), Aripiprazol (5 Gruppen); Ziprasidon u. Clozapin nicht gefunden; follow-up 6 Wo.

Wang et al. JNNP 2014

Nicht S3-Leitlinien konform!

Olanzapin und Aripiprazol globale NPI Reduktion ...aber klinisch nicht bedeutsam (EF um 0,2)



Wang et al. JNNP 2014

Nicht S3-Leitlinien konform!