

RISIKEN UNTER ANTIPSYCHOTIKA BEI ÄLTEREN PATIENTEN



Arzneimitteltherapiesicherheit

Das Delir, das Schätzungen zufolge bei zwölf bis 50 Prozent der älteren Patienten im Krankenhaus auftritt, zählt zu den schwerwiegenden Gefahren unter Antipsychotika. Zu den Risikofaktoren gehören neben Elektrolytstörungen und Infekten auch Dehydratation und insbesondere die Demenz. Zusätzlich wird in der NICE-Leitlinie die Polypharmazie mit einer 30-fachen Erhöhung des Delirrisikos in Verbindung gebracht. Es wird vermutet, dass in bis zu 39 Prozent der Fälle Arzneimittel eine wesentliche Rolle bei der Delirentstehung spielen.

Anticholinerge Wirkung

Die wichtigste Eigenschaft, an der das delirogene Potenzial eines Arzneistoffs festgemacht werden kann, ist dessen anticholinerge Wirkung. Insbesondere wenn mehrere anticholinerg wirksame Arzneistoffe kombiniert oder bei Risikopatienten eingesetzt werden, kann dies Gefahren für den Patienten bergen.

Für mehrere hundert verschiedene Arzneistoffe sind anticholinerge Effekte beschrieben. In Deutschland nehmen Schätzungen zufolge fast 40 Prozent der zu Hause lebenden geriatrischen Patienten anticholinerg wirksame Arzneimittel ein. In einigen Indikationen wird das Therapieziel über die anticholinerge Wirkung selbst erreicht. So finden sich Anticholinergika zum Beispiel unter urologischen und gastrointestinalen Spasmolytika oder Parkinsonmedikamenten. Bei einer Vielzahl von Arzneistoffen gehören anticholinerge Effekte allerdings zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die nicht auf den ersten Blick zu erwarten sind.

Neben der Fachinformation sowie der Priscus- und der Beers-Liste liefern online frei zugängliche Datenbanken [1] Informationen über das anticholinerge Risiko von Arzneistoffen.

Anticholinerge Effekte lassen sich in periphere (wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Harnretention, Obstipation, Tachykardie) und zentrale Symptome (zum Beispiel demenzielle Symptome, Verwirrtheit und Unruhe) einteilen. Für das Risiko potenziell lebensbedrohlicher Zustände wie dem Delir sind dabei die zentralen anticholinergen Effekte entscheidend. Die delirogene Wirkung eines Arzneistoffs hängt also auch von seiner ZNS-Gängigkeit ab. Dementsprechend spielen neuroaktive Arzneistoffe wie Antipsychotika bei der Entstehung eines Delirs eine große Rolle (siehe Tabelle). Sie sind im geriatrischen Bereich weit verbreitet und werden in Altenheimen bei zirka 30 Prozent der Bewohner eingesetzt. Hinsichtlich ihres Ausmaßes der Muskarinrezeptor-Blockade unterscheiden sich Antipsy-

chotika klassenunabhängig teils erheblich. Während Haloperidol oder Olanzapin stark ausgeprägte anticholinerge Effekte zeigen, wirken Risperidon oder Melperon nur wenig anticholinerg.

Zu den bekannten Nebenwirkungen, vor allem klassischer Antipsychotika, gehören extrapyramidal-motorische Störungen, die wiederum häufig mit zentral wirksamen Anticholinergika wie Biperiden behandelt werden. Vor allem bei älteren Patienten sollte diese Therapie nur mit Vorsicht und nach Prüfung der Komedikation, insbesondere hinsichtlich additiver anticholinergischer Effekte, erfolgen. Ein Substanzwechsel oder eine Dosisreduktion des Neuroleptikums kann zu bevorzugt sein. Die prophylaktische Gabe von Anticholinergika zu Antipsychotika wird generell nicht empfohlen.

Risikogruppe Demenzpatienten

Kognitionsdefizite wie Einschränkungen des Gedächtnisses und der Urteilsfähigkeit gehören zu den

häufigsten Problemen im Alter und beruhen meist auf einer reduzierten Aktivität des cholinergen Systems. Dabei bleibt oft unbeachtet, dass kognitive Einschränkungen nicht immer, wie im Fall der Alzheimer-Demenz, Folge organischer Störungen sein müssen, sondern auch durch anticholinerge Medikamente verursacht werden können („drug-induced dementia“).

Da die Demenz nach wie vor nicht kausal behandelbar ist, bleibt für die Alzheimer-Demenz nur der Versuch einer symptomatischen Therapie mit Cholinesterasehemmern wie **Donepezil** oder **Galantamin**. Durch den verminderten Abbau von Acetylcholin und die dadurch gesteigerte Aktivität des cholinergen Systems soll eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten erzielt werden. Der Wirkmechanismus erklärt, warum es zu einer **gegenseitigen Aufhebung der Effekte** kommt, wenn diese Arzneistoffe mit **zentral wirksamen Anticholinergika wie Antipsychotika** kombiniert werden. Problematisch ist zudem, wenn UAWs von Cholinesterasehemmern wie Juckreiz oder Miktionsstörungen zu einer Verordnung von Anticholinergika führen, die die Kognition weiter reduzieren können. Eine Fehldeutung

der auftretenden Symptome als Progression der Demenz kann wiederum eine Dosiserhöhung der Antidementiva bewirken: Eine Verschreibungskaskade entsteht. Zentral anticholinerg wirksame Substanzen sind bei Alzheimer-Demenz zu vermeiden, da diese Patienten aufgrund der verminderten cholinergen Aktivität anfälliger für anticholinerge Effekte sind.

Eine große Beobachtungsstudie in amerikanischen Altenheimen lieferte Hinweise auf einen dosisabhängigen Anstieg des Mortalitätsrisikos unter Antipsychotika [2]. Dabei wurde für Haloperidol ein im Vergleich zu Risperidon deutlich erhöhtes Risiko beobachtet. Bei älteren Demenzpatienten warnte die FDA 2008 grundsätzlich vor dem Einsatz typischer und atypischer Antipsychotika. Hintergrund war eine Metaanalyse, die ein gesteigertes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und eine erhöhte Mortalität bei Demenzpatienten unter Neuroleptika gezeigt hatte. Antipsychotika sind daher bei Demenz-assoziierten Psychosen **nicht zugelassen** (zum Beispiel Haloperidol, Perazin, Flupentixol, Promethazin, Olanzapin, Quetiapin, Aripiprazol, Ziprasidon) oder dürfen nur nach strenger

Nutzen-Risiko-Abwägung (Melperon, Pipamperon, Risperidon) eingesetzt werden.

Fazit

Beim Einsatz von Neuroleptika müssen Komorbiditäten und Komedikation unbedingt berücksichtigt werden. Insbesondere bei Demenzpatienten sollten Sie die Indikation für Antipsychotika kritisch prüfen, da es sich hier meist um einen off-label-use handelt. Eventuell kann die Behandlung mit nichttricyklischen Antidepressiva (kein Paroxetin) eine Alternative darstellen. Ist bei geriatrischen Patienten der Einsatz eines Neuroleptikums unumgänglich, sollten Sie Wirkstoffe mit geringem anticholinergen Potenzial bevorzugen und unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlung „start low, go slow“ einsetzen, um die Risiken zu minimieren.

Katharina Kreitmeyr (KVB)

[1] IDND: Anticholinergic Cognitive Burden List; KPMC: Anticholinergic Risk Scale
 [2] hier: Haloperidol, Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon, Risperidon

Auswahl an Arzneistoffen, die vor allem aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung in der Geriatrie vermieden werden sollten (nach Priscus- und Beers-Liste)

Arzneistoff-Gruppe	Beispiele	Mögliche Alternativen/Hinweise
Antihistaminika	Hydroxyzin, Promethazin	Melperon, Pipamperon
Antidepressiva	Amitriptylin, Doxepin, Clomipramin, Trimipramin, Paroxetin*	SSRI (außer Paroxetin), SNRI, Mirtazapin
urologische Spasmolytika	Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin*	Trospiumchlorid
Darmspasmolytika/Muskelrelaxantien	Butylscopolamin, Methocarbamol, Orphenadrin	fehlende Wirksamkeitsnachweise (möglichst vermeiden)
typische Antipsychotika	Thioridazin, Perphenazin, Haloperidol, Fluphenazin*	Risperidon, Melperon, Pipamperon
atypische Antipsychotika	Clozapin, Olanzapin	Risperidon, Melperon, Pipamperon

* eventuell geringere anticholinerge Wirkung

Quelle: KVB