

Leitlinienadhärenz in der psychopharmakologischen Behandlung von dementiellen Syndromen – eine Analyse mittels GKV-Routinedaten

NeuroGeriatric 2014; 11 (2): 61–68

© Hippocampus Verlag 2014

F. Godemann, M. Schillinger, H. F. Wiegand, Ch. Sievers, N. Hackel

Zusammenfassung

Angesichts der zunehmend alternden Bevölkerung stellt die Versorgung demenzkranker Menschen eine wachsende Herausforderung dar. Ein wichtiger Aspekt ist die adäquate pharmakologische Therapie. In Krankenkassenroutinedaten lässt sich abbilden, ob diese Therapie in ihren Grundzügen leitliniengerecht erfolgt. Dazu untersuchten wir Routinedaten der stationären und ambulanten Versorgung einer großen deutschen Krankenkasse mit über acht Millionen Versicherten auf fünf an der S3-Leitlinie Demenz orientierten Indikatoren: ‚Therapie mit einem Antidementivum‘, ‚sparsame Behandlung mit Neuroleptika‘, ‚Vermeidung von Neuroleptika mit besonderen Risiken‘, ‚Verzicht auf neuroleptische Polypharmazie‘, ‚kein langfristiger Einsatz von Benzodiazepinen‘. Als Ergebnis fanden wir eine hinter der Empfehlung der Leitlinie zurückbleibende, aber im Vergleich zu anderen Studien überdurchschnittliche Behandlungsrate mit Antidementiva, eine durchschnittliche Behandlungsrate mit Neuroleptika, einen weitgehenden Verzicht auf neuroleptische Polypharmazie und einen zu hohen Prozentsatz an langfristiger Behandlung mit Benzodiazepinen.

St. Joseph Krankenhaus Berlin-Weißensee, Zentrum für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie

Schlüsselwörter: Pharmakotherapie bei Demenz, Leitlinien, Routinedaten

Einleitung

Die Lebenserwartung der Bevölkerung in Deutschland und der Anteil der alten Menschen an der Gesamtbevölkerung stiegen in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich an. Direkte Folge ist eine Zunahme der Inzidenz von dementiellen Erkrankungen. Während weniger als 1% aller 60-Jährigen eine Demenz aufweist, liegt der Anteil dementieller Störungen bei 80-Jährigen schon bei 20% [34]. Es ist eine große Herausforderung für die Gesellschaft, eine adäquate Versorgung dieser stark gewachsenen Gruppe demenzkranker Menschen zu gewährleisten. Ein wichtiger Aspekt ist die fachgerechte medizinische Diagnostik und Behandlung, dabei insbesondere die pharmakologische Therapie.

Die S3-Diagnose und Behandlungsleitlinie Demenz von November 2009 definiert den Konsens zur evidenzbasierten Diagnostik sowie medikamentösen und psychosozialen Therapie dementieller Erkrankungen und widmet sich intensiv diesem Thema [28]. Sie nimmt dazu Stellung, welche Medikamente bei welcher Indikation zu empfehlen und welche aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils kritisch zu sehen sind.

Dieser Artikel stellt die Ergebnisse zur psychopharmakologischen Behandlung von Menschen mit Demenzerkrankungen dar. Auf der Basis von Routinedaten der überregionalen gesetzlichen Krankenversicherung

BARMER GEK mit mehr als 8,5 Millionen Versicherten wurde untersucht, inwieweit die Empfehlungen der S3-Leitlinie in die Praxis umgesetzt werden. Dabei wurden fünf Indikatoren der Leitlinienadhärenz der psychopharmakologischen Behandlung von demenzkranken Menschen näher beleuchtet:

1. Behandlung mit Antidementiva
2. Sparsame Behandlung mit Neuroleptika
3. Vermeidung von Neuroleptika mit besonderen Risiken
4. Verzicht auf neuroleptische Polypharmazie
5. Keine langfristige Behandlung mit Benzodiazepinen

Leitliniengerechte psychopharmakologische Behandlung dementieller Syndrome

Behandlung mit Antidementiva

In Deutschland sind zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz die Gruppe der Acetylcholinesterasehemmer (ACE) mit den Wirkstoffen Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sowie zur Therapie der mittelschweren und schweren Demenz der Wirkstoff Memantin zugelassen. In der Literatur wird von einer geringen bis moderaten Wirksamkeit der Antidementiva ausgegangen. Eine prospektive Beobachtungsstudie von 2009 hatte bei antidementiv behandelten Patienten – im Vergleich zu einer Kontrollgruppe,

Adherence to guidelines in the treatment of dementia – an analysis of health insurance routine data

F. Godemann, M. Schillinger, H. F. Wiegand, Ch. Sievers, N. Hackel

Abstract

The care of people with dementia poses a growing challenge due to the ageing society. One important aspect of this care is an adequate pharmacological therapy. Health insurance routine data can indicate, if this therapy follows clinical guidelines. Therefore we analysed routine data of ambulant and inpatient treatment from a large statutory health insurance with over eight million clients. We considered five indicators, following the German 'S3 guideline dementia': 'treatment with an anti-dementia agent', 'restricted use of neuroleptics', 'avoiding neuroleptics with special risks', 'no neuroleptic polypharmacy' and 'no long-term use of benzodiazepines'. We found a treatment rate with anti-dementia agents that did not match the guideline recommendations but that was above the one found in other studies. The treatment rate with neuroleptics was in the range of the one found in other studies. We found a low rate of neuroleptic polypharmacy. A too high rate of long-term benzodiazepine treatment was evident.

Key words: pharmacological therapy of dementia, guidelines, health insurance routine data

NeuroGeriatric 2014; 11 (2): 61–68

© Hippocampus Verlag 2014

die nie mit Antidementiva therapiert worden war – einen um 4 Punkte besseren MMST-Wert gezeigt [27].

Aufgrund der Wirksamkeit der Acetylcholinesterasehemmer hinsichtlich Verbesserung der Alltagsfähigkeiten, der kognitiven Funktionen und des klinischen Gesamteindrucks wird in der S3-Leitlinie eine Behandlung mittels ACI in der höchstverträglichen Dosis im leichten und mittleren Stadium empfohlen (Empfehlung 27 und 28 der Leitlinie, Empfehlungsgrad B bzw. A, Evidenzebene Ia) [28]. Die Auswahl des jeweiligen Präparates sollte laut Leitlinie anhand des Nebenwirkungsprofils getroffen werden, da keine ausreichenden Hinweise auf Überlegenheit einer einzelnen Substanz vorliegen (Empfehlung 29, Empfehlungsgrad B) [28]. Für die Verordnung von Memantin wird in der S3-Leitlinie wegen der klinischen Wirksamkeit in Bezug auf Kognition, Alltagsfunktionen und Allgemeinzustand die Empfehlung ausgesprochen, bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz die Höchstdosis von 20 mg einzusetzen (Empfehlung 34, Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ia) [28].

Sparsame Behandlung mit Neuroleptika

Bei dementiellen Syndromen werden Neuroleptika zur Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten und psychischen Symptomen (BPSD=Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) verwendet. Unter dem Begriff BPSD werden mehrere Symptomenkomplexe wie beispielsweise affektive Syndrome (Angst, Depression), psychotische Symptome (Halluzinationen, Wahn) sowie Verhaltensstörungen (Apathie, Hyperaktivität, Agitation, gesteigerte Psychomotorik) zusammengefasst. Die Lebenszeitprävalenz von BPSD bei Demenzkranken wird mit 80 bis annähernd 100% beziffert [5]. Die häufigsten Symptome sind Angst, Apathie und depressive Verstär-

kung, wobei die Zahlen von Studie zu Studie variieren [7]. BPSD sind eine große Belastung für Patienten und Pflegende und häufig Grund für eine Krankenhauseinweisung oder einen Wechsel in ein Pflegeheim [25]. Die S3-Leitlinie empfiehlt, zunächst behandelbare somatische und psychosoziale Ursachen zu identifizieren und adäquat zu behandeln bzw. Abhilfe zu schaffen. Dies können somatische Beschwerden (z. B. Schmerzen, Infektionen, Harnverhalt, Dehydratation) oder äußere Stressoren (Kommunikationsverhalten, Umgebungsmilieu) sein (Therapieempfehlung 51, Evidenzstufe Good clinical practice, Expertenkonsens). Nach der Behandlung einer somatischen Ursache sollten alle verfügbaren psychosozialen Interventionsmöglichkeiten ausgeschöpft werden, bevor eine pharmakologische Therapie begonnen wird [5, 15, 17].

Bei Symptompersistenz kann zunächst – wegen der geringeren Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen – die Gabe eines Antidementivums in Erwägung gezogen werden. Aufgrund der eher schwachen Wirksamkeit von Antidementiva werden bei BPSD Neuroleptika eingesetzt, insbesondere zur Behandlung von psychotischen Symptomen und aggressivem Verhalten. Der beste Wirksamkeitsnachweis findet sich für Risperidon [1]. Risperidon zeigte sich in den meisten Studien hinsichtlich der Effektstärke Haloperidol gegenüber zumindest ebenbürtig, wies aber gleichzeitig ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf [31]. Bei fehlender Wirksamkeit kommen auch andere Neuroleptika zum Einsatz [1]. Bei diesen wird die Effektstärke jedoch als eher gering eingeschätzt. 2012 kamen Maher et al. in einem systematischen Review zu der Einschätzung, dass Aripiprazol, Olanzapin und im Gegensatz zu den vorher zitierten Studien auch Risperidon eine insgesamt geringe Effektstärke in der Behandlung von BPSD zeigen [21].

Vermeidung von Neuroleptika mit besonderen Risiken

In der S3-Leitlinie wird wegen der erhöhten Mortalität und des vermehrten Auftretens zerebrovaskulärer Ereignisse allgemein auf eine möglichst niedrig dosierte und zeitlich limitierte Antipsychotikatherapie hingewiesen (Therapieempfehlung 52: Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia und III) [28]. Von der Verordnung von Olanzapin und Haloperidol wird in der S3-Leitlinie abgeraten. Olanzapin führt bei älteren Patienten nachweislich zu einer erhöhten Mortalität, insbesondere aufgrund vermehrter Schlaganfall- und kardialer Ereignisse. Deshalb gab die FDA (Food and Drug Administration) im Jahr 2004 einen Warnhinweis heraus, dieses Präparat bei älteren Patienten nicht zu verwenden [10]. Aufgrund des anticholinergen Nebenwirkungsprofils und fraglicher Wirksamkeit wird von der Verordnung von Olanzapin abgeraten (Therapieempfehlung 57: Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia, Ib) [28].

Demgegenüber weist Haloperidol ein hohes Risiko für das Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen auf, wobei insbesondere irreversible Spätdyskinesien, häufig in Form von orofazialen Dyskinesien, eine mas-

sive Beeinträchtigung für die Patienten darstellen. Der Einsatz von Haloperidol wird in der S3-Leitlinie wegen fehlender Wirksamkeit bei Agitation nicht befürwortet. Allenfalls bei aggressivem Verhalten gebe es Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit, allerdings werden deutlich die Risiken einer Therapie mit Haloperidol, insbesondere hinsichtlich extrapyramidaler Nebenwirkungen, unterstrichen (Therapieempfehlung 56, Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia) [28].

Verzicht auf neuroleptische Polypharmazie

In der S3-Leitlinie für dementielle Syndrome wird das spezielle Thema der neuroleptischen Polypharmazie nicht thematisiert. Dabei ist davon auszugehen, dass die pharmakodynamischen Besonderheiten bei älteren Patienten die gefährlichen Folgen polypharmazeutischer Interventionen noch verstärken.

In der Behandlung schizophrener Patienten wird die neuroleptische Polypharmazie kritisch gesehen, da sich hier Nebenwirkungen addieren können, insbesondere bei Kombination typischer Neuroleptika. Im letzteren Fall kommt es zu einem vermehrten Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen, und es bestehen Hinweise darauf, dass die Mortalitätsrate ansteigt [18]. Lediglich die Kombination von Clozapin mit anderen Antipsychotika der zweiten Generation – insbesondere mit Aripiprazol [23] – zeigte eine Verbesserung behandlungsresistenter psychotischer Symptome.

Eine neuroleptische Polypharmazie bei Menschen mit Demenz ist noch kritischer zu betrachten, da hier mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate zu rechnen ist. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein großer Teil der dementiell Erkrankten mehr als fünf verschiedene Medikamente erhält [12] und sehr häufig auch zwei oder mehr Psychopharmaka verordnet werden. Polypharmazie kann in diesem Zusammenhang auch bedeuten, dass parallel mehrere Neuroleptika verwendet werden.

Zu den Implikationen der Polypharmazie bei Demenzkranken finden sich in der Literatur bisher kaum wissenschaftliche Analysen. Dabei ist davon auszugehen, dass die pharmakodynamischen Besonderheiten bei älteren Patienten die gefährlichen Folgen polypharmazeutischer Interventionen noch verstärken. In der S3-Leitlinie für dementielle Syndrome wird das spezielle Thema der neuroleptischen Polypharmazie nicht thematisiert.

Niedrige Behandlungsfrequenz mit Benzodiazepinen

Generell sollten Benzodiazepine wegen ihres Abhängigkeitspotentials nur verordnet werden, wenn es sich nicht anders vermeiden lässt, und dann auch nur über einen kurzen Zeitraum. Benzodiazepine finden vor allem bei Angst- und Unruhezuständen in der psychiatrischen Behandlung Verwendung. Darüber hinaus können sie prinzipiell bei chronischen Schlafstörungen eingesetzt werden, wobei es keine systematischen Untersuchungen zur Wirksamkeit bei Schlaf-Wach-Umkehr gibt [22]. The-

rapieempfehlungen betonen die Bedeutung schlafhygienischer Maßnahmen (u. a. kein Tagesschlaf, geringer Lärmpegel nachts), bevor eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden sollte.

In der Literatur besteht Konsens, dass die Risiken einer medikamentösen Therapie mit Benzodiazepinen den Nutzen übersteigen. Auch in der S3-Leitlinie wird der Gebrauch von Benzodiazepinen bei Menschen mit Demenz nicht empfohlen, allenfalls befristet und nur bei »speziellen Indikationen« (Therapieempfehlung 53, Empfehlungsgrad C) [28].

Die S3-Leitlinie zur Demenz gibt Hinweise, wie die psychopharmakologische Behandlung von dementiellen Störungen aussehen sollte. Die Untersuchung der Leitlinienadhärenz aus Routinedaten kann einen Ansatz darstellen, die Umsetzung dieser Empfehlungen im klinischen Alltag zu beurteilen.

Materialien und Methoden

Bei der BARMER GEK sind mehr als 8,5 Millionen Menschen aus ganz Deutschland versichert. Von diesen Versicherten liegen umfangreiche ambulante und stationäre Daten vor, die vorrangig zu Abrechnungszwecken erhoben werden. Da zu den Abrechnungsdaten auch diagnostische Einordnungen gehören, kann die Versorgung definierter Diagnosegruppen nachvollzogen werden. In Abrechnungsdaten bestehen jedoch häufig nicht stabile diagnostische Einschätzungen (z. B. Wechsel zwischen spezifischen und unspezifischen Demenzdiagnosen). Dies muss bei der Auswertung berücksichtigt werden.

In die vorliegende Studie wurden alle Patienten einbezogen, bei denen im Zeitraum 1.1.2011 – 31.12.2011 ein dementielles Syndrom diagnostiziert wurde (Codes nach ICD-10: F00.0 – F00.9, F01.1 – F01.9, F02.0 – F02.8, F03, G30.0, G30.1, G30.8, G30.9 und G31.82). Um die Diagnosesicherheit zu erhöhen, wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen die Diagnose einer Demenz mindestens in zwei Quartalen vergeben wurde. Bei einzelnen Analysen (z. B. Behandlung mit Antidementiva) war es in der Orientierung an den Leitlinien sinnvoll, die Gruppe auf die Patienten mit Alzheimer-Demenz zu begrenzen.

Zwei weitere Vorgaben waren notwendig, um die Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Demenz zu analysieren: Wenn im Indexjahr sowohl unspezifische als auch spezifische Diagnosen vergeben wurden (z. B. F03 und F00.1), wurde davon ausgegangen, dass die spezifische Diagnose vorliegt (z. B. F00.1). Wenn im Bereich der Alzheimer-Demenz verschiedene Subtypen diagnostiziert wurden (z. B. F00.0 und F00.1), erfolgte die Einstufung in die Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Demenz.

Über die diagnostische Einschätzung hinaus finden sich in den Routinedaten Informationen über die in einem bestimmten Zeitraum ausgestellten ambulanten Arzneimittelverordnungen. So können die sogenannten Tagesdosen (DDD) innerhalb eines bestimmten Zeitrau-

Indikator 1	Behandlung von Menschen mit Alzheimer-Demenz mit zugelassenen Antidementiva
Patienten mit folgendem Merkmal	Anzahl aller Patienten mit diagnostizierter Alzheimer-Demenz, denen mind. 100 Tagesdosen eines zugelassenen Antidementivums (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin oder Memantin) nach Erstverordnung verordnet wurde (Beginn im Jahr 2010)
Grundgesamtheit	Anzahl aller Patienten mit diagnostizierter Alzheimer-Demenz in einem Jahr
Indikator 2	Vermeidung der langfristigen Behandlung von Menschen mit dementiellen Störungen mit Neuroleptika
Patienten mit folgendem Merkmal	Anzahl aller Patienten mit diagnostizierter Demenz, denen mind. 50 Tagesdosen verordnet wurde
Grundgesamtheit	Anzahl aller Patienten mit diagnostizierter Demenz in einem Jahr
Indikator 3	Vermeidung der Behandlung von Menschen mit dementiellen Störungen mit problematischen Neuroleptika
Patienten mit folgendem Merkmal	Anzahl aller Patienten mit diagnostizierter Demenz, denen mind. eine Verschreibung von Haloperidol und Olanzapin in einem Jahr verordnet wurde
Grundgesamtheit	Anzahl aller Patienten mit diagnostizierter Demenz in einem Jahr
Indikator 4	Vermeidung der langfristigen Behandlung von Menschen mit dementiellen Störungen mit Benzodiazepinen
Patienten mit folgendem Merkmal	Anzahl aller Patienten mit diagnostizierter Demenz, denen innerhalb eines Jahres mindestens 50 Tagesdosen eines Benzodiazepins verordnet wurde
Grundgesamtheit	Anzahl aller Patienten mit diagnostizierter Demenz in einem Jahr
Indikator 5	Vermeidung einer polypharmazeutischen neuroleptischen Behandlung von Menschen mit dementiellen Störungen
Patienten mit folgendem Merkmal	Anzahl aller Patienten mit diagnostizierter Demenz, die innerhalb eines Jahres länger als einen Monat (um ggf. eine Umstellung von einem auf ein anderes NL auszunehmen) von ihren behandelnden Ärzten mehrere Neuroleptika gleichzeitig verschrieben bekommen haben.
Grundgesamtheit	Anzahl aller Patienten mit diagnostizierter Demenz in einem Jahr

Tab. 1: Operationalisierung der Qualitätskriterien in der Behandlung dementieller Syndrome

mes bestimmt werden. Diese Daten können genutzt werden, um die Leitlinienadhärenz bei dementiellen Syndromen einzuschätzen. Dazu müssen die fünf gewählten Indikatoren so operationalisiert werden, dass anhand der verschriebenen Tagesdosen pro Patient die Erfüllung oder Nichterfüllung des Indikators beantwortet werden kann.

Die Beschreibung der einzelnen Indikatoren orientiert sich in dieser Untersuchung an der S3-Leitlinie für Demenz.

1. Patienten mit Alzheimer-Demenz sollten in Abhängigkeit vom Schweregrad mit einem Acetylcholinesterasehemmer oder Memantin behandelt werden.
2. Bei dementiellen Syndromen sollte die Langzeitbehandlung mit Neuroleptika vermieden werden.
3. Dies gilt besonders für die problematischen Neuroleptika Haloperidol und Olanzapin.
4. Eine polypharmazeutische neuroleptische Behandlung ist als besonders kritisch anzusehen.
5. Eine langfristige Gabe von Benzodiazepinen ist bei dementiellen Syndromen in der Regel nicht indiziert.

Die Operationalisierung dieser Indikatoren erfolgt über die Analyse verordneter Rezepte. Dabei müssen Schwellenwerte definiert werden, ab denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine langfristige und kontinuierliche Behandlung stattfindet. Dies ist über die Nutzung der durchschnittlichen Tagestherapiedosis möglich (sog. Defined Daily Dose, DDD).

Bei der indikationsgemäßen Behandlung mit ACI und Memantin setzen wir eine höhere Anzahl an Tagen an als bei der Verwendung von Neuroleptika und Benzodiazepinen, da letztere gar nicht zur Anwendung kommen sollten und daher schon kürzere Vergabezeiten als nicht leitliniengerecht anzusehen sind. Bei den Neuroleptika ist außerdem zu berücksichtigen, dass sich die DDD auf die zugelassenen Indikationen (z. B. Schizophrenie) beziehen, in diesen Fällen aber deutlich höhere Dosen verordnet werden, als in der Behandlung von dementiellen Syndromen üblich ist.

Ergebnisse

Von den 8,5 Millionen Versicherten der BARMER GEK wiesen im Indexjahr 2011 127.581 die Diagnose eines dementiellen Syndroms auf (90.975 Frauen, 36.573 Männer, bei 33 Personen lagen keine Angaben zum Geschlecht vor). Von diesen hatten 41.588 Patienten die Diagnose einer Alzheimer-Demenz.

44,29 % (18.419) der Patienten mit Alzheimer-Erkrankung wurden mit einem zugelassenen Antidementivum behandelt. 12.800 Patienten erhielten einen Acetylcholinesterasehemmer, 6.680 wurden mit Memantin therapiert. Dies bedeutet, dass 1.061 Patienten mit beiden Substanzklassen mediziert wurden. Gleichzeitig wurde aber auch 1.914 Patienten ohne Alzheimer-Diagnose ein Antidementivum verordnet. Die Quote der mit Antidementiva behandelten Patienten mit Alzheimer-Demenz erhöhte sich auf 54,34 % (12.428 von 23.112), wenn diese von einem Facharzt therapiert wurden (plus 10,05 %).

Von den 8,5 Millionen Versicherten wurden insgesamt 103.722 mit einem Neuroleptikum behandelt (1,2 % aller Versicherten). Fast jeder Vierte, der ein Antipsychotikum erhielt, wies gleichzeitig die Diagnose eines dementiellen Syndroms auf (25.298 = 24,39 %). Dies bedeutet, dass fast jedem fünften Patienten mit dementiellem Syndrom ein Neuroleptikum verordnet wurde (25.298 = 19,83 %). Der Anteil der neuroleptisch behandelten Patienten mit Demenz stieg auf 28,06 % (13.415), wenn die Behandlung durch einen Facharzt durchgeführt wurde.

1.804 Patienten (1,41 % aller Patienten mit Demenz) wurden entweder mit Olanzapin oder Haloperidol behandelt. 11,65 % der Versicherten, die mit Haloperidol oder Olanzapin mediziert wurden, hatten gleichzeitig eine Demenz.

Insgesamt wurden 1.858 Demenzpatienten (1,46 %) polypharmazeutisch neuroleptisch therapiert. Von den Alzheimer-Patienten wurden 1,52 % mit mehr als einem Neuroleptikum behandelt. Stellt man eine Verbindung

von Facharztbehandlung und antipsychotischer Polypharmazie her, so erhielten 1,76 % der fachärztlich gesehenen Demenzpatienten mehr als ein Neuroleptikum.

Von den dementiell erkrankten Patienten wurden im Jahr 2011 14.451 mit Benzodiazepinen behandelt. Dies entspricht einer Quote von 11,33 %. Etwa jeder zehnte Patient, der mit Benzodiazepinen therapiert wurde, wies die Diagnose einer dementiellen Störung auf (102.422 = 11,41 %).

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden anhand von Routinedaten einer überregionalen Krankenkasse die leitlinienbasierten Kennzahlen für die pharmakologische Behandlung von Demenz analysiert.

Die Untersuchung machte deutlich, dass Menschen mit Demenz in Deutschland nur in einem sehr begrenzten Maße leitliniengerecht pharmakologisch behandelt werden. Es wäre wünschenswert, diese für die Beurteilung der psychopharmakologischen Therapie von Demenzpatienten äußerst hilfreichen Daten jährlich zur Verfügung zu haben, um die Entwicklung dieses wichtigen Aspekts der Behandlungsqualität auch im Längsschnitt beurteilen zu können. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie getrennt nach den verschiedenen Substanzgruppen diskutiert.

Behandlung mit Antidementiva

Der Prozentsatz der Patienten mit Alzheimer-Demenz, die eine Behandlung mit einem Antidementivum erhalten haben, liegt in unserer Stichprobe etwas höher als in anderen publizierten Untersuchungen. So erhielten in einer aktuellen prospektiven deutschen Studie, die das Ordnungsverhalten ambulanter Ärzte analysiert, 18,83 % der Patienten einen Acetylcholinesterasehemmer oder Memantin [16], im Vergleich dazu waren es in unserem Datensatz 24,15 %. In einer weiteren deutschen Studie, die jedoch ausschließlich an Bewohnern von Pflegeheimen und Senioreneinrichtungen erfolgte, lag der Prozentsatz bei 15,2 % [14]. Eine französische Beobachtungsstudie mit insgesamt 9.294 über 65-jährigen Teilnehmern ermittelte 215 Patienten (2,3 %) mit Demenz, von denen 14,9 % mit einem Antidementivum behandelt wurden [11].

Analysiert man in dieser Studie das Verschreibungsverhalten von Fachärzten, so konnten Helmer et al. zeigen, dass 50 % der fachärztlich gesehenen Patienten ein Antidementivum erhielten und dieser Prozentsatz bei Patienten mit Alzheimer-Demenz auf 65 % anstieg [11].

Die Verordnungsraten liegen damit in der vorliegenden Untersuchung insgesamt höher als in den Vergleichsstudien, wobei gleichzeitig der Anstieg bei fachärztlicher Behandlung geringer ausfällt. Dies könnte darin begründet sein, dass insbesondere unter den Fachärzten in Deutschland eine große Skepsis besteht, ob der zusätzliche Nutzen von Antidementiva – auch

vor dem Hintergrund der begrenzten Budgets der Arztpraxen – die umfangliche Verschreibung tatsächlich rechtfertigt [32].

Insgesamt ist die Behandlung mit einem Antidementivum umstritten. Ein großes Problem besteht z. B. darin, die Effektstärke eines Medikaments bei einer irreversibel progredienten Erkrankung valide zu beurteilen. Da eine Besserung der bestehenden Defizite nicht zu erwarten ist, nimmt man eine Wirksamkeit von Antidementiva an, wenn sich die alltagspraktischen und kognitiven Fähigkeiten unter der medikamentösen Therapie zumindest nicht verschlechtern bzw. weniger schnell abnehmen als vor Beginn der Therapie. Da eine Wirkung des Medikaments auch bei Symptomprogredienz vorliegen kann, wird in der S3-Leitlinie ein Absetzversuch nur bei einem ungünstigen Nutzen-Nebenwirkungs-Verhältnis empfohlen [28].

Ein Hauptkritikpunkt an dieser Empfehlung besteht darin, dass viele Autoren den Antidementiva nur einen geringen therapeutischen Nutzen in der klinischen Praxis bescheinigen. Die mittels kognitiver Scores (u. a. MMST, Alzheimer Demenz Assessment Score) gemessenen positiven Effekte fallen unter einer Therapie mit ACI eher gering aus [6]. Aus der Sicht mancher Experten bleibt es fraglich, ob bzw. inwieweit ein Patient im Alltag die sehr geringen Änderungen überhaupt wahrnehmen kann [15]. Für die im fortgeschrittenen Stadium häufig auftretenden Verhaltensstörungen konnte zudem für Memantin keine Wirksamkeit nachgewiesen werden [9].

Erhält ein Alzheimer-Patient ein Präparat der ACI-Gruppe, so gibt es unterschiedliche Ansichten, wie lange diese Therapie fortgeführt werden sollte. Da Studienergebnisse in der Regel nur über einen relativ kurzen Zeitraum von maximal einem halben Jahr vorliegen, gibt es kaum wissenschaftlich fundierte Aussagen. Aufgrund des Wirkmechanismus ist laut der S3-Leitlinie jedoch davon auszugehen, dass auch langfristig eine Wirksamkeit besteht und »ein Absetzen der Medikation (...) somit nicht begründet« ist [28]. Eine Studie aus dem Jahr 2012, in der über insgesamt 52 Wochen Donepezil gegeben wurde, bestätigt den positiven Effekt einer längerfristigen Gabe von Donepezil [13].

Behandlung mit Neuroleptika

Nationale und internationale Untersuchungen zur Verwendung von Neuroleptika bei dementiellen Syndromen kommen zu vergleichbaren Ergebnissen: Eine englische Studie berichtet von einem Prozentsatz von 19 % [2], in einer finnischen Studie findet sich eine Quote von 22,1 % [20] von dementiell Erkrankten, die mit Neuroleptika behandelt werden. Dies kann als Hinweis verstanden werden, dass trotz aller formulierten Leitlinienempfehlungen häufig im Alltag nicht auf die Gabe von Neuroleptika verzichtet werden kann. Einzig in einer französischen Studie wurde mit 5,7 % ein deutlich niedrigerer Wert angegeben [33]. Es ist jedoch zu vermuten, dass dies auf einen Selection Bias zurückzuführen ist, da nur

Patienten in Alzheimer-Zentren untersucht wurden, die Gruppe der Pflegeheimbewohner aber von der Untersuchung ausgeschlossen waren. Damit handelt es sich hier vermutlich vorrangig um Patienten in der Frühphase der Demenz. Die Verhaltensstörungen treten aber meist erst in den späteren Stadien der Erkrankung auf.

Mit dem Einsatz von Neuroleptika ist ein hohes Nebenwirkungsrisiko verbunden. In der Literatur ist allgemein anerkannt, dass unter neuroleptischer Medikation ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht, wobei die Gefahr bei konventionellen Antipsychotika noch ausgeprägter zu sein scheint als unter den Atypika [30]. Grundsätzlich gilt, dass bei einer einmal initiierten Therapie mit Neuroleptika die Indikation regelmäßig überprüft und Absetzversuche durchgeführt werden sollten. In mehreren Studien, in denen eine Langzeittherapie mit Neuroleptika beendet worden war, hatte sich keine Zunahme von Verhaltensstörungen gezeigt [3]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die neuroleptische Behandlung punktuell vermutlich unverzichtbar ist, gleichzeitig jedoch eine niedrige Verordnungsrate anzustreben ist.

Verwendung besonders problematischer Neuroleptika

Es gibt nur wenige Angaben dazu, wie häufig besonders problematische Neuroleptika bei dementiellen Syndromen eingesetzt werden. Eine amerikanische Studie – in der Pflegeheimbewohner allerdings ausgeschlossen waren – beschreibt eine etwas höhere Quote von 8,5 % an Patienten, die Haloperidol oder Olanzapin erhalten hatten [26]. Über einen Anteil von 19 % (10 % Haloperidol, 9 % Olanzapin) an allen verschriebenen Neuroleptika berichtet eine englische Studie, die an über 10.000 Patienten durchgeführt wurde [2]. Eine andere englische Studie an 65- bis 104-Jährigen nannte einen Anteil von 23,2 % von Olanzapin und Haloperidol an allen verwendeten Neuroleptika im ambulanten Bereich und 25,5 % in Pflegeeinrichtungen. Diese Studie war jedoch nicht auf dementielle Syndrome begrenzt [29]. Eine norwegische Erhebung gibt für Haloperidol eine Verordnungsrate von 5,9 % bei Alzheimer-Patienten an [20]. Die Quote der problematischen Neuroleptika lag in unserer Stichprobe deutlich niedriger, hier nahmen weniger als 2 % der Patienten diese Substanzen ein. Damit scheinen die Warnhinweise aus der Literatur in der Praxis angekommen zu sein.

Neuroleptische Polypharmazie

Aussagen zur Polypharmazie mit Neuroleptika sind in der Literatur rar. Verschreibungsdaten des Catalan Health Service aus dem Jahre 2007 ergaben eine neuroleptische Polypharmazie bei 0,19 % aller Versicherten [4]. Bernardo et al. konnten zwar aufzeigen, dass 25 % der Versicherten, die mehr als ein Neuroleptikum verschrieben bekommen hatten, über 60 Jahre alt waren, setzten diese Ergebnisse aber nicht in Beziehung zur

diagnostischen Einschätzung. Eine US-amerikanische Arbeit, basierend auf Routinedaten von mehr als 55.000 Versicherten, nennt ohne Diagnosebezug eine Rate von 2,8 % bei über 65-Jährigen, die mehrere Neuroleptika erhielten [24]. Die Quote lag in der Stichprobe der BARMER GEK mit weniger als 1,5 % deutlich niedriger. Dies ist sehr erfreulich, da es sich bei der Gruppe der Demenzkranken, wie oben ausgeführt, um eine Risikogruppe für die Verabreichung von Neuroleptika handelt.

Behandlung mit Benzodiazepinen

Während die Gefahr einer Medikamentenabhängigkeit bei längerfristiger Benzodiazepin-Einnahme für alle Altersgruppen gilt, ist gerade im fortgeschrittenen Lebensalter mit einer höheren Nebenwirkungsrate zu rechnen. Sehr häufig wird hier ein erhöhtes Sturzrisiko (vor allem durch langwirksame Präparate) genannt, das mit einem hohen Frakturrisiko verbunden ist. Diese Gefahr scheint insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Benzodiazepinen zu bestehen [8]. Im höheren Lebensalter ist der Metabolismus von Benzodiazepinen oft deutlich verlangsamt, was typischerweise zu einem Hang-over mit Tagesmüdigkeit führt. Selten kommt es auch zum Auftreten paradoxer Reaktionen, die typischerweise bei älteren Patienten häufiger auftreten als in der Durchschnittsbevölkerung. Auf der anderen Seite gibt es Hinweise darauf, dass bei Demenzpatienten, die mit Neuroleptika statt Benzodiazepinen behandelt werden, ein höheres Mortalitätsrisiko besteht [19]. Insgesamt ist die Häufigkeit, mit der in der vorliegenden Studie Benzodiazepine bei Menschen mit dementiellen Erkrankungen zum Einsatz kamen, mit einem Wert von mehr als 10 % als sehr kritisch anzusehen. Zwar ist im Einzelfall eine Verordnung nachvollziehbar – um z. B. sehr ängstliche Bewohner von Pflegeeinrichtungen ein bis zwei Mal in der Woche intensiver pflegen zu können –, aber diese Ausnahmen können die hohe Verordnungshäufigkeit nicht erklären, da eine solche Indikation die von uns gewählte Verordnungsschwelle von 50 DDD unterschreiten und daher im Rahmen dieser Untersuchung gar nicht erfasst werden würde.

Die ausgewerteten Routinedaten beschreiben einige Aspekte der Verordnungswirklichkeit in der Psychopharmakotherapie von Menschen mit dementiellen Störungen. Die Daten weisen darauf hin, dass bei der Optimierung der psychopharmakologischen Behandlung von Demenzkranken in Deutschland noch Spielraum besteht. Gleichzeitig sind auch erfreuliche Trends zu erkennen. So werden problematische Neuroleptika wie Olanzapin und Haloperidol nur sehr zurückhaltend eingesetzt und mehrere Neuroleptika gleichzeitig lediglich bei einer kleinen Gruppe von Demenzpatienten verordnet.

Grenzen und Stärken der Analyse

Bei der Verwendung von Routinedaten sind verschiedene Aspekte zu erwähnen, die die Belastbarkeit der Daten einschränken können. Zum einen dienen die Daten primär Abrechnungszwecken, und es ist nicht auszuschließen, dass finanzielle Anreize die Vergabe bestimmter Diagnosen fördern und es daher zu einer Fehlbewertung einzelner Diagnosen kommen kann. Auch ist die Validität dadurch eingeschränkt, dass nicht alle Arztgruppen über das diagnostische Standardwissen eines Facharztes für Psychiatrie oder Neurologie verfügen. Hier wäre es möglich, die Daten auf diejenigen Patienten zu begrenzen, deren Diagnose durch einen Facharzt oder ein Fachkrankenhaus gestellt wurde. Dies hätte allerdings zur Folge, dass Menschen mit Demenz von der Untersuchung ausgeschlossen wären, wenn sie beispielsweise ausschließlich vom Hausarzt behandelt werden. Zudem könnte auch die Anzahl der Betroffenen unterschätzt werden, wenn sich einzelne Patienten im Indexjahr nicht in ärztlicher Behandlung befanden.

Die Häufigkeitswerte der psychopharmakologischen Behandlung werden entscheidend durch die Grenzen beeinflusst, die für Dauer und Dosis der Verordnung festgelegt werden. Wenn auch sporadische Verschreibungen berücksichtigt würden, kämen höhere Behandlungszahlen zustande. Nur durch die Definition eines Mindestverordnungsumfangs erfolgt eine Fokussierung auf Patienten, die über einen längeren Zeitraum und damit nicht leitliniengerecht behandelt werden.

Diesen Schwächen in der Auswertbarkeit des Datensatzes steht vor allem die Stärke seiner Repräsentativität gegenüber: Der Datensatz umfasst mit 8,5 Millionen Patienten mehr als 10 % der deutschen Bevölkerung, und die Daten stammen aus einer Krankenkasse, die in ganz Deutschland vertreten ist. Damit bildet die Analyse gut die Verordnungs- und damit auch Behandlungswirklichkeit bei dementiellen Störungen in Deutschland ab.

Literatur

- Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006(1): CD003476.
- Barnes TR, Banerjee S, Collins N, Treloar A, McIntyre SM, Paton C. Antipsychotics in dementia: prevalence and quality of antipsychotic drug prescribing in UK mental health services. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2012; 201(3): 221-26.
- Bergh S, Engedal K. The withdrawal of antipsychotics and antidepressants from patients with dementia and BPSD living in nursing homes: an open pilot study. *International journal of geriatric psychiatry* 2008; 23(8): 877-79.
- Bernardo M, Coma A, Ibanez C, Zara C, Bari JM, Serrano-Blanco A. Antipsychotic polypharmacy in a regional health service: a population-based study. *BMC psychiatry* 2012; 12(1): 42.
- Burke AD, Tariot PN. Atypical antipsychotics in the elderly: a review of therapeutic trends and clinical outcomes. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2009; 10(15): 2407-14.
- Cooper C, Mukadam N, Katona C, et al. Systematic Review of

- the Effectiveness of Pharmacologic Interventions to Improve Quality of Life and Well-being in People With Dementia. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* Jan 12 2012.
- Fernandez Martinez M, Castro Flores J, Perez de las Heras S, Mandaluniz Lekumberri A, Gordejuela Menocal M, Zarranz Imitzaldou JJ. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in elderly patients with dementia in Mungialde County (Basque Country, Spain). *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2008; 25(2): 103-8.
 - Finkle WD, Der JS, Greenland S, et al. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011; 59(10): 1883-90.
 - Fox C, Crugel M, Maidment I, et al. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. *PLoS one* 2012; 7(5): e35185.
 - Fritze J, Aldenhoff J, Bergmann F, Maier W, Möller H-J. Antipsychotika bei Demenz. *Psychoneuro* 2005; 31: 581-583.
 - Helmer C, Peres K, Pariente A, et al. Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2008; 26(5): 407-415.
 - Hoffmann F, van den Bussche H, Wiese B, et al. Impact of geriatric comorbidity and polypharmacy on cholinesterase inhibitors prescribing in dementia. *BMC psychiatry* 2011; 11: 190.
 - Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2012; 366(10): 893-903.
 - Huber M, Kolzsch M, Rapp MA, et al. Antipsychotic drugs predominate in pharmacotherapy of nursing home residents with dementia. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45(5): 182-188.
 - IfQuWiGi (Hrsg.). Abschlussbericht A05-19A: Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz.
 - Jeschke E, Ostermann T, Vollmar HC, Tabali M, Schad F, Matthes H. Prescribing patterns in dementia: a multicentre observational study in a German network of CAM physicians. *BMC neurology* 2011; 11: 99.
 - Jessen F, Spottke A. Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz. *Der Nervenarzt*. Jul 2010;81(7):815-816, 818-822.
 - Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2006; 188: 122-7.
 - Kales HC, Valenstein M, Kim HM, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry* 2007; 164(10): 1568-76; quiz 1623.
 - Laitinen ML, Bell JS, Lavikainen P, Lonnroos E, Sulkava R, Hartikainen S. Nationwide study of antipsychotic use among community-dwelling persons with Alzheimer's disease in Finland. *International psychogeriatrics / IPA* 2011; 23(10):1623-31.
 - Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011; 306(12): 1359-69.
 - McCurry SM, Reynolds CF, Ancoli-Israel S, Teri L, Vitiello MV. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep medicine reviews* 2000;4(6):603-28.
 - Mossaheb N, Spindelegger C, Asenbaum S, Fischer P, Barnas C. Favourable results in treatment-resistant schizophrenic patients under combination of aripiprazole with clozapine. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 2010; 11(2 Pt 2): 502-505.
 - Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck

- RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid population, 1998-2003. *Clinical therapeutics* 2007; 29(1): 183-195.
25. Okura T, Langa KM. Caregiver burden and neuropsychiatric symptoms in older adults with cognitive impairment: the Aging, Demographics, and Memory Study (ADAMS). *Alzheimer disease and associated disorders* 2011; 25(2): 116-121.
26. Rhee Y, Csernansky JG, Emanuel LL, Chang CG, Shega JW. Psychotropic medication burden and factors associated with antipsychotic use: an analysis of a population-based sample of community-dwelling older persons with dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011; 59(11): 2100-107.
27. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Siddiqui S, Doody RS. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimer's research & therapy* 2009; 1(2): 7.
28. S3-Leitlinie Demenzen. <http://www.dgn.org/content/article/18/1192-leitlinien-der-dgn-s3-leitlinie-demenzen.html>
29. Shah SM, Carey IM, Harris T, Dewilde S, Cook DG. Antipsychotic prescribing to older people living in care homes and the community in England and Wales. *International journal of geriatric psychiatry* 2011; 26(4): 423-434.
30. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry* 2012; 169(9): 900-906.
31. Suh GH, Son HG, Ju YS, et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of risperidone and haloperidol in Korean dementia patients with behavioral disturbances. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2004; 12(5): 509-516.
32. Synofzik M. Wirksam, indiziert – und dennoch ohne Nutzen? Die Ziele der medikamentösen Demenz-Behandlung und das Wohlergehen des Patienten. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2006; 39(4): 301-307.
33. Tifratene K, Duff FL, Pradier C, et al. Use of drug treatments for Alzheimer's disease in France: a study on a national level based on the National Alzheimer's Data Bank (Banque Nationale Alzheimer). *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012; 21(9): 1005-1012.
34. Ziegler U, Doblhammer G. Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland – Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. *Gesundheitswesen* 2009; 71(5): 281-90.

Interessenvermerk

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Frank Godemann
St. Joseph Krankenhaus Berlin-Weißensee
Zentrum für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie
Gartenstraße 1
13088 Berlin
E-Mail: f.godemann@alexius.de

ERRATUM

A. Muth, M. Jamour: Rehabilitation geriatrischer Patienten mit Parkinson-Syndrom
NeuroGeriatric 2014; 1: 5–58

5 Anhang, S. 55**5.1 Definition des geriatrischen Patienten**

In die Definition der Vulnerabilität (Frailty) hat sich ein kleiner Fehler eingeschlichen: Das dritte Kriterium umfasst nur muskuläre Schwäche, da Schwindel definitionsgemäß schon zur geriatrischen Multimorbidität gehört.

Unter **Vulnerabilität** (Synonym: »Frailty«) ist eine verminderte Belastbarkeit des betagten Organismus gegenüber multiplen Stressoren mit erhöhtem Risiko für funktionelle Beeinträchtigungen zu verstehen. Als eigenständiges geriatrisches Syndrom liegt »Frailty« (Gebrechlichkeit) in Anlehnung an Fried et al. (2001) dann vor, wenn drei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- unbeabsichtigter Gewichtsverlust
- körperliche und/oder geistige Erschöpfung
- muskuläre Schwäche
- verringerte Gehgeschwindigkeit
- verminderte körperliche Aktivität

Eng mit dem klinischen Syndrom »Frailty« ist der Begriff der Sarkopenie verbunden. Hierunter werden der mit höherem Lebensalter verbundene Muskelabbau und die damit einhergehenden funktionellen Einschränkungen des älteren Menschen verstanden.

Quelle:

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsh C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Healthy Study Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146–M156.