

Delir im Alter

Welches Antipsychotikum für welche Situation?

Ein Delir kann sich unterschiedlich äussern und wird aufgrund der wechselnden Symptomatik nicht immer erkannt. Dies gilt insbesondere für das häufigere hypoaktive Delir. Die Ursachen sind vielfältig. Bei alten Menschen spielt bei den Auslösern oft die Demenz eine Rolle. Auch Infektionen und Medikamentennebenwirkungen sind zu nennen. Der Schwerpunkt des folgenden Beitrags liegt auf der Therapie und beleuchtet die Besonderheiten der einzelnen Antipsychotika. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Substanz sind vorherrschende Symptome und Begleiterkrankungen zu berücksichtigen.

JENS TRÖGNER

Das Delir ist eine Störung von Bewusstsein, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung. Der Beginn ist meist akut und der Verlauf typischerweise fluktuierend. Das hyperdynamische (= «laute») Delir ist gekennzeichnet durch exzitatorische psychomotorische Symptome. Schwieriger zu erkennen ist das hypodynamische (= «leise») Delir, bei dem die Psychomotorik stark gehemmt ist (Tabelle 1). Die Depression ist differenzialdiagnostisch nicht immer leicht abgrenzbar, zumal affektive Störungen auch beim Delir vorkommen. Häufig werden Mischformen beider Delirtypen beobachtet. Für die Umgebung belastend sind Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (Sundown-Syndrome). Aufgrund der wechselnden Symptomatik werden Delirien häufig (bis zu 60%) nicht er-

kannt, was insbesondere für die hypodynamische Form gilt (1, 2). Synonyme wie Durchgangssyndrom, hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS) oder Ähnliches sollten nicht verwendet werden, da sie die Bedeutung der Erkrankung tendenziell verharmlosen. Es handelt sich um eine ernste Störung mit deutlich erhöhter Mortalität. Diese ist kurzfristig massiv gesteigert (bis 20-fach) und langfristig verdoppelt (3). Das Delir ist grundsätzlich reversibel, Defektheilungen sind jedoch möglich. Jedes Delir muss aufgrund der ernstesten Konsequenzen als medizinischer Notfall angesehen werden.

Die Ursachen eines Delirs sind altersabhängig verschieden. Bei älteren Menschen muss in rund 50 Prozent der Fälle von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden (4), in etwa gleichem Ausmass ist eine Demenz eine von mehreren auslösenden Faktoren (5).

Besonders häufig wird ein Delir ausgelöst durch Infektionen mit und ohne Exsikkose.

Unerwünschte medikamentöse Wirkungen müssen immer in Betracht gezogen werden, da sie bei rund 30 Prozent der Delirien beobachtet werden. Eine besondere Rolle spielen anticholinerge Arzneimittelwirkungen, zumal in der Pathogenese ein cholinerges Ungleichgewicht angenommen wird. Eine französische Studie in verschiedenen Hausarztpraxen konnte bereits bei klinisch unauffälligen älteren Patienten (65+) subklinische Störungen von Aufmerksamkeit, Mnestic und Koordination infolge anticholinergischer Nebenwirkungen aufdecken (6). Für Deutschland wurde mit der PRISCUS-Liste eine Aufstellung potenziell inadäquater Medikamente für Ältere erarbeitet, die als Richtschnur dienen kann (7).

Behandlung

Die Behandlung eines Delirpatienten folgt vier Grundprinzipien:

- ❖ Vermeiden von Faktoren, die ein Delir auslösen oder verschlechtern können
- ❖ Identifikation und Behandlung potenzieller Ursachen
- ❖ delirreduzierende medizinische Versorgung
- ❖ Kontrolle gefährlicher Verhaltensstörungen.

Die Ursachensuche beginnt wie üblich mit Anamnese und körperlicher Untersuchung. Zu achten ist auf vorbestehende kognitive Defizite (Fremdanamnese), Einnahme von Medikamenten, Schmerzen (nonverbale Zeichen), Harnverhalt, Exsikkose, Zyanose, Blässe, Schweißbildung, neurologische Symptome (Zungenbiss, Pupillen, Babinski-Reflexe etc.) sowie vegetative Symptome als Hinweise für einen Entzug von Alkohol oder Medikamenten.

Merksätze

- ❖ Jedes Delir muss aufgrund der ernstesten Konsequenzen als medizinischer Notfall angesehen werden.
- ❖ Bei der Pharmakotherapie des Delirs sollte man ausreichend hoch beginnen und die Dosis dann so weit wie möglich nach unten titrieren.
- ❖ Alle beim Delir eingesetzten Medikamente besitzen ein nicht unerhebliches Schädigungspotenzial.

Tabelle 1:

Kardinalsymptome des Delirs

- ❖ kognitive Störung
- ❖ Orientierungsstörung
- ❖ zeitliche Fluktuation
- ❖ Entwicklung über mehrere Stunden oder Tage

Hyperaktives Delir

- ❖ Unruhezustände
- ❖ vegetative Entgleisungen
- ❖ ungeduldige, bisweilen aggressive Reaktionen

Hypoaktives Delir

- ❖ reduzierter Antrieb
- ❖ Verlangsamung bis Apathie

Tabelle 2:

Neuroleptika

Neuroleptikaklasse	Extrapyramidalmotorische Störungen
Klassische Neuroleptika (1. Generation)	
Flupentixol (Fluanxol®)	+++
Haloperidol (Haldol®)	+++
«Atypische» Neuroleptika (2. Generation)	
Aripiprazol (Abilify®)	+
Clozapin (Leponex® und Generika)	0
Olanzapin (Zyprexa®)	++
Pipamperon (Dipiperon®)	+
Quetiapin (Seroquel® und Generika)	(+)
Risperidon (Risperdal® und Generika)	++

Extrapyramidalmotorische Störungen:

0 = keine, + geringe, ++ = mittlere, +++ = starke

Eigene Darstellung vorwiegend nach (12, 13) sowie compendium.ch

Wichtig für den Delirkranken ist eine sichere und reizarme Umgebung. Sensorische Defizite (Brille, Hörgerät) müssen ausgeglichen, der Wechsel von Bezugspersonen und ungewöhnliche Körperwahrnehmungen (Blasenkatheter, Fixierung) sollten vermieden werden. Günstig wirkt sich ein regelmässiger Tagesablauf mit Aktivierung in den Tagstunden und Ruhe in den Nachtstunden aus. Im Sinne der Validation und des wertschätzenden Umgangs soll auf die Gedankenwelt der Delirkranken möglichst eingegangen werden; sinnlose Diskussionen oder gar Drohungen sind kontraproduktiv. Nicht unbedingt notwendige Medikamente sollten sicherheitshalber abgesetzt oder pausiert werden; die Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Blutzucker) können eher im oberen Normbereich gehalten werden. Bei Agitation kann eine probatorische analgetische Therapie (z.B. Paracetamol 3 g/Tag) innerhalb von ein bis zwei Wochen zur signifikanten Verminderung der Unruhe führen (8).

Mit den genannten Massnahmen lässt sich ein Teil der Delirien ausreichend kontrollieren, wobei «störendes» Verhalten so weit wie möglich toleriert werden sollte. Erst wenn eine erhebliche Eigen- oder Fremdgefährdung vorliegt oder die Symptomatik für den Patienten quälend ist, kann begleitend medikamentös eingegriffen werden. Grundsätzlich gilt es, eine initial ausreichend hohe Dosis zu wählen, um die Notfallsituation rasch in den Griff zu bekommen. Anschliessend wird die Dosis nach unten titriert mit dem Ziel, die eingesetzten Medikamente wieder abzusetzen oder sie in so niedriger Dosis wie gerade noch erforderlich fortzuführen. Alle beim Delir eingesetzten Medikamente, insbesondere Neuroleptika, besitzen ein nicht unerhebliches Schädigungspotenzial. So sind die Rate an Schlaganfällen und die Mortalität bei neuroleptischer Dauertherapie um den Faktor 2 bis 4 erhöht. Venösthromboembolische Ereignisse sind besonders bei immobilen Patienten unter antipsychotischer Therapie häufiger. Diese Beobachtung gilt sowohl für klassische als auch für atypische Neuroleptika, wobei die Daten äusserst heterogen sind und zusätzlich im Kontext mit der (Multi-) Morbidität speziell bei älteren Patienten interpretiert werden müssen (10).

Pharmakotherapie

Bei Agitation, Wahn und Halluzinationen werden Neuroleptika bevorzugt eingesetzt. Stehen Angst oder vegetative Symptome im Vordergrund, bieten sich vorübergehend Benzodiazepine (insbesondere Lorazepam [Temesta® und Generika]), Antidepressiva und Clonidin (Catapresan®) an. Cholinerge Medikamente (z.B. Antidementiva mit Hemmung der zerebralen Acetylcholinesterase) haben sich entgegen der pathophysiologischen Erwartung beim Delir als nicht effektiv erwiesen (9).

Klassische und atypische Neuroleptika

Verbreitet ist die Unterteilung in klassische und atypische Neuroleptika (Tabelle 2). Die Substanzklasse der Atypika wurde mit der Entwicklung von Clozapin (Leponex® und Generika) eröffnet, da dieses Medikament quasi keine extrapyramidal motorischen Nebenwirkungen aufweist. Das gilt aber nicht für die meisten anderen Vertreter dieser Gruppe, sodass die Sammelbezeichnung «atypisch» eigentlich nicht gerechtfertigt ist. Besser ist es, von Neuroleptika der ersten und der zweiten Generation zu sprechen. Neuroleptika der ersten Generation werden meist in hoch- und niederpotent unterschieden. Eine solche Unterteilung weist die zweite Generation (leider) nicht auf, wiewohl sie stark antipsychotische (z.B. Risperidon [Risperdal® und Generika]) und gering antipsychotische (z.B. Pipamperon [Dipiperon®]) Neuroleptika umfasst. Im Allgemeinen ist es so, dass stark antipsychotische beziehungsweise hochpotente Neuroleptika in üblichen Dosen nur gering bis gar nicht sedierend wirken, während niederpotente Neuroleptika stark sedierend und wenig antipsychotisch wirken. Diese Unterschiede sind dosisabhängig und verwischen sich in höherem Dosisbereich. Weitere substanzspezifische (Neben-)Wirkungen sind zu beachten. Einen Überblick gibt Tabelle 2.

Aufgrund der aktuellen Datenlage scheint es so zu sein, dass klassische und atypische Neuroleptika eine vergleichbare Wirkung zeigen bei tendenziell geringerer Rate an motorischen

Tabelle 3:

**Gängige Neuroleptika bei älteren Patienten:
Indikationen, Zulassungsbeschränkungen und Hinweise**

Medikament	Indikationen	Ausschlüsse/Hinweise
Aripiprazol	Schizophrenie, Manie bei Bipolar-I-Störung	Bei über 65-Jährigen nicht untersucht, nicht bei Psychosen infolge Demenz anwenden.
Clozapin	Schizophrenie oder Psychose bei Parkinson, wenn andere Antipsychotika nicht erfolgreich sind	
Haloperidol	Schizophrenie, organische Psychose, Manie, psychomotorische Erregungszustände, Tic, Erbrechen	QT-Verlängerung (selten); bei i.v.-Anwendung EKG-Monitoring
Olanzapin	Schizophrenie, Manie, Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen	Bei Demenz/Parkinson nicht zugelassen und nicht empfohlen
Pipamperon	Schlafstörungen vor allem bei geriatrischen Patienten, psychomotorische Erregungszustände	Nicht bei Parkinson zugelassen
Quetiapin	Schizophrenie, bipolare Störungen	Bei Personen 65+ nicht untersucht
Risperidon	Schizophrenie, bipolare Störung mit Manie, Kurzzeitbehandlung (6 Wochen) bei Alzheimer-Demenz mit Eigen-/Fremdgefährdung, Kurzzeitbehandlung von Aggressionen bei geistig retardierten Kindern	Nicht anwenden bei Nicht-Alzheimer-Demenz (Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse)

Eigene Darstellung anhand der Fachinformationen (Stand April 2012); es werden nicht alle Indikationen im Detail genannt.

Nebenwirkungen bei den «Atypika». Haloperidol (Haldol®) weist in niedriger Dosis (< 2 mg) ebenfalls eine gute motorische Verträglichkeit auf. Mehrere Studien konnten aber eine Übersterblichkeit unter Therapie mit Haloperidol belegen (11), sodass es sich für die Langzeitanwendung bei Älteren nicht zu eignen scheint. In der Initialphase ist es jedoch ein rasch wirkendes und durch die Tropfenform gut titrierbares Medikament. Zudem gibt es für Notfälle eine parenterale Applikation (cave!: kardiales Monitoring wegen Gefahr der QT-Verlängerung).

Viele Neuroleptika nicht für Demenz zugelassen

Neben der wissenschaftlichen Datenlage sind Indikationen und Kontraindikationen zu beachten. Leider ist es so, dass die allermeisten Neuroleptika explizit nicht für die Anwendung bei Patienten mit Demenz zugelassen sind (Übersicht in *Tabelle 3*). Die Anwendung anderer Neuroleptika ausserhalb ihrer zugelassenen Indikation stellt einen individuellen Heilversuch dar, an den hohe juristische Ansprüche gestellt werden (schwerwiegende Erkrankung, keine Alternativtherapie verfügbar, positive Studienlage, Einverständnis des Patienten etc.). Explizit nicht zugelassen bei Demenzpatienten ist beispielsweise das in Deutschland sehr häufig eingesetzte Promethazin (in der Schweiz seit 2009 nicht mehr auf dem Markt), das darüber hinaus starke anticholinerge Wirkungen aufweist (Gefahr paradoxer Wirkung, kardiale Beeinträchtigungen). Generell sollen Medikamente mit ausgeprägten anticholinergen (Neben-)Wirkungen alten Menschen nicht oder nur nach sorgfältiger Abwägung verordnet werden.

Empfehlungen für die Praxis

Folgende praktische Empfehlungen können aktuell gegeben werden:

- ❖ Bei Vorherrschen von Halluzinationen, Wahn- und Denkstörungen: kurzfristiger Einsatz von Haloperidol oder von Risperidon.
- ❖ Bei Vorherrschen von psychomotorischer Unruhe oder Schlafstörung: Pipamperon.
- ❖ Bei Parkinson-Symptomatik oder Lewy-Body-Demenz: Clozapin ist möglich, es müssen jedoch sehr engmaschige Kontrollen von Blutbild (Agranulozytose) und EKG (Myokarditis, Kardiomyopathie) durchgeführt werden, die vom verordnenden Arzt sicherzustellen sind. Die Substanz verfügt über ausgeprägte anticholinerge Nebenwirkungen und ist daher per se bei Älteren eher ungünstig. Clozapin sollte nur von mit der Substanz vertrauten Ärzten angewendet werden. Alternativ kann Quetiapin (Seroquel® und Generika) versucht werden, das nur geringe extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen hat.

Kombinationstherapien von hoch- und niederpotenten Neuroleptika unter der Vorstellung des Kupierens psychotischer Symptome tagsüber ohne Sedation und Schlafinduktion abends werden in der Praxis nicht selten angewendet. Studiendaten zu diesem Vorgehen fehlen jedoch weitgehend. Gängige Dosierungen und Hinweise für relevante Interaktionen oder Kontrollen finden sich in *Tabelle 4*.

Folgende Regeln sollten bei der Anwendung von Antipsychotika bei Älteren beachtet werden:

1. Behandlung potenzieller Ursachen
2. Vermeidung aller delirfördernden Bedingungen
3. Ausschöpfen nicht medikamentöser Massnahmen inklusive Toleranz gegen nicht gefährliche Verhaltensstörungen
4. Medikamentöse Therapie unter Abwägung der erhöhten Morbidität und Mortalität aller verfügbaren Antipsychotika

Tabelle 4:

Gängige Neuroleptika bei älteren Patienten: Dosierungen und Bemerkungen

Substanz	Startdosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)	Bemerkungen
Haloperidol	0.25–0.5	2.0	HWZ 24 Stunden (oral) 1 × täglicher Dosierung möglich Tropfen mit 2 Konzentrationen verfügbar: 2 mg/ml = 10 Tropfen entsprechen 1 mg 10 mg/ml = 10 Tropfen entsprechen 5 mg
Risperidon	0.5–1.0	2.0	HWZ 3 Stunden (aktiver Metabolit 24 h) 2 × tägliche Dosierung Kontraindikation: mit Furosemid (erhöhte Mortalität)
Pipamperon	10–20	120	HWZ 17–22 Stunden max. 360 mg/Tag bei unter 65-Jährigen Metabolisierung unabhängig von CYP Kontraindikation: Parkinson
Clozapin	12.5	75–100	HWZ 12 Stunden nur Reservemedikament bei Parkinson langsame Dosissteigerung, kein abruptes Absetzen Kontrolle von Blutbild (wöchentlich für die ersten 18 Wochen, dann monatlich) EKG muss sichergestellt sein keine Kombination mit anderen Antipsychotika Abbau über CYP1 A2, daher keine Kombination mit Koffein und Fluvoxamin
Quetiapin	12.5	100–150	HWZ 7–12 Stunden (+ 30–50% bei über 65-Jährigen) Dosierung bei über 65-Jährigen nicht untersucht bei unter 65-Jährigen max. 800 mg/Tag Abbau über CYP3A4, daher kontraindiziert u.a. mit Inhibitoren wie Makrolid-antibiotika

HWZ = Halbwertszeit, CYP = Zytochrom-P450-System des Leberstoffwechsels; eigene Darstellung nach Fachinformationen (Stand April 2012) und nach (10, 12–14).

- 5. Medikamentöse Therapie nur bei erheblicher Eigen- oder Fremdgefährdung oder bei quälender Symptomatik
- 6. Niedrigst mögliche Dosis anstreben: Dosistitration beziehungsweise Absetzversuche bei jeder Visite. ❖

Dr. med. Jens Trögner
 Klinikum St. Marien Amberg
 Geriatrie und Frührehabilitation
 D-92224 Amberg

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Inouye SK: The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97(3): 278–288.
2. Swigart SE, Kishi Y et al.: Misdiagnosed delirium in patient referrals to a university-based hospital psychiatry department. *Psychosomatics* 2008; 49(2):104–108.
3. McAvay GJ, Van Ness PH et al.: Older adults discharged from the hospital with delirium: 1-year outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(8): 1245–1250.
4. Rahkonen T, Makela H et al.: Delirium in elderly people without severe predisposing disorders: etiology and 1-year prognosis after discharge. *Int Psychogeriatr* 2000; 12(4): 473–481.
5. Rahkonen T, Luukkainen-Markkula R et al.: Delirium episode as a sign of undetected dementia among community dwelling elderly subjects: a 2 year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(4): 519–521.

6. Ancelin ML, Artero S et al.: Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332: 455–459.
7. Holt S, Schmiedl S et al.: Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31–32): 543–551.
8. Husebo BS, Ballard C et al.: Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ* 2011; 343: 4065.
9. NCGC National Clinical Guideline Center (Hrsg.): Delirium: diagnosis, prevention and management. Clinical Guideline 103. National Clinical Guideline Center – Acute and Chronic Conditions, London, 2010.
10. Wolter DK: Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenzen. Eine Übersicht. *Z Gerontopsychol psychiatr* 2009; 22(1): 17–56.
11. Huybrechts KF, Gerhard T et al.: Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: 977.
12. Müller HJ, Müller WE, Volz HO: Psychopharmakotherapie, Kohlhammer Stuttgart, 2001.
13. Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8. Auflage. Springer Verlag Heidelberg, 2011.
14. Rabins PV, Blacker D et al.: American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer’s disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry* 2007; 164(12 Suppl): 5–56.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 11/2012. Die Übernahme erfolgte mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Die Anpassungen an die Verhältnisse in der Schweiz erfolgten durch die Redaktion ARS MEDICI (es werden nur die in der Schweiz verfügbaren Medikamente genannt).