

Neue Perspektiven in der Behandlung von Agitiertheit bei Alzheimer Demenz

Erstmals ist in der Schweiz ein Medikament spezifisch für die Agitiertheit bei Alzheimer Demenz (AAD) indiziert: Brexpiprazol (REXULTI®) hat am 30. August 2024 die Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit AAD, die auf nicht-pharmakologische Interventionen nicht ansprechen, erhalten (1). Am PSY-Kongress der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) vom 12.–13. September in Bern wurde diese neue Perspektive in einem Symposium vorgestellt.

Bei Alzheimer-Demenz handelt es sich um eine weit verbreitete Krankheit, welche 60–80% der Demenzfälle ausmacht (2). Neben dem kognitiven Abbau treten bei der Alzheimer-Demenz häufig auch neuropsychiatrische Symptome (NPS) wie Depressionen, Angstzustände, Reizbarkeit und Agitiertheit auf (3, 4). Dabei ist die Agitiertheit einer der komplexesten, belastendsten und auch kostspieligsten Aspekte der Alzheimer-Demenz (4, 5). Gemäss Daten aus den USA tritt das Symptom bei etwa der Hälfte der Alzheimer-Demenz-Patient:innen auf (6). Beim Lundbeck Lunch-Symposium diskutierten die Expert:innen PD Dr. med. Dr. phil. Ulrich Hemmeter (Psychiatrische Dienste Graubünden und Psychiatrisches Zentrum Appenzell) und PD Dr. med. Sarah Trost (Universitäre Altersmedizin Felix Platter, Basel) über die Relevanz der Agitiertheit in der Praxis, die aktuellen Leitlinien und Brexpiprazol als neu zugelassene Behandlungsoption bei AAD.

Agitiertheit ist mehr als nur Aggression

Die ersten Symptome einer Alzheimer-Demenz manifestieren sich oft als Verhaltensauffälligkeiten, so Dr. Hemmeter zu Beginn seines Vortrags. Auch Agitiertheit gehört zu den *behavioral and psychological symptoms of dementia* (BPSD). In den ICD 11 ist das Krankheitsbild als klinisch signifikante psychomotorische Aktivität, begleitet von erhöhter Anspannung und/oder ein feindseliges oder gewalttätiges Verhalten beschrieben (7). Generell tritt die Agitiertheit bei allen Schweregraden der Demenz auf und belastet neben den Patient:innen auch Pflegepersonal und Angehörige (6, 8). Zur systematischen Beurteilung der Agitiertheit wird der Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) verwendet (9). Viele der 29

CMAI-Verhaltensweisen lassen sich in vier robuste Faktoren wie verbal agitiertes Verhalten, physisch nicht-aggressives Verhalten und aggressives Verhalten, sowie Versteck- und Hortverhalten zusammenfassen, und bieten somit einen Rahmen für das Verständnis von Agitiertheit und unangemessenen Verhaltensweisen bei Demenzkranken (Tab. 1) (10).

Aktualisierte BPSD-Leitlinien

Die aktuellen Behandlungsleitlinien für BPSD der Schweizerischen Gesellschaft für Alterspsychiatrie und -psychotherapie (SGAP) umfassen sowohl nicht-pharmakologische als auch pharmakologische Ansätze (11). Wenn nicht-pharmakologische Interventionen wie zum Beispiel Musik- oder Bewegungstherapie nicht greifen, kann auch medikamentös behandelt werden (11). Obwohl bestimmte atypische Antipsychotika wie Risperidon bei Aggressivität bei Alzheimer-Demenz wirksam sind, weisen diese meist ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil auf und sind nicht für AAD zugelassen, so Dr. Hemmeter (12, 13). Durch die Zulassung von Brexpiprazol zur Behandlung von

AAD steht in der Schweiz nun erstmals eine Behandlungsoption speziell für die Agitiertheit zur Verfügung (1).

Brexpiprazol als neue Behandlungsoption bei AAD

Auch Dr. Trost sieht Brexpiprazol als wichtige Erweiterung der pharmakologischen Therapieoptionen von AAD. Der Wirkstoff ist in der Schweiz bereits zur Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patient:innen zugelassen und zeigt eine geringe Neigung zu aktivierenden und sedierenden Nebenwirkungen (1, 14). Er gilt als Modulator der Serotonin-Dopamin-Aktivität und wirkt als partieller Agonist an Serotonin 5-HT_{1A} und Dopamin-D₂-Rezeptoren, und als Antagonist an Serotonin-5-HT_{2A}- und Noradrenalin-A_{1B}/a_{2C}-Rezeptoren (15).

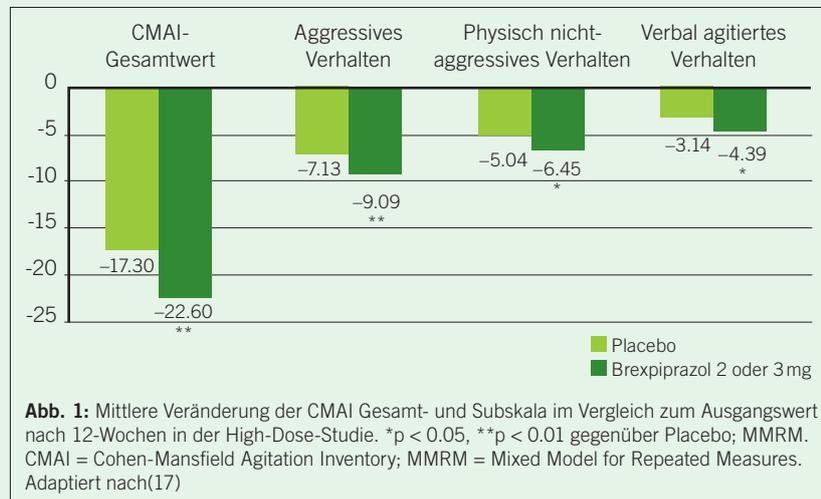
Die Zulassung von Brexpiprazol basiert auf drei globalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten 12-wöchigen Phase-3 Studien (16, 17). In einer 12-wöchigen Erweiterungsstudie wurde zudem die Sicherheit und Verträglichkeit über einen längeren Behandlungszeitraum

| Tab. 1 | | |
|---|---|--|
| Viele AAD-Verhaltensweisen lassen sich in vier robuste Faktoren zusammenfassen, die einen Rahmen für das Verständnis von Agitiertheit und unangemessenen Verhaltensweisen bei Demenzkranken bieten. Adaptiert nach (10) | | |
| Faktor | Beispiele für AAD-Verhaltensweisen | |
| Verbal agitiertes Verhalten | <ul style="list-style-type: none"> • Sich beschweren • Konstantes ungerechtfertigtes Verlangen nach Aufmerksamkeit/Hilfe • Repetitive Sätze und Fragen • Negativismus | |
| Physisch nicht-aggressives Verhalten (übermässige motorische Aktivität) | <ul style="list-style-type: none"> • Zielloses Umherwandern • Allgemeine Unruhe • Versuch, an einen anderen Ort zu gelangen (weglaufen) | |
| Aggressives Verhalten (körperlich und verbal) | <ul style="list-style-type: none"> • Schlagen (auch sich selbst) • Treten • Fluchen oder verbale Aggression • Gegenstände werfen | |
| Versteck- und Hortverhalten | <ul style="list-style-type: none"> • Dinge verstecken • Horten von Dingen | |

untersucht (18). In die Studien eingeschlossen wurden Patient:innen im Alter von 55–90 Jahren, bei denen eine mögliche Alzheimer-Erkrankung diagnostiziert wurde und die Symptome von Agitiertheit oder Aggression zeigten. Die drei Studien wurden mit Verschiedenen Dosierungen als Low-Dose (1 mg/Tag oder 2 mg/Tag Brexpiprazol), Flex-Dose (0.5–2 mg/Tag Brexpiprazol) und High-Dose (2 mg/Tag oder 3 mg/Tag Brexpiprazol) Programme durchgeführt (16, 17). Nach einer Titrationsphase von 4 Wochen wurden die Patient:innen für 8 Wochen gemäss dem entsprechendem Studiendesign behandelt. In der Low- und Flex-Dose Studie wurde gezeigt, dass erst mit 2 mg/Tag Brexpiprazol

eine gegenüber Placebo signifikante Verbesserung des CMAI-Gesamtergebnisses (primärer Endpunkt) erreicht werden konnte (16). Mit Brexpiprazol 2 mg/Tag oder 3 mg/Tag konnte eine im Vergleich zu Placebo signifikante Reduktion der Agitiertheit nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert gemäss CMAI beobachtet werden, welche bereits ab Woche 8 ersichtlich war (17). Die signifikante Reduktion im Vergleich zu Placebo zeigte sich sowohl für den CMAI-Gesamtwert (–22.6 vs. –17.3; $p < 0.01$), als auch für einzelne Faktoren der Agitiertheit wie Aggressivität (–9.09 vs. –7.13; $p < 0,01$), physisches nicht-aggressives (–6.45 vs. –5.04; $p < 0.05$) und verbal agitiertes Verhalten (–4,39

vs. –3.14; $p < 0.05$) (Abb. 1) (17). In einer Verlängerungsstudie erhielten Patient:innen während weiterer 12 Wochen 2 oder 3 mg/Tag Brexpiprazol ($n=259$) (18). Die Sicherheitsergebnisse der Studien zeigten insgesamt eine gute Verträglichkeit von Brexpiprazol (16–18). In der High-Dose Studie berichteten 40.7 % der Patient:innen unter Brexpiprazol und 31 % der Placebo-Patient:innen über ein unerwünschtes Ereignis, das während der Behandlung aufgetreten ist (TEAE). Die häufigsten TEAE in der Brexpiprazol-Gruppe waren Somnolenz (3.5 %), Nasopharyngitis (3.1 %), Schwindel (2.7 %), Asthenie (2.2 %), Diarrhöe (2.2 %) und Harnwegsinfektionen (2.2 %) (17).



Take Home Messages

Zusammenfassend bestätigen die vorgestellten Studien, dass Brexpiprazol 2–3 mg/Tag eine wirksame und gut verträgliche Behandlung von AAD darstellt. Es wurden signifikante Verbesserungen der Agitiertheitsymptome beobachtet, auch jener, die über die Aggression hinausreichen (16, 17). Dabei wies Brexpiprazol in der Behandlung bis zu 24 Wochen ein günstiges Sicherheitsprofil auf (16–18). Damit steht in der Schweiz erstmals eine spezifische pharmakologische Option für erwachsene AAD-Patient:innen, die auf nicht-pharmakologische Massnahmen nicht ansprechen, zur Verfügung (1).

Literatur

1. Aktuelle Fachinformation von REXULTI® (Brexpiprazol) auf www.swissmedinfo.ch.
2. Alzheimer-Gesellschaft, 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2022. 18(4): p. 700-789.
3. Anatchkova, M., et al., Agitation in patients with dementia: a systematic review of epidemiology and association with severity and course. *Int Psychogeriatr*, 2019. 31(9): p. 1305-1318.
4. Kales, H.C., L.N. Gitlin, and C.G. Lyketsos, Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*, 2015. 350: p. h369.
5. Antonsdottir, I.M., et al., Advancements in the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16(11): p. 1649-56.
6. Halpern, R., et al., Using electronic health records to estimate the prevalence of agitation in Alzheimer disease/dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2019. 34(3): p. 420-431.
7. World Health Organization. (2022). ICD-11: International classification of diseases (11th revision). <https://icd.who.int/>. Last access: September 2024.
8. Fillit, H., et al., Impact of agitation in long-term care residents with dementia in the United States. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021. 36(12): p. 1959-1969.
9. Cohen-Mansfield. Instruction manual for the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), 1991.
10. Rabinowitz, J., et al., Factor analysis of the

- Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005. 13(11): p. 991-8.
11. Savaskan, E., et al., [Recommendations for the diagnostic and therapy of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD)]. *Praxis (Bern 1994)*, 2024. 113(2): p. 34-43.
12. Yunusa, I., et al., Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2019. 2(3): p. e190828.
13. Aktuelle Fachinformation von Risperidon auf www.swissmedinfo.ch
14. Citrome, L., Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder: Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm. *J Clin Psychopharmacol*, 2017. 37(2): p. 138-147.
15. Maeda, K., et al., Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014. 350(3): p. 589-604.
16. Grossberg, G.T., et al., Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2020. 28(4): p. 383-400.
17. Lee, D., et al., Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia:

A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2023. 80(12): p. 1307-1316.

18. Grossberg et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation Associated With Dementia due to Alzheimer's Disease: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial and a 12-Week Extension Trial. Oral presentation at American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) Annual Meeting, May 30 – June 2, 2023; Miami Beach, Florida, USA.

Die Referenzen sind auf Anfrage bei Lundbeck erhältlich.

Die Kurzfachinformation von REXULTI® finden Sie auf Seite XX.

Lundbeck (Schweiz) AG

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. sc. nat. Stefanie Jovanovic

Redaktion: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: SGPP-Kongress 2024

Inhaltlich verantwortlich und finanziert von **Lundbeck (Schweiz) AG**

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach