

Medikamentöse Alternativen zu Antipsychotika bei Demenzkranken mit Verhaltensstörungen

Lutz M. Drach, Schwerin, und Georg Adler, Mannheim

Die Behandlung der nichtkognitiven Störungen von Demenzpatienten mit Antipsychotika ist mit erheblichen Nebenwirkungen und Risiken verbunden. Alternative Behandlungen sind verfügbar, insbesondere Cholinesterasehemmer, Memantin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer, Monoaminoxidase-Hemmer, Trazodon, Tiaprid und verschiedene Antikonvulsiva. Indikationen, Wirksamkeit und Nebenwirkungen dieser Medikamente bei der Behandlung der Verhaltensstörungen von Demenzpatienten werden dargestellt. Wie die Indikation zur medikamentösen Behandlung durch Zielsymptomatik und Überlegungen zur Verträglichkeit beeinflusst wird, wird anhand eines Fallbeispiels veranschaulicht.

Schlüsselwörter: Demenz, nichtkognitive Störungen, Cholinesterasehemmer, Memantin, SSRI, Trazodon, Antikonvulsiva, Tiaprid

Psychopharmakotherapie 2010;17:264–73.

Warum stellt sich die Frage nach Alternativen zu Antipsychotika?

Spätestens seit den drastischen Warnungen der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vor einer erhöhten Mortalität bei Demenzkranken – zunächst für den Einsatz sogenannter atypischer Antipsychotika (2005), später auch für die älteren Antipsychotika (2008) – und der Bekräftigung der Warnung im November 2008 durch die European Medicines Agency (jetzt EMA) sollte deutlich geworden sein, dass Antipsychotika für Demenzkranke eine potenzielle Gefahr darstellen. Das in zahlreichen großen epidemiologischen Studien wiederholt gefundene erhöhte Risiko ist offenbar dosisabhängig, betrifft Schlaganfälle, plötzlichen Herztod sowie andere schwerwiegenden Ereignisse wie Stürze mit Frakturen, Thrombosen oder Pneumonien. Eine umfassende Darstellung der diesbezüglichen Literatur findet sich bei Wolter (2009) [98].

Bei bestimmten Demenzen, wie der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB), ist

eine oft fatale Überempfindlichkeit gegen Neuroleptika schon lange bekannt [58] und hier sogar Teil der klinischen Diagnosekriterien geworden [60]. Auch bei den frontotemporalen Demenzen (FTD) werden Neuroleptika wahrscheinlich schlechter vertragen als bei der Demenz vom Alzheimer-Typ [72]. Dieses Risiko wäre möglicherweise in Kauf zu nehmen, wenn die Wirkung von Antipsychotika auf die psychotischen Symptome und Verhaltensstörungen von Demenzkranken überzeugend wäre. Das ist leider nicht der Fall. So hat beispielsweise CATIE-AD, der Demenz-Teil der CATIE-Studie, keine Überlegenheit der Antipsychotika in den Verum-Armen (Risperidon, Olanzapin und Quetiapin) gegenüber Placebo bei der Behandlung psychotischer Symptome bei Alzheimer-Demenz nachweisen können [82]. In randomisierten, Placebo-kontrollierten Absetzstudien wie beispielsweise dem DART-AD Trial [10] oder der Studie von Kleijer et al. (2009) [48] profitierte nur die Gruppe der Demenzkranken mit den schwersten Verhaltensstörungen vom Einsatz von Antipsychotika.

BPSD – ein problematisches nosologisches Konzept

Der Begriff „Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia“ (BPSD) wurde geschaffen, um die nichtkognitiven Probleme von Demenzkranken zu bezeichnen [32]. Dahinter verbirgt sich jedoch ein Sammelsurium psychiatrischer Symptomatik im engeren Sinne und typischer demenzbedingter Verhaltensauffälligkeiten (**Tab. 1**). Es lassen sich bei sorgfältiger Analyse vier Cluster von nichtkognitiven Symptomen feststellen [40]:

- affektive Störungen
- (paranoid-)halluzinatorische Symptome
- Agitation
- Apathie

Der Gedanke liegt nahe, dass diese sehr unterschiedlichen Symptom-Cluster

*Dr. med. Lutz M. Drach, Klinik für Alterspsychiatrie, HELIOS-Kliniken Schwerin, Carl-Friedrich-Flemming-Klinik, 19049 Schwerin,
E-Mail: lutz-michael.drach@helios-kliniken.de
Prof. Dr. med. Georg Adler, Institut für Studien zur Psychischen Gesundheit (ISPG), Friedrichsplatz 12, 68165 Mannheim,
E-Mail: adler@ispg-mannheim.de*

Tab. 1. Nichtkognitive Störungen bei Demenzen

Symptomcluster			
Affektiv	Paranoid-halluzinatorisch	Agitation	Apathie
Depression	Wahn	Räumen	Antriebslosigkeit
Angst	Halluzinationen	„Wandern“	
Reizbarkeit	Verstecken/Verlieren mit Beschuldigung der Pflegenden	Tag-Nacht-Umkehr „Sundowning“ Rufen	
Mehrdeutige psychische Symptome			
Aggressivität, sexuelle Unangepasstheit, Nahrungsverweigerung			
Körperliche Symptome			
Myoklonien, Synkopen, epileptische Anfälle, Parkinsonismus, Gangapraxie, Dysphagie			

nicht durch *eine* Ursache begründet, in ihrer Dynamik mehrdeutig und nicht durch eine einzige therapeutische Strategie (z. B. Antipsychotika) erfolgreich zu behandeln sind. Aggressivität bei Demenzkranken zum Beispiel kann sowohl durch Reizbarkeit oder Angst, also affektive, wie auch durch paranoid-halluzinatorische Störungen verursacht sein. Dagegen suggeriert der Begriff „BPSD“ eine einheitliche Symptomatik, eine einheitliche Ätiologie und eine einheitliche Behandlung. Das erscheint nicht nur den Verfassern eine gefährliche therapeutische Verengung zu sein. Als Reaktion auf „BPSD“ wurde sogar von gerontopsychiatrischen Zeitschriften die Regel „Do not use ‘BPSD’ if you want to be cited“ aufgestellt [91]. Es liegt also nahe, unabhängig von den spezifischen Risiken der Antipsychotika gerade für Demenzkranke, bei den nichtkognitiven Symptom-Clustern affektive Störungen, Agitation und Apathie andere Psychopharmaka als Antipsychotika einzusetzen.

Grundsätzlich muss betont werden, dass auch nach den aktuellsten Leitlinien (z. B. DEGAM-, DGPPN/DGN-Leitlinien [20, 21]) Milieugestaltung und nichtmedikamentöse Therapieverfahren bei Demenzkranken erfolglos geblieben sein müssen, bevor der Einsatz von Psychopharmaka zur Behandlung herausfordernden Verhaltens in Frage kommt.

Grundsätzliche Probleme bei der Bewertung von Pharmakotherapieeffekten

Die Bewertung von Therapieeffekten in Pharmakotherapiestudien zu nicht-

kognitiven Störungen bei Demenzen ist mit einigen grundsätzlichen Problemen belastet. So sind nichtkognitive Störungen von Demenzkranken durch erhebliche *Fluktuationen* im Verlauf gekennzeichnet. Die Symptome treten spontan oder durch Milieuänderung induziert auf und verschwinden ebenso wieder, teils nach kurzer Zeit. Deshalb sind Effekte, die im klinischen Alltag als Therapieerfolge gewertet werden, nicht selten dem Spontanverlauf der Erkrankung zuzuschreiben.

Um zu einer zutreffenden Bewertung des praktischen Nutzens von Therapieeffekten zu gelangen, muss berücksichtigt werden, ob die *Zahl der Probanden* groß genug und die *Studiendauer* lang genug war und ob *relevante Patientengruppen* (z. B. Heimbewohner) eingeschlossen wurden. Gerade die Behandlung von nichtkognitiven Störungen bei dementen Heimbewohnern hat große praktische Bedeutung.

Auch die *doppelte Verblindung* kann bei nebenwirkungsreichen Pharmaka wie Cholinesterasehemmern, Carbamazepin oder Neuroleptika nicht vollständig gelingen.

Viele der unten aufgezählten Studien zeigen hier Mängel.

Problematisch bei der Beurteilung der Ergebnisse von Pharmakotherapiestudien bei nichtkognitiven Störungen von Demenzkranken ist auch, dass das standardmäßig hierfür eingesetzte Rating-Instrument, das Neuropsychiatric Inventory (NPI), dem problematischen globalen Konzept „BPSD“ (s. o.) verhaftet ist. Die Angabe einer Besserung im NPI sagt deshalb zunächst nichts darüber aus, welche nichtkognitiven

Symptome sich gebessert haben und ob möglicherweise andere (und ggf. belastendere) aufgetreten sind.

Im Folgenden werden die Daten der verschiedenen medikamentösen Alternativen zur Behandlung nichtkognitiver Symptome bei Demenzen zusammengefasst und bewertet.

Cholinesterasehemmer

Bei der *Demenz mit Lewy-Körperchen* (DLB) gelten Cholinesterasehemmer als anerkannter therapeutischer Standard [15, 60], seit die signifikante Wirkung von Rivastigmin vor allem auf die nichtkognitiven Symptome der DLB in einer größeren randomisierten, kontrollierten Studie nachgewiesen wurde [59, 95]. Es ist aber derzeit kein Cholinesterasehemmer für diese Indikation zugelassen. Offene Studien sprechen auch bei Donepezil [49, 68, 89] und Galantamin [25, 26] für Wirksamkeit gegen die nichtkognitiven Symptome der DLB. In einer Metaanalyse von drei unabhängigen offenen Studien zur Behandlung der DLB mit den drei aktuell auf dem Markt befindlichen Cholinesterasehemmern Donepezil, Galantamin und Rivastigmin ergab sich keine überzeugende Evidenz dafür, dass ein Cholinesterasehemmer in dieser Indikation eine überlegene Wirksamkeit besitzt [12].

Bei der *Parkinsondemenz* (PDD) dagegen ist Rivastigmin als einziger Cholinesterasehemmer aufgrund einer großen randomisierten, kontrollierten Multi-centerstudie [28] zugelassen. Neben einer Verbesserung der Kognition fanden sich in der Verum-Gruppe signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung des NPI um mehr als 30 %, was für eine Wirkung des Cholinesterasehemmers auch auf die nichtkognitiven Symptome sprach. Auch sprechen offene Studien für die Wirksamkeit von Donepezil [89] und Galantamin [26, 51] bei den nichtkognitiven Symptomen der PDD.

In einem aktuellen systematischen Review von Rodda et al. (2009) [78] wurden 14 randomisierte kontrollierte Studien zu Cholinesterasehemmern für die Behandlung der *Demenz vom Alzheimer-Typ* (DAT) mit insgesamt 6 110

Teilnehmern ausgewertet. Fast alle waren Multicenter-Studien. Die Studiendauer schwankte zwischen 12 und 170 Wochen (Median: 24) und in den meisten Studien wurde das NPI verwendet, um das Ausmaß der Verhaltensstörungen zu messen. Die Verhaltensstörung waren aber nur bei vier Studien der primäre Outcome-Parameter, bei den übrigen zehn nur ein sekundärer. Bei drei Studien, fanden sich signifikante Verbesserungen im NPI unter Donepezil [30, 87] und Galantamin [86]. In einer Studie, bei der Donepezil nach einer offenen Behandlungsphase für alle Teilnehmer im Verlauf randomisiert und doppelblind abgesetzt wurde, fand sich eine signifikante Verschlechterung des NPI in der Plazebo-Gruppe [42]. Die übrigen zehn Studien zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Plazebo bezüglich nichtkognitiver Symptome. Allerdings waren bei allen diesen Studien die nichtkognitiven Störungen nicht der primäre Outcome-Parameter. Häufig waren Patienten mit Verhaltensstörungen ausgeschlossen worden oder die Teilnehmer hatten zu Beginn auffallend niedrige NPI-Werte. Auch waren bei mehreren dieser Studien Heimpatienten ausgeschlossen worden. Bei allen 14 Studien, egal ob mit signifikantem Unterschied oder ohne, waren bei vielen Patienten auch andere Psychopharmaka eingesetzt worden, was die Aussage einschränkt.

Bei der *frontotemporalen Demenz* (FTD) spricht nur eine offene Studie mit Rivastigmin bei 20 Patienten [66] für eine Wirksamkeit in dieser Indikation. Eine offene Studie mit Donepezil [61] sprach für eine Zunahme der Verhaltensstörungen bei diesen Patienten. Galantamin erwies sich in einer randomisierten doppelblinden Studie bei FTD als unwirksam [46].

Bei der *vaskulären Demenz* (VaD) wird lediglich in einer offenen Studie mit Rivastigmin im Vergleich zu Nimodipin plus Acetylsalicylsäure [67] ein signifikanter Unterschied bei den nichtkognitiven Symptomen beschrieben. In einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Studie zur Wirkung von Galantamin bei VaD [29] fand sich kein Unterschied

im NPI zwischen Verum- und Plazebo-Gruppe. Andere Daten insbesondere aus randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien zur Wirkung von Cholinesterasehemmern auf die nichtkognitiven Störungen bei VaD waren in den zugänglichen Studien nicht zu finden.

Verträglichkeit der Cholinesterasehemmer

Wenn Cholinesterasehemmer als Alternative zu Antipsychotika zur Behandlung nichtkognitiver Störungen von Demenzkranken erwogen werden, so sollten sie einen Vorteil bei der Verträglichkeit bieten.

Wie wichtig das Problem der Verträglichkeit von Cholinesterasehemmern ist, zeigen neuere Daten zu Rivastigmin. In einer großen randomisierten, kontrollierten Studie [6] verbesserte Rivastigmin zwar in zwei Skalen die kognitive Leistungsfähigkeit von PDD-Patienten, aber bei einer *Number needed to treat* von 10 bezüglich einer Verlangsamung des kognitiven Verfalls betrug die *Number needed to harm* infolge cholinergischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen 9 und für eine Verschlechterung der motorischen Symptome 11, was auf ein schlechtes Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Wirkungen hinweist.

Cholinesterasehemmer können, neben den häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen bis hin zum peptischen Ulkus und der selteneren Auslösung von Asthmaanfällen, über ihre periphere cholinerge Wirkung bradykarde Rhythmusstörungen bewirken. Deshalb sollten die diesbezüglichen Kontraindikationen wie höhergradige AV- und SA-Blockierungen oder ein vorliegendes Sick-Sinus-Syndrom beachtet werden. In der täglichen Praxis der häufig parallelen Behandlung durch Hausarzt und Psychiater/Nervenarzt fehlen dem Verordner des Cholinesterasehemmers aber häufig wichtige Informationen über kardiale Erkrankungen. Deshalb ist mit einer erhöhten Rate von Synkopen bei Patienten unter Cholinesterasehemmern zu rechnen. In einer großen kanadischen Kohortenstudie [37] mit 19 803 zu Hause lebenden Demenzkranken

unter Cholinesterasehemmern im Vergleich zu 61 499 demenzkranken Kontrollpersonen war das Risiko, wegen einer Synkope stationär aufgenommen zu werden, unter Cholinesterasehemmern erhöht. Ebenfalls erhöht waren die Risiken einer Krankenhausaufnahme wegen Bradykardie, einer Herzschrittmacher-Implantation und einer Schenkelhalsfraktur. Auch die in ihrem Design zu Recht kritisierte AD2000-Studie [18] stützte ihr Diktum der Unwirtschaftlichkeit von Donepezil unter anderem auf eine erhöhte Rate von Krankenhausaufenthalten in der Verum-Gruppe.

Trotz dieser Risiken stellen Cholinesterasehemmer – bei sorgfältiger Beachtung der Kontraindikationen und zutreffender Diagnose der Art der Demenz – bei Demenz vom Alzheimer-Typ eine sinnvolle und bei Demenz mit Lewy-Körperchen und Parkinsondemenz häufig die einzig verträgliche Therapieoption zur Behandlung nichtkognitiver Symptome dar. Bei frontotemporaler Demenz erscheinen Cholinesterasehemmer wegen der Gefahr einer Zunahme der Verhaltensauffälligkeiten kontraindiziert. Für ihren Einsatz bei vaskulärer Demenz sprechen nur wenig Daten, was aber nicht gegen einen Behandlungsversuch bei der im Alter häufig gemischten Demenz (MixD) mit vaskulärer Komponente spricht.

Memantin

Schon in der ersten großen Memantin-Studie bei schwerer DAT von Winblad & Poritis (1999) [97] fanden sich neben Verbesserungen bei den primären Outcome-Parametern, die Kognition und die Aktivitäten des täglichen Lebens betrafen, auch Verbesserungen im Verhalten der Patienten. Aus der Auswertung der gepoolten Daten von sechs randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien über 24 und 28 Wochen mit 1 826 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer DAT schlossen die Autoren [36], dass bei den mit Memantin behandelten Patienten insbesondere Wahn, Agitation und Aggression ge-

bessert waren. In den gepoolten Daten von drei weiteren großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien über sechs Monate mit Patienten mit mittelschwerer bis schwerer DAT [96] fanden sich signifikante Verbesserungen bei psychotischen Symptomen, Agitation und Aggression unter Memantin im Vergleich zu Placebo. In einer selbstkontrollierten französischen Kohortenstudie über zwei Jahre mit 4 600 Memantin-behandelten DAT-Patienten [92] fand sich nach der Memantin-Verordnung ein geringerer Verbrauch anderer Psychopharmaka. In einem aktuellen Review unter Einschluss sowohl der publizierten Studien als auch unpublizierter Herstellerdaten kommt Grossberg [38] zu dem Schluss, dass zu Hause lebende Patienten mit mittelschwerer bis schwerer DAT unter Memantin weniger agitiert und aggressiv waren als die Patienten der Kontrollgruppen. Auch hier gilt aber wie bei den Cholinesterasehemmern, dass die nichtkognitiven Störungen in der Regel nicht die primären Outcome-Parameter der Studien waren.

Es muss hier aber erwähnt werden, dass Memantin in seltenen Fällen auch psychotische Symptome bei DAT-Patienten hervorrufen kann [63].

Bei der FTD spricht eine offene Studie [14] für eine Verbesserung der Verhaltensstörungen, wohingegen eine andere offene Studie über sechs Monate [23] keine signifikante Veränderung der Verhaltensstörungen im Verlauf zeigte. Die Verträglichkeit von Memantin war bei beiden Studien gut.

Die Daten zu Memantin bei DLB und PDD sind widersprüchlich. In Fallserien scheinen sich die psychotischen Symptome bei DLB häufig zu verschlechtern [62, 77, 81]. Dagegen gab es in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit PDD- und DLB-Patienten [1] bei der Verträglichkeit keinen Unterschied zu Placebo und signifikante Verbesserungen in der globalen Fremdeinschätzung mittels CGIC (Clinical global impression of change). In einer der beiden größeren Studien zur Wirksamkeit von Memantin bei VaD, MMM300 [70], fand sich bei der Dimension „störendes

Verhalten“ der Nurses Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER) ein Vorteil für das Verum. Bei allen Studien zu Memantin bei der VaD waren jedoch nichtkognitive Störungen nicht der primäre Outcome-Parameter.

Zusammenfassend erscheint aufgrund der aktuell verfügbaren Daten ein Behandlungsversuch mit Memantin bei Verhaltensstörungen von mittelschwer bis schwer erkrankten Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ angezeigt zu sein.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Von den Antidepressiva sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) am besten bezüglich ihrer Wirkung auf Verhaltensstörungen bei Demenzkranken untersucht.

Fluoxetin erwies sich in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie an depressiven DAT-Patienten [71] als wirksam.

Citalopram erwies sich in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie [69] bei DAT-Patienten als wirksam gegen eine Reihe von Symptomen und störende Verhaltensweisen wie emotionale Verflachung, Ängstlichkeit, Depressivität, Reizbarkeit, Verwirrtheit und Unruhe. Dieser Effekt fand sich aber nicht bei den VaD-Patienten dieser Studie. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie [45] erwies sich Citalopram bei depressiven DAT-Patienten als gleich wirksam wie Mianserin und wirksamer als Placebo. In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie [75] erwies sich Citalopram als genauso wirksam in der Akutbehandlung von psychotischen Symptomen, Aggressivität, Gereiztheit und Agitation bei *nicht depressiven* Demenzkranken wie das Antipsychotikum Perphenazin. Im Vergleich mit Risperidon erwies sich Citalopram in einer randomisierten, doppelblinden Studie [74] bei nicht depressiven Demenzpatienten als gleichwertig bei der Behandlung von psychotischen Symptomen und Agitation. In einer randomisierten, Placebo-

kontrollierten Studie bei DAT-Patienten über 36 Wochen [83] erwies sich Citalopram als wirksam gegen Gereiztheit und Apathie, nicht aber gegen Wahn oder Halluzinationen. Die Autoren hoben die fehlende Sedierung dabei besonders hervor.

Fallbeschreibungen deuten auf eine Wirksamkeit von Citalopram [90] und Sertralin [8] gegen hypersexuelles Verhalten bei Demenzpatienten hin.

Sertralin erwies sich in einer randomisierten, kontrollierten Studie [54] als wirksam bei depressiven Symptomen und Verhaltensstörungen von DAT-Patienten, aber nicht bei deren psychotischen Symptomen. Als Augmentierung zu Donepezil erwies sich Sertralin bei der Behandlung von Verhaltensstörungen nicht depressiver, zu Hause lebender DAT-Patienten Placebo überlegen [33]. In der Verum-Gruppe trat – als gemeinsame häufige unerwünschte Wirkung (UAW) von Cholinesterasehemmern und SSRI – signifikant mehr Durchfall auf. In einer kleinen Studie an im Pflegeheim lebenden DAT-Patienten mit schwer ausgeprägter Demenz und depressiven Symptomen war Sertralin dagegen nicht wirksamer als Placebo [55].

Bei der FTD wiesen eine offene Studie mit verschiedenen SSRI [85] und eine kontrollierte Studie mit Paroxetin [64] auf eine Besserung der Verhaltensstörungen unter SSRI hin.

Studien zur Wirkung von SSRI auf Verhaltensstörungen speziell bei VaD-Patienten waren nicht zu finden, ebenso wenig wie Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von SSRI oder anderen neueren Antidepressiva speziell bei *dementen* Parkinsonpatienten oder DLB.

Grundsätzlich gilt für den Einsatz aller Antidepressiva bei Verhaltensstörungen von Demenzkranken, dass wie bei der Behandlung von Depressionen bis zum Wirkungseintritt ein Zeitraum von mindestens zwei Wochen abgewartet werden muss und dadurch bei schrittweiser Dosissteigerung viele Wochen bis zu einem befriedigenden Behandlungsergebnis vergehen können.

Verträglichkeit von SSRI bei Demenzpatienten

Eine Langzeitstudie über neun Monate spricht dafür, dass die SSRI Citalopram und Sertralin (im Gegensatz zu Antipsychotika) nicht zum kognitiven Abbau von Demenzkranken beitragen [16]. Aus Fallberichten, z. B. [24], ist bekannt, dass SSRI in seltenen Fällen Parkinsonismus hervorrufen können, wobei diese UAW überwiegend für Sertralin berichtet wird, das in Tierversuchen eine Wirkung auf den intrazerebralen Dopaminstoffwechsel hat.

In einem systematischen Review kommen Jacob & Spinler (2006) [44] zu dem Schluss, dass aus zahlreichen Fallserien, Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien und prospektiven Studien wohl bekannt ist, dass alle SSRI ein Syndrom der inadäquaten Adiuoretin-(ADH-)Sekretion (SIADH) mit mehr oder weniger schwer ausgeprägter Hyponatriämie bewirken können. Die Inzidenz schwankte, je nach Patientenkollektiv und SSRI, zwischen 0,5 und 32 %. Dabei waren hohes Lebensalter, weibliches Geschlecht, Komedikation mit Diuretika, geringes Körpergewicht und niedrige Serum-Natriumkonzentration zu Beginn der Behandlung Risikofaktoren. Eine Hyponatriämie ist unerkannt und unbehandelt möglicherweise letal, führt zu Stürzen und induziert insbesondere bei dementen Patienten ein Delir.

Alle SSRI können als seltene aber schwere UAW, insbesondere bei insulin- wie tablettenbehandelten Diabetikern oder bei Überdosen, den Blutzucker mit der Gefahr der Hypoglykämie stark senken [19, 73]. Der Mechanismus dieser Nebenwirkung ist unklar, Tierversuche weisen auf eine Beteiligung der Kaliumkanäle hin [47].

Viel häufiger treten bei SSRI gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen auf. Wegen Ersterer kann die Ernährung von Demenzkranken erschwert sein. Letztere werden von schwerer Demenzkranken in der Regel nicht mehr berichtet, was aber nicht bedeutet, dass sie nicht vorhanden sind.

Trotz dieser Risiken und Nebenwirkungen sind SSRI, in erster Linie

Citalopram und bei frontotemporaler Demenz auch Paroxetin zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenzkranken eine sinnvolle und häufig verträglichere Alternative zu Antipsychotika.

Monoaminoxidase-Hemmer

Der reversible Monoaminoxidase(MAO)-A-Hemmer *Moclobemid* erwies sich in einer großen randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie bei Patienten mit Demenzen und gleichzeitig bestehender Depression als wirksam gegen die depressive Symptomatik und gut verträglich [80]. Insbesondere kam es zu keiner kognitiven Verschlechterung unter Moclobemid im Vergleich zu Placebo.

Daten zu Einsatz von MAO-Hemmern bei Demenzkranken betreffen auch die FTD. Dabei sprechen Fallserien mit dem MAO-B-Hemmer *Selegilin* [64] und dem reversiblen MAO-A-Hemmer Moclobemid [2] für eine Wirkung auch auf die nichtkognitiven Störungen der FTD bei guter Verträglichkeit.

Somit ist Moclobemid eine erprobte Alternative zu SSRI zur Behandlung von Depressionen bei Demenzkranken. Moclobemid und Selegilin können – aus Mangel an besser untersuchten Alternativen – bei der FTD verordnet werden, hier insbesondere bei Apathie und Depression.

Wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms sollten die MAO-Hemmer nicht miteinander, mit SSRI oder Tramadol kombiniert werden.

Andere Antidepressiva

Trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva wirken in der Regel stark *anticholinerg* und verstärken dadurch die kognitiven Probleme von Demenzkranken bis hin zur Auslösung eines Delirs. Selbst bei dem am wenigsten anticholinergen *Nortriptylin* wird kognitive Verschlechterung bei DAT-Patienten beschrieben [11].

Die beste Evidenz für eine Wirkung auf die nichtkognitiven Symptome bei der FTD besteht mit einer randomisierten,

kontrollierten Studie [50] für das sedierende serotonerge Antidepressivum *Trazodon*. Bei agitierten DAT-Patienten waren jedoch in einer randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie Trazodon, Haloperidol, nichtmedikamentöse Interventionen und Placebo gleichwertig. Auffällig war eine insgesamt hohe Rate von (spontaner) Besserung über 16 Wochen von 34 % in allen Gruppen [88]. Trotz eines negativen Cochrane-Reviews [56] wird Trazodon in Großbritannien zur Sedierung bei Demenzkranken aufgrund einer Empfehlung der UK and Ireland Group for Optimization of Management in Dementia [43] und in den USA als Schlafmittel bei Demenzkranken aufgrund einer Leitlinie von 2005 [3] häufig eingesetzt. Für den Einsatz von Trazodon sprachen zuletzt die Ergebnisse einer naturalistischen, prospektiven Beobachtungsstudie über sechs Monate [53] mit einer signifikanten Abnahme der Reizbarkeit in der mit Trazodon behandelten Gruppe. Als seltene, aber ernste UAW von Trazodon wurde mehrfach Priapismus beschrieben. Nicht selten kommt es zu orthostatischer Hypotonie insbesondere bei Einnahme auf nüchternen Magen.

Der häufige Einsatz des sedierenden Antidepressivums *Mirtazapin* als Antidepressivum, Sedativum und Hypnotikum bei Demenzkranken stützt sich in der Literatur nur auf eine einzige Fallserie [76]. Mirtazapin kann zur Behandlung von Depression, Agitation und Schlafstörungen bei Demenzkranken verordnet werden. Es hat eine appetitsteigernde Wirkung. Drei Fälle von Delirien sind bei Mirtazapin publiziert [9], obwohl es praktisch keine anticholinerge Wirkung haben soll.

Zusammenfassend ist Trazodon bei frontotemporaler Demenz das Mittel der Wahl zur Behandlung nichtkognitiver Störungen, insbesondere wenn Sedierung erwünscht ist. Bei anderen Demenzen stellt es insbesondere zur Behandlung der Reizbarkeit, aber auch als Hypnotikum oder als Alternative zu Antipsychotika für die Sedierung eine Behandlungsoption dar. Der Appetit wird durch Trazodon nicht verschlechtert.

Antikonvulsiva

In einem kürzlich erschienen systematischen Review zum Einsatz von Antikonvulsiva bei der Behandlung von Aggressivität und Agitation bei Demenzkranken kommen Amann et al. [7] zu dem Schluss, dass die robustesten Daten derzeit für *Carbamazepin* sprechen. Allerdings begrenzen die zahlreichen Arzneimittelinteraktionen, die Enzyminduktion sowie die Nebenwirkungen wie kognitive Verschlechterung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie, Übelkeit, allergische Hautveränderungen, Hyponatriämie durch ein SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) und hämatotoxische Probleme die Einsatzmöglichkeiten von Carbamazepin.

Bei *Oxcarbazepin* fand sich in einer größeren randomisierten, kontrollierten Studie über acht Wochen [84] kein Vorteil für das Verum.

Ein kürzlich erneuerter Cochrane-Review zum Einsatz von *Valproinsäure* gegen Agitation bei Demenzkranken [52] kam auch unter Berücksichtigung neuerer kontrollierter Studien wieder wie 2004 zu dem Schluss, dass die Wirkung von Valproinsäure in dieser Indikation nicht belegt, aber die Rate von Nebenwirkungen, insbesondere Stürzen, unakzeptabel hoch ist. Es sei an dieser Stelle auch an die seltene Valproat-Enzephalopathie, die Hepatopathie, die Pankreatitis sowie an Thrombopenie und Leukopenie unter Valproinsäure erinnert.

Für die Wirksamkeit *neuerer Antikonvulsiva* wie Gabapentin [41], Lamotrigin [22], Topiramamat [31] und Levetiracetam [94] in dieser Indikation sprechen kleine Fallserien oder Fallberichte. Bei Gabapentin sprechen Fallberichte auch für eine Wirkung gegen hypersexuelles Verhalten bei Demenzkranken [4]. Obwohl in der Regel viel besser verträglich als Carbamazepin, kann Gabapentin die psychotischen Symptome bei DLB verschlechtern [79] und wird ausschließlich renal eliminiert, was eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erfordert. Lamotrigin muss wegen der Gefahr des Stevens-Johnson- und Lyell-Syndroms langsam eindosiert werden und ist deswegen für eine Akutbehand-

lung der Verhaltensstörungen von Demenzkranken nicht geeignet. Topiramamat verursacht oft Appetitlosigkeit, wodurch ein häufiges Problem bei Demenzkranken verstärkt werden kann.

Selbstverständlich sind insbesondere die neueren Antikonvulsiva wegen ihrer besseren Verträglichkeit indiziert, wenn die Verhaltensauffälligkeiten von Demenzkranken wahrscheinlich Folge von epileptischen Anfällen sind. Zur Behandlung von Agitation und Aggressivität bei Demenzkranken sind Antikonvulsiva nicht die erste Wahl. Es kommt vor allem der Einsatz von Carbamazepin in Frage.

Tiapid

Das substituierte Benzamid Tiapid ist als D₂-Rezeptorantagonist zur Behandlung von Spätdyskinesien und (nur Tiapidex®) der Chorea Huntington zugelassen. In einer randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie im Vergleich mit Melperon [39] erwies sich Tiapid als wirksam gegen Unruhe bei Demenzkranken in gerontopsychiatrischen Kliniken ohne Vorteil bei der Verträglichkeit. Die Wirksamkeit gegen Agitation und auch gegen Aggressivität bestätigte sich in einer weiteren randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie im Vergleich zu Haloperidol [5], hier mit signifikant weniger extrapyramidale UAW unter Tiapid.

Da Tiapid dem Neuroleptikum Sulpirid chemisch sehr ähnlich ist, bleibt unklar, ob die besonderen Risiken von Antipsychotika bei Demenzkranken nicht auch für Tiapid gelten. Bei Parkinsondemenz und Demenz mit Lewy-Körperchen ist Tiapid kontraindiziert.

Benzodiazepine

Die Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenzkranken mit Benzodiazepinen (mit Ausnahme von Notfall- und Kriseninterventionen!) wird in gerontopsychiatrischen Konsensuserklärungen einhellig abgelehnt, so beispielsweise für Großbritannien und Ir-

land [42]. Die empirische Erfassung des tatsächlichen Ordnungsverhaltens dort ergab allerdings, dass Benzodiazepine – wider besseres Wissen? – von Gerontopsychiatern häufig gegen Verhaltensstörungen von Dementen verordnet werden [13]. Die Gründe, die gegen eine längere Anwendung von Benzodiazepinen in dieser Indikation sprechen, sind zum einen eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Störungen [27, 99] und zum anderen ein stark erhöhtes Sturz- und Verletzungsrisiko [35]. Ob bezüglich des Sturzrisikos für Demenzkranke Unterschiede zwischen den Benzodiazepinen bestehen, ist noch nicht untersucht.

Aus theoretischen Überlegungen ist zu empfehlen, nur Substanzen mit kürzerer oder höchstens mittellanger Halbwertszeit und ohne aktive Metaboliten, zum Beispiel Lorazepam oder Oxazepam, in niedrigen Dosen einzusetzen. Clonazepam scheint bei längerer Anwendung noch am besten verträglich [17] und hat eine mögliche Indikation zur Behandlung der REM-Schlaf-Verhaltensstörung bei der DLB [57].

Piracetam

Obwohl ein Cochrane-Review zu dem Schluss kam, dass für Piracetam ein Wirksamkeitsnachweis für eine Besserung der Kognition nicht erbracht wurde [34], ist es nicht wirkungslos. Bei den häufigen UAW ist unter anderen „gesteigerte psychomotorische Aktivität“ aufgeführt. Ein Einsatz von Piracetam gegen *Apathie* bei Demenzkranken kann deshalb beim Versagen von oder bei Kontraindikationen gegen antriebssteigernde Antidepressiva (z. B. Citalopram) erwogen werden.

Bei *agitierten* Patienten ist Piracetam deshalb kontraindiziert und führt häufig zu gesteigerter Libido, weshalb es sexuell unangepasstes Verhalten hervorrufen kann.

Prazosin

Die Suche nach verträglicheren Alternativen zu Antipsychotika hat zu einer

Studie mit dem postsynaptischen Alpha-1-Rezeptorenblocker Prazosin geführt, einem seit Jahrzehnten bekannten Antihypertensivum. Dabei erwies es sich in einer kleinen randomisierten, kontrollierten Studie an DAT-Patienten im Pflegeheim [93] als wirksam gegen Aggressivität und psychomotorische Unruhe bei guter Verträglichkeit. Dieses Ergebnis erklären die Autoren damit, dass bei Demenzerkrankungen die gesteigerte Empfindlichkeit von Alpha-1-Rezeptoren für Unruhe und Aggressivität mitverantwortlich sei.

Da diese Ergebnisse noch nicht reproduziert wurden und auch mangels eigener Erfahrungen mit dieser Therapie, können die Autoren den Stellenwert dieser Alternative noch nicht beurteilen.

Behandlungsgrundsätze an einem Fallbeispiel

Zusammenfassend hängt die Wahl des Psychopharmakons ab:

- von der Art der Demenz (z. B. DAT, VaD, DLB, PDD oder FTD)
- vom Symptomcluster (affektiv, paranoid-halluzinatorisch, Agitation und Apathie), aus dem Symptome behandelt werden sollen
- vom Risiko von UAW aufgrund der übrigen Erkrankungen der meist multimorbiden Patienten (siehe auch **Tab. 2**)

Im Folgenden sollen das grundsätzliche Vorgehen und die Schwierigkeiten einer an Nebenwirkungen geleiteten Psychopharmakotherapie anhand des typischen Beispiels einer dementen 86-jährigen Heimpatientin erläutert werden. Sie zeigt psychomotorische Unruhe, „Wandern“, Tag-Nacht-Umkehr und fremd-aggressives Verhalten, das beim Versuch auftritt, sie in ihrem Aktionsradius zu begrenzen. Das zu behandelnde Verhaltensproblem ist in diesem Fall dem Symptomcluster „Agitation“ zuzuordnen.

Die Diagnose lautet „schwere gemischte senile Demenz (vom Alzheimer-Typ und vaskulär)“. Die Patientin hatte einen kleinen Mediapartialinfarkt erlitten und leidet an einer ausgeprägten zerebralen Mikroangiopathie.

Tab. 2. Alternativen zu Antipsychotika abhängig von Zielsymptomatik und Art der Demenz

	Affektiv	Paranoid-halluzinatorisch	Agitation	Apathie
Alzheimer-Typ (DAT)	Citalopram Moclobemid Trazodon Mirtazapin Carbamazepin (Valproinsäure)	Cholinesterasehemmer	Memantin Citalopram Trazodon Mirtazapin Tiaprid Carbamazepin (Valproinsäure) Prazosin?	Cholinesterasehemmer Citalopram Moclobemid Piracetam
Vaskulär (VaD)	s. o.	Cholinesterasehemmer?	s.o.	Citalopram Moclobemid Piracetam
Lewy-Körperchen (DLB)	Citalopram Moclobemid Trazodon Mirtazapin	Cholinesterasehemmer	Citalopram Trazodon Mirtazapin	Cholinesterasehemmer Citalopram Moclobemid
Parkinsondemenz (PDD)	Citalopram Moclobemid Trazodon Mirtazapin	Rivastigmin		Rivastigmin Citalopram Moclobemid
Frontotemporal (FTD)	Trazodon Paroxetin		Trazodon Memantin Selegilin Moclobemid Carbamazepin Tiaprid (Valproinsäure)	Selegilin Moclobemid Piracetam
Bei hypersexuellem Verhalten können erprobt werden: Citalopram, Sertralin, Gabapentin				
Bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung (meist bei PDD und DLB): Clonazepam				

Nichtmedikamentöse Behandlungsversuche, insbesondere durch Milieugestaltung, Beschäftigung und Aromatherapie, waren wirkungslos geblieben.

An den Einsatz von Antipsychotika oder Benzodiazepinen in dieser Situation knüpft sich bei den Pflegenden häufig die Erwartung einer schnellen Besserung der psychomotorischen Unruhe. Häufiger besteht keine Geduld, auf die nur langsam einsetzende Wirkung beispielsweise von SSRI wie Citalopram insbesondere im Hinblick auf eine Verbesserung der Nachtruhe zu warten. Der Einsatz von Antipsychotika, zum Beispiel Risperidon, ist aber wegen des hohen Risikos zerebrovaskulärer Ereignisse bei der Patientin kontraindiziert. Bestimmte Benzodiazepine (Lorazepam, Oxazepam) könnten hier niedrig dosiert zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt anderer Psychopharmaka gegeben werden, allerdings ist das schon primär erhöhte Sturzrisiko der Patientin zu erwägen.

Von den Antidementiva kann aufgrund der Literatur bei Memantin eine günstige Wirkung auf die Zielsymptome bei geringen UAW erwartet werden, jedoch dauert das Eindosieren vier Wochen.

Da die Patientin stark untergewichtig ist, schlecht isst, wegen einer Herzinsuffizienz mit Diuretika behandelt wird und dadurch eine leichte Hyponatriämie aufweist, sind SSRI relativ kontraindiziert.

Von den Antidepressiva bleiben wegen ihrer sedierenden Wirkung und der Appetitsteigerung beziehungsweise fehlender Verschlechterung des Appetits insbesondere Mirtazapin und Trazodon als Alternative zu Antipsychotika.

Bei Versagen oder Unverträglichkeit dieser Behandlungsoptionen ist der Einsatz von Carbamazepin bei dieser Patientin wegen der Hyponatriämie nicht ratsam. Valproinsäure wird sehr häufig schlecht vertragen und sollte in diesem Fall erst die letzte, verzweifelte Behandlungsoption nach einem erfolglosen Versuch mit Antipsychotika sein.

Trotz der ungeklärten Frage, ob Tiaprid bezüglich der spezifischen UAW bei Demenzkranken als Antipsychotikum einzustufen wäre, besteht die Möglichkeit eines Behandlungsversuchs der psychomotorischen Unruhe mit Tiaprid, bevor Antipsychotika zum Einsatz kommen. Dabei lässt sich der Behandlungserfolg in dieser Indikation, im Gegensatz zum Einsatz gegen choreatische Bewegungsstörungen, häufig schnell beurteilen.

Das Fallbeispiel illustriert, dass im Einzelfall aufgrund der Begleiterkrankungen häufiger nur wenige pharmakologische Alternativen zur Behandlung der Zielsymptomatik bleiben – in diesem Fall nämlich nur Mirtazapin und Trazodon, kurzfristig zur Überbrückung Benzodiazepine und als Reservemittel Tiaprid und Valproinsäure.

Falls der gesetzliche Vertreter der Patientin nach Aufklärung (da die meisten der hier genannten Behandlungsoptionen off-Label geschehen) zustimmt, sollten angesichts der Warnungen von FDA und EMA die wahrscheinlich verträglicheren Alternativen zu Antipsychotika erprobt werden.

Drug treatments alternative to antipsychotics in dementia patients with behavioral disturbances

Treatment of non-cognitive symptoms in dementia patients with antipsychotics is associated with considerable side effects and risks. Alternative treatment options are available, particularly cholinesterase inhibitors, memantine, selective serotonin inhibitors (SSRI), monoamine oxidase (MAO) inhibitors, trazodone, tiapride and various anticonvulsants. Indications, efficacy, and side effects for these drugs in the treatment of behavioral disturbances in dementia patients are presented. The choice of drug treatment driven by target symptoms and tolerability considerations is exemplified through a case history.

Key words: Dementia, non-cognitive symptoms, cholinesterase inhibitors, memantine, SSRI, trazodone, anticonvulsants, tiapride

Literatur

- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613–8.
- Adler G, Teufel M, Drach LM. Pharmacological treatment of frontotemporal dementia: treatment response to the MAO-A inhibitor moclobemide. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:653–5.
- Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, et al. The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgrad Med* 2005;Jan;Spec No:6-22.
- Alkhalil C, Tanvir F, Alkhalil B, Lowenthal DT. Treatment of sexual disinhibition in dementia: case reports and review of the literature. *Am J Ther* 2004;11:231–5.
- Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, et al. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148:361–6.
- Almaraz AC, Driver-Dunckley ED, Woodroff EK, Welliki K, et al. Efficacy of rivastigmine for Parkinson's disease with dementia. *Neurologist* 2009;15:234–7.
- Amann B, Pantel J, Grunze H, Vieta E, et al. Anticonvulsants in the treatment of aggression in the demented elderly: an update. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:14.
- Annesser JM, Jox RJ, Borasio GD. Inappropriate sexual behavior in a case of ALS and FTD: successful treatment with sertraline. *Amyotroph Lateral Scleros* 2007;8:189–90.
- Bailer U, Fischer P, Küffler B, Stastny J, et al. Occurrence of mirtazapine-induced delirium in organic brain disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:239–43.
- Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5:e76.
- Bartolome P, King KS, Matsuo F, Wood JS. Cognitive decline with nortriptyline use in a patient with dementia of the Alzheimer's type. *West J Med* 1992;156:75–7.
- Bhasin M, Rowan E, Edwards K, McKeith I. Cholinesterase inhibitors in dementia with Lewy bodies – a comparative analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:890–5.
- Bishara D, Taylor D, Howard RJ, Abdel-Tawab R. Expert opinion on the management of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and investigation into prescribing practices in the UK. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:944–54.
- Boxer AL, Lipton AM, Womack K, Merilees J, et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:211–7.
- Burns A, O'Brien J. On behalf of the BAP dementia consensus group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2006;20:732–55.
- Caballero J, Hitchcock M, Beversdorf D, Scharre D, et al. Long-term effects of antidepressants on cognition in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:593–8.
- Calkin PA, Kunik ME, Orenge CA, Molinari V, et al. Tolerability of clonazepam in demented and non-demented gerontopsychiatric patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:745–9.
- Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2005–15.
- Deeg MA, Lipkin EW. Hypoglycemia associated with the use of fluoxetine. *West J Med* 1996;164:262–3.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM). Demenz. DEGAM Leitlinie Nr. 12. Verfügbar unter: http://www.degam.de/typo/uploads/media/Kurzversion_Demenz_002_geschuetzt.pdf (letzter Zugriff am 05.05.2010).
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie Demenz. Verfügbar unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/index.html> (letzter Zugriff am 05.05.2010).
- Devarajan S, Dursum SM. Aggression in dementia with lamotrigine treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1178.
- Diehl-Schmid J, Förstl H, Perneczky R, Pohl C, et al. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:754–9.
- Di Rocco A, Brannan T, Prikhojan A, Yahr MD. Sertraline induced parkinsonism. A case report an an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. *J Neural Transm* 1998;105:247–51.
- Edwards KR, Hershey L, Wray L, Bednarczyk EM, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 12-week interim analysis. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2004;17(Suppl. 1): 40–8.
- Edwards K, Royall D, Hershey L, Lichter D, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2007;23:401–5.
- Ellul J, Archer N, Foy CM, Poppe M, Boothby H, et al. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:233–9.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509–18.
- Erkinjuntti T, Kurz A, Schmall GW, Bullock R, et al. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther* 2003;25:1765–82.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Velas B, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613–20.
- Fhager B, Meiri IM, Sjögren M, Edman A. Treatment of aggressive behavior in dementia with the anticonvulsant topiramate: a retrospective pilot study. *Int Psychogeriatr* 2003;15:307–9.
- Finkel SI, Costa e Silva J, Cohnen G, Miller S et al. Behavioral and psychological symptoms

- in dementia: a consensus statement of current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996;8(Suppl. 3):497–500.
33. Finkel SI, Mintzner JE, Dysken M, Krishnan KR, et al. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioural manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:9–18.
 34. Flicker L, Grimley Evans G. Piracetam for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001011.
 35. Fonag E, Enami A, Wahlin TB, Winblad B, et al. Falls in somatic and dementia wards at community care units. *Scand J Caring Sci* 2009;23:2–10.
 36. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:537–45.
 37. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Int Med* 2009;169:86–73.
 38. Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:164–72.
 39. Gutzmann H, Kühl KP, Kanowski S, Khan-Boluki J. Measuring the efficacy of psychopharmacological treatment of psychomotoric restlessness in dementia: clinical evaluation of tiapride. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:6–11.
 40. Haupt M, Jänner M, Ebeling S, Stiersdorfer A, et al. Presentation and stability of non-cognitive symptom patterns in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:323–9.
 41. Hawkins JW, Tinklenberg RJ, Sheikh JI, Peyer CE, et al. A retrospective chart review of gabapentin for the treatment of aggressive and agitated behavior in patients with dementias. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:221–5.
 42. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology* 2004;63:200–1.
 43. Howard R, Ballard C, O'Brian J, Burns A, UK and Ireland Group for Optimization of Treatment in Dementia. Guidelines for the management of agitation in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:714–7.
 44. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006;40:1618–22.
 45. Karlsson I, Godderis J, Augusto Di Mendoca Lima C, Nygard H, et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:295–303.
 46. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2008;25:178–85.
 47. Khanam R, Pillai KK. Involvement of potassium channels in hypoglycemic effect of sertraline. *Ind J Exp Biol* 2006;44:120–2.
 48. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, et al. The course of behavioral problems in elderly nursing home patients with dementia when treated with antipsychotics. *Int Psychogeriatr* 2009;21:931–40.
 49. Lanctot CL, Herrmann N. Donepezil for behavioral disorders associated with Lewy bodies: A case series. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:338–45.
 50. Lebert F, Stekke W, Hasselbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355–9.
 51. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, Emelin AY. Efficacy and safety of galantamine for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol* 2008;38:937–45.
 52. Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003945.
 53. Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, et al. Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47:207–15.
 54. Lyketsos CG, DeCampo L, Steinberg M, Miles Q, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:737–46.
 55. Magai G, Kennedy C, Cohen CI, Gomberg D. A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:66–74.
 56. Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004990.
 57. Massironi G, Galluzzi S, Frisoni GB. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2003;15:377–83.
 58. McKeith I, Fairbairn A, Perry RH, Thompson P, et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992;305:673–8.
 59. McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031–6.
 60. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB-consortium. *Neurology* 2005;65:1863–72.
 61. Mendez MF, Shapira JS, McMurtry A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:84–7.
 62. Menendez-Gonzalez M, Calatayud MT, Blazquez-Menes B. Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *J Alzheimers Dis* 2005;8:289–91.
 63. Monastero R, Camarda C, Pipia C, Camarda R. Visual hallucinations and agitation in Alzheimer's disease due to memantine: report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:546.
 64. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, et al. Effects of selegiline on fronto-temporal dementia: a neuropsychological evaluation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:391–2.
 65. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, et al. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol* 2003;49:13–9.
 66. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, et al. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drug Aging* 2004;21:931–7.
 67. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, et al. Rivastigmine superior to aspirin plus nimodipine in subcortical vascular dementia: an open, 16-month, comparative study. *Int J Clin Pract* 2004;58:446–53.
 68. Mori S, Mori E, Iseki E, Kosaka K. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:190–5.
 69. Nyth AL, Winblad B. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894–901.
 70. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HJ, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33:1834–9.
 71. Petracca CM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13:233–40.
 72. Pijnenburg YA, Sampson PL, Harvey RJ, Fox NC, et al. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:67–72.
 73. Pollak PT, Murkherjee SD, Fraser AD. Sertraline-induced hypoglycemia. *Ann Pharmacother* 2001;35:1371–4.
 74. Pollock PG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:942–52.
 75. Pollock PG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:460–5.
 76. Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 2001;35:1024–7.
 77. Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005;65:481–2.

78. Rodda J, Shirlony M, Walker S. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 2009;21:813–24.
79. Rossi P, Serrao M, Pozzessere G. Gabapentin-induced worsening of neuropsychiatric symptoms in dementia with lewy bodies: case reports. *Eur Neurol* 202;47:56–7.
80. Roth M, Mountjoy CR, Amrein R. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996;168:149–57.
81. Sabbagh MN, Hake AM, Ahmed S, Farlow MR. The use of memantine in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis* 2005;7:285–9.
82. Schneider LS, Tariot PN, Dagermann KS, Davies SM, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525–38.
83. Siddique H, Hynan LS, Weiner MF. Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy, and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2009;70:915–8.
84. Sommer OH, Aga O, Cvankarova M, Olsen IC, et al. Effect of oxcarbazepine in the treatment of agitation and aggression in severe dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:155–63.
85. Swartz RJ, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997;58:212–6.
86. Tariot PN, Solomon PR, Morris J, Kershaw P, et al. A 5-month randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54:2269–76.
87. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzner J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1590–9.
88. Teri L, Logston RG, Peskind E, Raskind M, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000;55:1271–8.
89. Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, Littlewood E, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:938–44.
90. Tosto G, Talarico G, Lenzi GL, Bruno G. Effect of citalopram in treating hypersexuality in an Alzheimer's disease case. *Neurol Sci* 2008;29:269–70.
91. Van Iersel M, Koopmans R, Zuidema S, Rikkert MO. Do not use 'BPSD' if you want to be cited. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;18:803–4.
92. Vidal JS, Lacombe JM, Dartiques JF, Pasquier F, et al. Evaluation of the impact of memantine treatment initiation on psychotropics use: a study from the French national health care database. *Neuroepidemiology* 2008;31:193–200.
93. Wang LY, Shofer JB, Rhode K, Hart KL, et al. Prazosin for the treatment of patients with behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease with agitation and aggression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:744–51.
94. Weiner MF, Womack KB, Martin-Cook K, Svetlik DA et al. Levetiracetam for agitated Alzheimer's disease patients. *Int Psychogeriatr* 2005;17:327–8.
95. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, Emre M, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: a randomized placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerized assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:183–92.
96. Wilcock GC, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:341–8.
97. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135–46.
98. Wolter DK. Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenzen. Eine Übersicht. *Z Gerontopsychol psychiatr* 2009;22:19–56.
99. Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:614–20.

Korrekturhinweis

Zum Beitrag „Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie“ von K. Klampfl, C. Mehler-Wex, A. Warnke und M. Gerlach (*Psychopharmakotherapie* 2010;17(4):193–200):

In Tabelle 2 (Empfohlene therapeutische Konzentrationsbereiche ausge-

wählter Psychopharmaka ...) wurden die Konzentrationsbereiche für die Pha-

senprophylaktika Carbamazepin und Valproinsäure leider mit einer falschen Einheit angegeben. Der empfohlene therapeutische Bereich beträgt für Carbamazepin 6–12 mg/l und für Valproinsäure 50–100 mg/l (nicht ng/ml).