

Galantamin zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz

Bernd Ibach, Münsterlingen (Schweiz), Diana Raffelsbauer, Giebelstadt, und Bettina Diekamp, Neuss

Verhaltensauffälligkeiten und andere nichtkognitive Symptome sind über den Krankheitsverlauf der Alzheimer-Demenz hinweg hoch prävalent und belasten sowohl die Patienten als auch deren Angehörige und professionelle Pflegekräfte in erheblichem Ausmaß. Die Wirksamkeit von Neuroleptika, insbesondere von Substanzen der zweiten Generation, bei schweren Verhaltensstörungen und psychotischen Symptomen konnte in einer Reihe von randomisierten kontrollierten Studien gezeigt werden. Jedoch schließt ihr Nebenwirkungsprofil ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und Mortalität ein, so dass eine aktualisierte kritische Nutzen-Risiko-Bewertung dieser Substanzklasse erforderlich ist. Als alternativer Therapieansatz wird die Anwendung von nichtmedikamentösen Interventionen vorgeschlagen. Die evidenzbasierte Datenlage hierzu ist allerdings unzureichend. Ein präventiv ausgelegter pharmakologischer Therapieansatz könnte die frühzeitige Anwendung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren sein, die bisher primär mit Blick auf kognitive Effekte, Alltagskompetenzen und klinischen Gesamteindruck bei Patienten mit Alzheimer-Demenz eingesetzt werden. Daten zu nichtkognitiven Symptomen bei Alzheimer-Demenz, die in randomisierten kontrollierten klinischen Studien als sekundäre Endpunkte erhoben wurden, weisen auf günstige Effekte von Acetylcholinesterase-Inhibitoren hin.

In der vorliegenden Arbeit wird am Beispiel des Wirkstoffs Galantamin, der zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen ist, die gegenwärtige Studienlage zur Wirksamkeit auf nichtkognitive Symptome dargestellt und diskutiert.

Schlüsselwörter: Galantamin, nichtkognitive Störungen, Verhaltensstörungen, Alzheimer-Demenz, Acetylcholin

Psychopharmakotherapie 2009;16:230–8.

Die Alzheimer-Demenz (AD) und andere Demenzen sind durch eine sehr hohe Prävalenz von häufig schwer ausgeprägten nichtkognitiven neuropsychiatrischen Symptomen (NKS*) gekennzeichnet [17, 31, 44, 79]. Das Spektrum reicht von aggressivem Verhalten, Apathie, Affektlabilität, Depression, Dysphorie, Enthemmung, Erregungszuständen, Halluzinationen, motorischen Unruhezuständen, Reizbarkeit, Schreien, Schlafstörungen in Kombination mit ganz unterschiedlichen Symptomen, bis hin zu Wahnvorstellungen. Nichtkognitive Symptome werden in der Regel mit Neuroleptika therapiert. Das

*Es existiert kein einheitliches nosologisches System zur Klassifikation von nichtkognitiven Symptomen bei Demenz. Gebräuchliche Begriffe sind z. B. Verhaltensstörungen, Begleitsymptome, herausforderndes Verhalten, neuropsychiatrische Symptome und „Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia“ (BPSD), die entweder nicht operationalisiert sind oder der Komplexität dieser Symptome nicht gerecht werden. Aus Gründen der Praktikabilität wird daher der aus der subjektiven Sicht der Autoren neutrale Begriff „nichtkognitive Symptome“ (NKS) verwendet.

damit verbundene erhöhte Mortalitätsrisiko sowie eine erhöhte Rate von zerebrovaskulären Ereignissen macht eine aktualisierte kritische Nutzen-Risiko-Bewertung der Neuroleptika für diese Indikation erforderlich [64]. Als alternative Therapie wird die Anwendung von nichtmedikamentösen Interventionen vorgeschlagen [64]. Ein wenig diskutierter und präventiv ausgelegter pharmakologischer Therapieansatz könnte die frühzeitige Anwendung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) sein. In der vorliegenden Arbeit wird am Beispiel des Wirkstoffs Galantamin der Stand der gegenwärtigen Studienlage zur Wirksamkeit von AChEI auf nichtkognitive Symptome dargestellt und unter Berücksichtigung der kritischen Rolle dieser Symptome, neurobiologischer Befunde und seiner pharmakologischen Eigenschaften diskutiert.

Nichtkognitive Symptome bei Alzheimer-Demenz

Organische Grundlage von NKS

Die pathologischen Prozesse der Alzheimer-Demenz führen auf der Ebene der Transmittersysteme zu einer Dysregulation des *cholinergen Systems*, unter anderem durch einen Mangel an Acetylcholin (ACh) und eine verminderte Cholinacetyltransferase-(ChAT)-Ak-

Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Ibach, Alterspsychiatrie/Psychotherapie, Psychiatrische Dienste Thurgau, Postfach 154, 8596 Münsterlingen, Schweiz, E-Mail: bernd.ibach@stgag.ch
Bettina Diekamp, Medical and Scientific Affairs, Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss
Diana Raffelsbauer, PharmaWrite, Dreibrunnensstraße 31, 97232 Giebelstadt

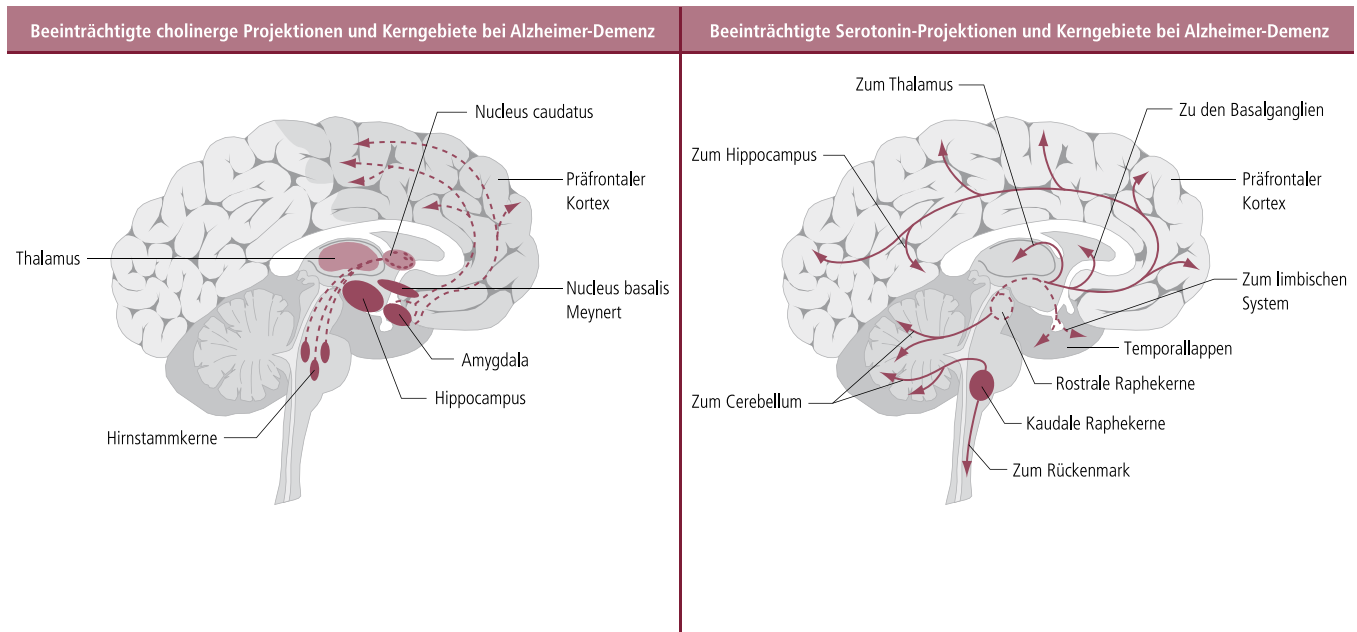


Abb. 1. Die Degeneration des zentralen cholinergen Systems trägt nicht nur zum Gedächtnisverlust, sondern auch zur Entstehung von nichtkognitiven neuropsychiatrischen Symptomen bei. Sowohl die zentrale cholinerge als beispielsweise auch die serotonerge Transmission werden durch die Pathologie der Alzheimer-Demenz beeinträchtigt. Eine Dysbalance zwischen den beiden Systemen kann die Entstehung von NKS begünstigen.

tivität [12, 36, 46, 50] (**Abb. 1**). Diese Dysregulation führt neben der Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu typischen Demenz-bedingten nichtkognitiven Symptomen. Die Psychopathologie der NKS bei Demenz hat allerdings eine andere organische Basis als die klassischen Psychosen, da sie sich durch einen graduellen Verlust der Einsichtsfähigkeit bei nur noch partiell intakter Hirnfunktion charakterisieren lässt. Innerhalb des breiten Spektrums von NKS erweist sich *aggressives Verhalten* als bester Prädiktor für niedrige ChAT- und Acetylcholinesterase-(AChE-)Konzentrationen im medialen präfrontalen (Brodmann-Areal 10; BA10) und mediobasalen temporalen Kortex (BA20) [22].

Neben Dysfunktionen des cholinergen Systems werden beispielsweise *serotonerge Einflüsse* diskutiert, die ebenfalls zur Entstehung von nichtkognitiven Symptomen bei Alzheimer-Demenz beitragen [30, 39] (**Abb. 1**). Das serotonerge System ist an vielen neuropsychiatrischen Prozessen beteiligt, die neben einer Modulation von Gedächtnisleistungen auch zu einer Modulation oder auch zur Entstehung von NKS, wie aggressivem Verhalten, Depression,

Angstzuständen und Psychosen, führen können [6, 39]. Major Depression bei Demenz und aggressives Verhalten bei Alzheimer-Demenz werden mit einer Beeinträchtigung der noradrenergen und serotonergen Raphekerne in Verbindung gebracht [19, 51, 78]. Das serotonerge System zeigt bei Alzheimer-Demenz außerdem eine signifikante Korrelation zwischen psychomotorischer Überaktivität und psychotischen Symptomen [22]. Der beste Prädiktor für eine reduzierte 5-Hydroxytryptamin-(5-HT-)Aktivität im medialen präfrontalen Kortex war auf Verhaltensbasis eine *Hyperaktivität*. Sowohl die 5-HT-Konzentration als auch der Quotient aus den AChE- und 5-HT-Konzentrationen im mediobasalen temporalen Kortex erwiesen sich als prädiktiv für *psychotische Symptome*. Ferner gibt es bei weiblichen AD-Patienten Hinweise, dass das *Serotonin-Acetylcholin-Verhältnis* signifikant mit psychotischen Symptomen korreliert. Unklar ist, ob es sich hierbei um die Folgen eines serotonerg-cholinergen Ungleichgewichts oder eine neuromodulatorische Aktivität des 5-HT-Systems handelt. Dysbalancen zwischen Neurotransmittern wurden für aggressives Verhalten (serotonerg/noradrenerg) und

affektive Störungen (cholinerg/dopaminerg) beschrieben [22].

Die am besten evaluierten pharmakologischen Ansätze zur Behandlung der kognitiven Störungen bei Alzheimer-Demenz basieren auf einer Stimulation des cholinergen Transmittersystems [30]. Die Frage, inwiefern die Beeinflussung des cholinergen Systems eine ausreichende Bedingung für die Wirksamkeit auf *nichtkognitive Symptome* ist, oder ob hierzu eine Interaktion zwischen dem cholinergen und serotonergen oder anderen Systemen erforderlich ist, kann mit dem aktuellen Wissensstand nicht eindeutig beantwortet werden und muss damit zunächst offen bleiben.

Quantifizierung von NKS

Die Beurteilung und Quantifizierung von nichtkognitiven Symptomen bei Demenzen ist wenig operationalisiert. Für den Begriff „Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia“ (BPSD) existiert ferner gegenwärtig kein griffiges deutsches Synonym. In klinischen Studien werden nichtkognitive Symptome anhand von Interviews mit Angehörigen oder Pflegenden beurteilt. Als Instrument wird häufig das Neuropsychiatrische Inventar (NPI; 10

Items, Score 0–120) verwendet [11], das in der Heimvariante (NPI-NH) 12 verschiedene Bereiche (Score 0–144) von typischen nichtkognitiven Symptomen bei Patienten mit Demenz erfasst: Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Unruhe (Agitiertheit bzw. Erregung/Aggression), Depression, Angststörungen, Euphorie, Apathie, Enthemmung, Reizbarkeit, motorische Unruhe, nächtliche Unruhe (Schlafstörungen) und Appetitstörungen [77]. Jedoch kann dieser Beurteilungsbogen der Heterogenität und Komplexität der neuropsychiatrischen Symptome nur bedingt gerecht werden. Höhere Scores im Vergleich mit Baseline stehen für eine Verschlechterung von Symptomen. Neben dem NPI finden das Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) [8] und die Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) [55] Anwendung. Beim CMAI handelt es sich um ein siebenstufiges Rating-System bestehend aus 29 Items (z. B. Umherwandern, Aggression, unangemessene Vokalisationen, Horten, sexuelle Enthemmung, Negativismus), das besonders für den Gebrauch in Pflege- und Wohnheimen geeignet ist.

Therapie von NKS

Nichtkognitive Symptome wirken erschwerend auf den Krankheitsverlauf und tragen in hohem Maße zur Belastung der Patienten selbst sowie von Pflegekräften und pflegenden Angehörigen bei [28, 29]. Damit verbunden ist nicht nur eine Verschlechterung der Lebensqualität, sondern auch eine Reduktion der kognitiven Fähigkeiten und Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens [3, 74]. Sowohl die Symptome selbst als auch die oft damit verbundene hohe Belastung der pflegenden Angehörigen sind häufige Ursachen von Heimeinweisungen [63]. Ferner leiden die Patienten trotz der offensichtlichen Einschränkung ihrer geistigen Leistungsfähigkeit unter diesen Symptomen erheblich. Die Notwendigkeit der Therapie von nichtkognitiven Symptomen bei Alzheimer-Demenz ist von hoher klinischer und ökonomischer Relevanz [13, 49].

Die Anwendung von *nichtpharmakologischen Maßnahmen* zur Behandlung von nichtkognitiven Symptomen bei Alzheimer-Patienten wurde bisher in nur wenigen Studien untersucht und kann zu positiven Effekten auf Apathie und Agitation [1, 9, 26, 41, 62, 67] sowie zur Reduktion des Einsatzes von Neuroleptika führen [20]. Interventionen zur Behandlung von nichtkognitiven Symptomen bei Alzheimer-Patienten umfassen im Wesentlichen Angehörigen-Training, emotionsorientierte Verfahren (Validation, Reminiszenztherapie), kognitive Übungsverfahren und aktivierungsorientierte Verfahren. Wenngleich man davon ausgehen kann, dass diese Behandlungsverfahren von Nutzen für die Patienten sind, müssen auch hier potenzielle unerwünschte Effekte berücksichtigt werden (z. B. kognitive und emotionale Überforderung der Patienten). Insgesamt ist die Datenlage auf Basis von kontrollierten Studien jedoch unzureichend und heterogen hinsichtlich der damit erzielbaren therapeutischen Effekte [34].

Neuroleptika repräsentieren die am besten untersuchte Gruppe von Medikamenten zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz [2, 32, 76]. Kontrollierte Studien zeigen, dass Neuroleptika zur Behandlung von Unruhezuständen und psychotischen Symptomen zwar wirksam sind, ihre Anwendung jedoch aufgrund ihrer Nebenwirkungsprofile auf Patienten mit schweren klinischen Symptomen beschränkt bleiben sollte [25, 71]. Die gegenwärtige Diskussion um die Nutzen-Risiko-Abwägung von Neuroleptika fordert individuelle Therapieentscheidungen unter Berücksichtigung verschiedener Interessen des Patienten und seines sozialen Umfelds [64].

Im April 2005 gab die US-amerikanische Behörde Food and Drug Administration (FDA) bekannt, dass im Vergleich zu Antipsychotika-naiven Patienten die Anwendung von Antipsychotika bei älteren Demenz-Patienten mit einem signifikant höheren (1,6–1,7fach) Mortalitätsrisiko verbunden ist [18]. Bei den meisten Todesursachen handelte es sich um kardiale Erkrankungen oder In-

fektionskrankheiten. In folgenden Metaanalysen wurde dieser Befund bestätigt und zusätzlich ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich transitorische ischämische Attacken und Apoplexien festgestellt [2, 35, 54]. In einer neueren Kohortenstudie mit älteren Patienten konnte gezeigt werden, dass unter der Therapie mit konventionellen Antipsychotika das Mortalitätsrisiko vergleichbar, möglicherweise sogar höher ist als unter atypischen Antipsychotika [60]. Die möglichen Effekte von Neuroleptika auf die Elektrophysiologie des Herzens (Verlängerung des QT-Intervalls, Torsade de Pointes, plötzlicher Herztod) und die dosisabhängige Mortalitätsrate sind bekannt [27, 59].

Galantamin und nichtkognitive Symptome bei Alzheimer-Demenz

Erste Hinweise bezüglich eines positiven Effekts von *Acetylcholinesterase-Inhibitoren* auf nichtkognitive Symptome stammen aus Open-Label-Studien mit Tacrin [37] und Donepezil [45, 72]. Ein ähnlicher Effekt wurde in prospektiven randomisierten doppelblinden Studien mit Metrifonat beschrieben [48, 52].

Galantamin

Bei dem 2001 in Deutschland zugelassenen Antidementivum Galantamin (Reminyl®) handelt es sich um einen selektiven, reversiblen, kompetitiven Acetylcholinesterase-Inhibitor [4]. Seine pharmakodynamischen Eigenschaften beruhen auf einer reversiblen Hemmung der Acetylcholinesterase durch direkte Bindung an das aktive Zentrum sowie einer allosterischen Modulation der nicotinischen Acetylcholin-Rezeptoren durch Bindung an die modulatorische APL (Allosteric potentiating ligand)-Struktur [70]. Als allosterischer Modulator verändert Galantamin die Effekte des Agonisten Acetylcholin am Rezeptor. Durch diese Teileigenschaft wird zusätzlich und unabhängig von den AChE-inhibitorischen Eigenschaften eine Verstärkung der cholinergen Effekte induziert. Diese Modulation der Nicotinrezeptoren durch Galantamin

Tab. 1. Vergleich der RCT-Studien zur Wirksamkeit von Galantamin auf Verhaltensstörungen bei Alzheimer-Patienten

Studie	Dauer [Monate]	Dosis Galantamin	Anzahl der Patienten	Baseline MMSE ¹	Baseline NPI	Endwert NPI	Δ^2	p-Wert
Tariot 2000 [66] ³	5	8 mg	106	18,0	12,9	15,2	2,3	n. s. ⁴
		16 mg	211	17,8	12,4	12,3	-0,1	<0,05
		24 mg	212	17,7	11,9	11,8	-0,1	<0,05
		Plazebo	234	17,7	11,0	13,3	2,3	
Erkinjuntti 2002 [14] ⁵	6	24 mg	396	20,7	12,2	11,0	-1,2	0,016
		Plazebo	196	20,2	11,4	12,4	1,0	
Brodsky 2005 [5] ⁶	6	16–24 mg PRC ⁷	245	18,0	11,2	10,6	-0,6	0,451
		16–24 mg	242	17,8	12,6	11,4	-1,2	0,203
		Plazebo	258	18,1	10,3	10,4	0,1	

¹ Mini-Mental State Examination; ² Gruppendifferenz zu Baseline-Werten; ³ Statistische Analyse basierend auf beobachteten Fällen (observed case analysis);

⁴ Statistisch nicht signifikant; ⁵ Intention-to-treat-Analyse; ⁶ Ausschließlich Teilnehmer mit Daten in der 26. Woche (observed case analysis); ⁷ Retardkapseln (prolonged-release capsules)

führt präsynaptisch führt zu einer Ausschüttung mehrerer Neurotransmitter (z. B. Glutamat und GABA), postsynaptisch verstärkt sie die Bindung von Acetylcholin an den nicotinergen Rezeptor [70]. Alle Wirkkomponenten tragen zur Kompensierung des Mangels an Acetylcholin bei.

Sicherheit und Verträglichkeit von Galantamin

Das Nebenwirkungsprofil von AChEI ist hinlänglich bekannt und dosisabhängig [5, 14, 40, 53, 66, 73]. Nebenwirkungen sind meistens cholinergen Ursprungs und beeinträchtigen vorwiegend den Gastrointestinaltrakt (Nausea, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Anorexie, Gewichtsabnahme), seltener kardiologische Funktionen. Eine erst kürzlich publizierte Metaanalyse zur Sicherheit von Galantamin unter Einbeziehung von 12 randomisierten, Plazebo-kontrollierten klinischen Studien (RCT) mit 6500 Patienten zeigte kein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich mit Plazebo. Die Untersuchung der langfristigen Mortalitätsraten von ehemaligen Galantamin-Studienteilnehmern (n=803) über einen Zeitraum von bis zu sieben Jahren ergab ebenfalls keine Hinweise für eine verminderte Überlebensdauer [15].

Klinische Studien mit Galantamin

Die Effekte von Galantamin auf nicht-kognitive Symptome bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-

Demenz wurden als sekundäre Studienparameter in drei RCT evaluiert, deren primärer Fokus auf die Untersuchung der Kognition, des klinischen Gesamteindrucks und der Alltagskompetenzen ausgerichtet war (Tab. 1). Die NPI-Werte bei Baseline lagen in allen Studien im unteren Bereich (bei 10–13 Punkten). In einer auf fünf Monate ausgelegten RCT ließ sich für Galantamin anhand der NPI-Skala (NPI-10) erstmals ein signifikant positiver Effekt auf nicht-kognitive Symptome bei Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer-Demenz nachweisen [66]. Am Ende der Studie waren die NPI-Werte für die empfohlenen Galantamin-Dosierungen von 16 und 24 mg/Tag signifikant besser (p<0,05) als unter Plazebo. In diesen Verum-Gruppen blieben die Baseline-Werte stabil, während sich die Scores in der Plazebo-Gruppe sowie in der Niedrigdosis-Gruppe (8 mg/Tag) je um 2,3 Punkte signifikant verschlechterten (p<0,05).

Für eine anhand der NINDS-AIREN- bzw. NINCDS-ADRDA-Kriterien definierte diagnostisch heterogene Patientengruppe mit leicht- bis mittelgradiger vaskulärer Demenz oder Alzheimer-Demenz und zerebrovaskulärer Pathologie (gemischte Demenz) konnten in einer weiteren RCT über sechs Monate Dauer ebenfalls signifikant positive Effekte von Galantamin auf Verhaltensstörungen im Vergleich mit Plazebo nachgewiesen werden [14].

Unter Galantamin verbesserte sich der NPI-Wert (NPI-10) im Durchschnitt um 1,2 Punkte, gegenüber einer Verschlechterung um 1,0 Punkte unter Plazebo (p=0,016). Insbesondere zeigten die Einzeldomänen „Angstzustände“ und „Apathie“ für Galantamin eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu den Ausgangswerten (p<0,0001 für beide), während die Werte unter Plazebo unverändert blieben. Der Symptombereich Wahnvorstellung verschlechterte sich signifikant (p=0,048) in der Plazebo-Gruppe, jedoch nicht in der Galantamin-Gruppe.

Gegenstand einer weiteren Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Galantamin in retardierter Galenik (Retardkapseln) bei Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer-Demenz in zwei verschiedenen Dosierungen (16 oder 24 mg/Tag) im Vergleich mit Kapseln mit konventioneller Galenik (8 oder 12 mg zweimal täglich) und Plazebo [5]. Die 6-monatige Behandlung mit Galantamin führte unabhängig von der galenischen Zubereitungsform in beiden Verum-Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit (ADAS-cog-Skala). Ferner wurde unter Galantamin im Vergleich mit Plazebo eine numerische Verbesserung des NPI-Wertes (NPI-10, sekundärer Studien-Parameter) beobachtet, die allerdings kein Signifikanzniveau erreichte (Tab. 1). Aufgrund einiger potenziell konfundierender Variablen wie

Heterogenität der untersuchten Patientengruppe (unterschiedliche AD-Schweregrade und medikamentöse Vorbehandlung), bessere NPI-Baseline-Werte in der Placebo-Gruppe, geografische und kulturelle Unterschiede bei der Datenerhebung und eine hohe Fluktuation der Rater ließen sich mögliche Gruppenunterschiede in der Studie eventuell nicht zeigen.

Der in diesen Studien gemessene Therapieeffekt gegenüber Placebo macht im NPI-Wert bis zu zwei Punkte aus und scheint daher a priori gering zu sein. Die NPI-Werte lagen, aufgrund der Fokussierung auf die kognitive Symptomatik, in den Studien mit einer Baseline von etwa 12 Punkten jedoch relativ niedrig, was eine Änderung oder eine Differenz um einen Betrag von einem oder zwei Punkten durchaus bedeutsam werden lassen kann. Eine solche individuelle Punktedifferenz im NPI kann genau den Unterschied zwischen klinisch relevantem und nicht relevantem Symptom ausmachen. Eine 2-Punkte-Differenz kann bereits eine kategorielle Abnahme von Intensität und Häufigkeit des betreffenden Symptoms bedeuten.

In einer noch nicht vollständig publizierten offenen, randomisierten und kontrollierten Vergleichsstudie wurde kürzlich die Wirksamkeit von Galantamin und Risperidon auf BPSD bei Patienten mit Demenz direkt verglichen. Beide Substanzen erwiesen sich nach 12 Wochen sowohl im NPI- als auch im CMAI-Gesamtwert als gleich wirksam. Die Baseline-Werte lagen für beide Gruppen mit 51 Punkten im NPI-10 relativ hoch und verbesserten sich jeweils auf einen Wert von 16. Für die Items aggressives Verhalten, Gereiztheit und motorische Verhaltensauffälligkeiten zeigten sich signifikante Vorteile für Risperidon; bei Apathie, Indifferenz, nächtlichem Verhalten und Appetit günstigere Effekte für Galantamin [21].

Eine offene, 3-monatige nichtinterventionelle einarmige Studie bei Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer-Demenz (n=124), in der die NPI-Werte (NPI-12) primärer Endpunkt waren, zeigte ebenfalls, dass Galantamin bei Dosierungen von 16 bis 24 mg/Tag zu

einer signifikanten Verbesserung von nichtkognitiven Symptomen führen kann [47]. Die NPI-Werte verbesserten sich bei den Patienten, die die Studie protokollgerecht beendeten („Completer“; observed cases, n=91), von $14,9 \pm 1,2$ bei Baseline auf $11,3 \pm 1,2$ zum Beobachtungsende ($p < 0,05$). Diese Befunde aus der klinischen Praxis können aufgrund der beobachtenden Natur der Studie als begrenzter Hinweis für die Robustheit der Ergebnisse aus den RCT gewertet werden.

Metaanalysen/systematische Reviews

Eine systematische Übersicht und Metaanalyse aus 16 Studien zur Wirksamkeit von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) bei neuropsychiatrischen Symptomen, von denen sechs Studien die NPI-Skala verwendeten (einschließlich der besprochenen Studien mit Galantamin), ergab im Vergleich mit Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung in der Größenordnung von 1,72 Punkten, ausgehend von Baseline-Werten zwischen 9,2 und 13,9 [68]. Die gewichtete mittlere Gruppendifferenz (weighted mean difference) zwischen Placebo und den untersuchten AChEI (fixed effect model) lag bei $-1,92$ Punkten auf der NPI-Skala; die standardisierte mittlere Differenz (standard mean difference) bei $-1,6$ Punkten. In einem systematischen Review von Studien mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei Alzheimer-Patienten wurde in 8 von 15 Publikationen aus 13 verschiedenen Studien über positive Effekte auf nichtkognitive Symptome berichtet [10]. Acetylcholinesterase-Inhibitoren zeigten sich besonders bei affektiven Symptomen und Apathie als wirksam.

Zur Nutzenbewertung von in Deutschland zugelassenen Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei Patienten mit Alzheimer-Demenz wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses eine systematische Literaturrecherche und eine weitere Metaanalyse durchgeführt [33]. In den drei hier diskutieren und evalu-

ierten RCT zu Galantamin wurden neuropsychiatrische Symptome als sekundäre Endpunkte mittels NPI untersucht [5, 14, 66]. Das Ergebnis des IQWiG zeigt einen statistisch signifikanten Effekt von Galantamin auf nichtkognitive Symptome. Aufgrund dieser günstigen Datenlage hebt sich Galantamin von den anderen in dieser Analyse untersuchten Acetylcholinesterase-Inhibitoren Donepezil und Rivastigmin positiv ab.

Auswirkung der AChEI-Therapie auf Verhaltensstörungen und Heimeinweisungen

Häufig veranlassen insbesondere Verhaltensstörungen mit psychotischen Symptomen die Unterbringung von Patienten mit Demenz in einer Pflegeeinrichtung [63, 79]. Heimeinweisungen könnten somit als Surrogat für das Vorhandensein von Verhaltensstörungen dienen. In kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Langzeittherapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei Alzheimer-Patienten die Zeit bis zur Heimeinweisung signifikant verzögern kann [24, 42, 43]. Innerhalb einer 3-jährigen Beobachtungszeit wurden signifikant mehr AChEI-naive Patienten (41,5%) institutionalisiert als unter der Therapie mit AChEI (6%; Gruppendifferenz $p < 0,0001$) [43]. Dieser Befund einer verzögerten Institutionalisierung konnte später sowohl für Acetylcholinesterase-Inhibitoren als Substanzklasse als auch für Donepezil als Einzelsubstanz repliziert werden [24, 42].

Für Galantamin, wie auch für die Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren, wurde in einer Metaanalyse die Dauer einer Behandlung als ein Faktor identifiziert, der das Institutionalisierungsrisiko nachhaltig reduziert [16]. Für jedes Behandlungsjahr mit Galantamin wurde die Reduktion dieses Risikos auf 31%, für die Gesamtgruppe der AChEI auf 29% geschätzt (Cox-Regressionsmodell). Als mögliche Ursache für die konsistent zu beobachtenden niedrigen Institutionalisierungsraten kommen als ein Faktor günstige Effekte der Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf nichtkognitive Symptome in Frage. Unterstützt wird diese Hypothese durch die

Glossar

ACh: Acetylcholin
 AChE: Acetylcholinesterase
 AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor
 AD: Alzheimer-Demenz
 ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale
 BA: Brodmann-Areal
 BEHAVE-AD: Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale
 BPSD: Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia
 ChAT: Cholinacetyltransferase
 CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory
 DGGPP: Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V.
 GABA: Gamma-Aminobuttersäure
 GAS: Goal Attainment Scaling
 5-HT: 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
 MMSE: Mini-Mental State Examination
 NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
 NINDS-AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
 NKS: Nichtkognitive Symptome
 NPI: Neuropsychiatrisches Inventar
 NPI-NH: NPI-Heimvariante
 RCT: Randomisierte Plazebo-kontrollierte klinische Studie

Beobachtung, dass die Anwendungshäufigkeit von Neuroleptika bei AChEInaiven Patienten signifikant höher war als bei Patienten unter AChEI-Therapie (26% vs. 7%) [43].

Schlussfolgerung

Die vorliegende Übersichtsarbeit beschäftigt sich am Beispiel von Galantamin mit dem therapeutischen Potenzial von Acetylcholinesterase-Inhibitoren zur Beeinflussung von nichtkognitiven Symptomen bei Alzheimer-Demenz. Die hohe Inzidenz und Prävalenz von nichtkognitiven Symptomen legen allen an der Versorgung von Demenzkranken Beteiligten eine hohe Bürde auf, intensivieren den Gebrauch von Ressourcen des Gesundheitssystems und machen einen hohen Handlungsbedarf deutlich. Für die Wirksamkeit von nichtpharmakologischen Therapieformen bei Demenzpatienten mit nichtkognitiven Symptomen existiert nur eine sehr limitierte evidenzbasierte wissenschaftliche Grundlage. Aus dieser Perspektive besteht ein erheblicher Bedarf zur Durchführung von hochwertigen kon-

trollierten Studien. Erschwerend kommt hinzu, dass sich der bestehende Mangel an qualifizierten Fachkräften in der Medizin des höheren Alters aufgrund der sich ändernden Bevölkerungsstruktur noch erheblich verstärken wird [61]. Der breite Einsatz von Neuroleptika wird durch eine kritische Nutzen-Risiko-Bewertung in Frage gestellt. Grundlage für die Zulassung der gegenwärtig in Deutschland verfügbaren Acetylcholinesterase-Inhibitoren Donepezil, Galantamin und Rivastigmin zur Behandlung von Alzheimer-Patienten ist ihre Wirksamkeit auf die *Kognition*, den *klinischen Gesamteindruck* und die *Alltagskompetenzen*, die in einer großen Zahl von RCT und Metaanalysen gezeigt wurde [57, 58, 73]. In einigen Studien wurde die klinische Wirksamkeit von AChEI auf *nichtkognitive Symptome* mit dem NPI als sekundärem Parameter untersucht [5, 10, 14, 23, 65, 66, 68, 69, 75]. Für *Galantamin* liegen valide positive Daten aus kontrollierten Studien vor [14, 33, 66]. Die Evidenz für positive Therapieeffekte von Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf nichtkognitive Symptome

wird durch die Ergebnisse einer Reihe weiterer Studien gestützt. Synergistische klinische Effekte von Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf *Kognition und Verhalten* wurden postuliert, nachdem gezeigt werden konnte, dass im Vergleich mit unbehandelten Patienten eine Langzeittherapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren die klinische Progressionsrate der Alzheimer-Demenz verlangsamt und zusätzlich der Gebrauch von Neuroleptika reduziert werden konnte [42, 43]. Die langfristige Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren kann außerdem das Risiko für eine *Heimeinweisung* von Alzheimer-Patienten verringern beziehungsweise die Heimeinweisung verzögern [24, 38, 42, 43]. Dieser Effekt konnte zusätzlich für Galantamin als Monosubstanz gezeigt werden [16]. Ein Zusammenhang dieser Therapieergebnisse mit einem ebenfalls günstigen klinischen NKS-Profil der Patienten ist plausibel. Zur valideren Beurteilung der klinischen Effekte von Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf nichtkognitive Symptome bei Demenz sind jedoch weitere *prospektive Studien* erforderlich, die idealerweise in an der Patientenpflegetherapie beteiligten Kliniken unter kooperativer Förderung sowohl durch die pharmazeutische Industrie als auch nichtkommerzielle Institutionen durchgeführt werden sollten. Die klinische Relevanz eines therapeutischen Effekts ergibt sich im Wesentlichen daraus, in welchem Umfang eine Intervention die *Ziele der Behandlung* erreicht, also beispielsweise ob sich bestehende nichtkognitive Symptome oder deren Inzidenz reduzieren lassen. Der Einsatz des Goal Attainment Scaling (GAS) [7] könnte einen Beitrag dazu leisten, auf Grundlage einer individuellen Definition von Therapiezielen den Verlauf und Schweregrad von Symptomen zu erfassen und im Rahmen von klinischen Studien zu evaluieren [56]. Ergänzend zu der skizzierten klinischen Datenlage stehen gegenwärtig einige Erkenntnisse aus *neurobiologischen Arbeiten* zur Diskussion, die einen Beitrag zur Aufklärung der Frage leisten, weshalb sich mit einer AChEI-Therapie nichtkognitive Symptome effektiv

lindern lassen oder das Risiko für deren Entstehung reduziert werden kann. Möglicherweise begünstigt neben direkten Effekten auf das cholinerge System zum Beispiel eine Dysbalance zwischen den cholinergen und serotonergen Transmittersystemen die Entstehung von nichtkognitiven Symptomen bei Demenzkranken [22]. Über das serotonerge System mitgesteuerte Affekte wie Aggression, Angst und Apathie oder psychotische Symptome könnten durch eine Funktionsstörung des cholinergen Systems gefördert und durch eine cholinerge Stimulation supprimiert werden. Die positiven klinischen Effekte von Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf nichtkognitive Symptome ließen sich so über *cholinerge* und indirekte *serotonerge Einflüsse* und deren Interaktionen im Zentralnervensystem erklären. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Reihe von neurobiologischen und klinischen Befunden die Hypothese für eine zusätzliche Interaktion der cholinergen und serotonergen Transmittersysteme bei der Entstehung von Demenz-assoziierten nichtkognitiven Symptomen unterstützen. Diese Erkenntnisse können zu einem besseren Verständnis der beobachteten klinischen Effekte von Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf nichtkognitive Symptome beitragen, die anhand von sekundären Outcome-Parametern aus randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien und Metaanalysen für Galantamin und Acetylcholinesterase-Inhibitoren als Gruppe beschrieben wurden. Sie zeigen, dass psychotische Symptome, Aggressivität, Apathie und Depression unter AChEI-Therapie seltener beobachtet wurden oder leichter verliefen als in den Placebo-Gruppen. Als Einzelsubstanz liegen für Galantamin valide positive Daten hierzu vor. Eine früh einsetzende und auf lange Frist angelegte Therapie mit Galantamin oder einem anderen Acetylcholinesterase-Inhibitor könnte dazu beitragen, das Risiko für das Auftreten von behandlungsbedürftigen nichtkognitiven Symptomen zu reduzieren, und bietet somit Aussicht auf einen präventiv ausgelegten Therapieansatz bei Alzheimer-Demenz.

Interessenkonflikte

Bernd Ibach war bis zum 30.09.2009 Mitarbeiter von Medical and Scientific Affairs, Fachbereich Psychiatrie und Neurologie, der Janssen-Cilag GmbH, Neuss. Bettina Diekamp ist Mitarbeiterin von Medical and Scientific Affairs, Fachbereich Psychiatrie und Neurologie, der Janssen-Cilag GmbH, Neuss. Diana Raffelsbauer ist freiberuflich Medizinjournalistin und wurde im Rahmen der Erstellung dieses Manuskripts von Janssen-Cilag finanziert.

Galantamine for the treatment of behavioural symptoms in dementia

Behavioural and other non-cognitive symptoms are highly prevalent in all stages of Alzheimer's disease and represent a considerable burden for patients, relatives and professional caregivers. The efficacy of neuroleptics, especially of substances of the second generation, in the treatment of severe behavioural disorders and psychotic symptoms has been demonstrated in a series of randomised, controlled trials. However, the side effect profile of these drugs includes an increased risk of cerebrovascular events and mortality, and an updated, critical risk-benefit analysis of the use of this substance class is therefore required. Although non-pharmacological interventions have been suggested as alternative treatment options, evidence-based data on their use is inadequate. A preventive pharmacological therapeutic option may be the early use of acetylcholinesterase inhibitors, which have so far primarily been used in Alzheimer's patients to improve cognitive abilities, activities of daily living and the clinical global impression. Data on non-cognitive symptoms collected from Alzheimer's patients in randomised, controlled clinical trials as secondary endpoints suggest that positive effects may be expected with acetylcholinesterase inhibitors. Galantamine has been approved for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Using this substance as an example, we present and discuss the current state of knowledge on the efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of non-cognitive symptoms.

Keywords: Galantamine, behaviour, dementia, Alzheimer, acetylcholine

Literatur

1. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Arean PA. Effectiveness of non-pharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:2182–8.
2. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1: CD003476.
3. Banerjee S, Smith SC, Lamping DL, Harwood RH, et al. Quality of life in dementia: more than just cognition. An analysis of associations with quality of life in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:146–8.
4. Bores GM, Huger FP, Petko W. Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics: acetylcholinesterase inhibi-

tors related to galanthamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:728–38.

5. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, et al. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:120–32.
6. Chen CP, Alder JT, Bowen DM, Esiri MM, et al. Presynaptic serotonergic markers in community-acquired cases of Alzheimer's disease: correlations with depression and neuroleptic medication. *J Neurochem* 1996;66:1592–8.
7. Cline DW, Rouzer DL, Bransford D. Goal-attainment scaling as a method for evaluating mental health programs. *Am J Psychiatry* 1973;130:105–8.
8. Cohen-Mansfield J. Conceptualization of agitation: results based on the Cohen-Mansfield Agitation Inventory and the Agitation Behaviour Mapping Instrument. *Int Psychogeriatr* 1996;8:309–15.
9. Cohen-Mansfield J. Non-pharmacologic interventions for inappropriate behaviours in dementia: a review, summary, and critique. *Am J Geriatric Psychiatry* 2001;9:361–81.
10. Cummings JL, Mackell J, Kaufer D. Behavioural effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement* 2008;4:49–60.
11. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308–14.
12. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;2:1403.
13. Devanand DP. Behavioural complications and their treatment in Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997;52:37–9.
14. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1283–90.
15. Feldman HH, Pirttila T, Dartigues JF, Everitt B, et al. Analyses of mortality risk in patients with dementia treated with galantamine. *Acta Neurol Scand* 2009;119:22–31.
16. Feldman HH, Pirttila T, Dartigues JF, Everitt B, et al. Treatment with galantamine and time to nursing home placement in Alzheimer's disease patients with and without cerebrovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:479–88.
17. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, et al. Behavioural and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996;8:497–500.
18. Food and Drug Administration: FDA Public Health Advisory. Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioural disturbances. Washington, DC, FDA; 2005. Available from: URL:<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm053171.html>
19. Forstl H, Burns A, Luthert P. Clinical and neuropathological correlates of depres-

- sion in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1992;22:877–84.
20. Fossey J, Ballard C, Juszczak E, James I, et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006;332:756–61.
 21. Freund-Levi Y. Karolinska Institut, Huddinge, Schweden. DGPPN Abstract. *Nervenarzt* 2008;260(Suppl 4): persönliche Mitteilung.
 22. Garcia-Alloza M, Gil-Bea FJ, Diez-Ariza M, Chen CPL-H, et al. Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2005;43:442–9.
 23. Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, et al. Functional, cognitive and behavioural effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2002;18:347–54.
 24. Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, et al. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:937–44.
 25. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330:445.
 26. Gitlin LN, Winter L, Burke J, Chermert N, et al. Tailored activities to manage neuropsychiatric behaviours in persons with dementia and reduce caregiver burden: a randomized pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:229–39.
 27. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774–82.
 28. González-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:701–10.
 29. González-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, Hovanec L, et al. Quality of life in dementia patients in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:181–9.
 30. Gsell W, Jungkunz G, Riederer P. Functional neurochemistry of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:265–93.
 31. Haupt M, Kurz A, Jänner M. A 2-year follow-up of behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:147–52.
 32. Ibach B. Demenzerkrankungen: Behandlung von Verhaltensstörungen mit Neuroleptika. *Psychoneuro* 2007;33:233–7.
 33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Abschlussbericht A05-19A; 2007. Available from: URL:http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf
 34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Abschlussbericht A05-19D; 2009. Available from: URL:http://www.iqwig.de/download/A05-19D_Abschlussbericht_Nichtmedikamentöse_Behandlung_der_Alzheimer_Demenz.pdf
 35. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, et al. ACNP White Paper: Update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:957–70.
 36. Kása P, Rakonczay Z, Gulya K. The cholinergic system in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 1997;52:511–35.
 37. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D. Effects of tacrine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease: an open-label study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996;9:1–6.
 38. Knopman D, Schneider L, Davis K, Talwalker S, et al. Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality. *Tacrine Study Group. Neurology* 1996;47:166–77.
 39. Lanctôt KL, Herrmann N, Mazzotta P. Role of serotonin in the behavioural and psychological symptoms of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:5–21.
 40. Lang CJG, Hager K, Rösler M, Schwalen S. Galantamin (Reminyl®) nützt Patienten mit leichtgradiger Alzheimer-Krankheit und deren Angehörigen. *Akt Neurol* 2002;29:402–8.
 41. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, et al. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1996–2021.
 42. Lopez OL, Becker JT, Saxton J, Sweet RA, et al. Alteration of a clinically meaningful outcome in the natural history of Alzheimer's disease by cholinesterase inhibitors. *JAGS* 2005;53:83–7.
 43. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, et al. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:310–4.
 44. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288:1475–83.
 45. Mega M, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, et al. The spectrum of behavioural responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999;56:1388–93.
 46. Minger SL, Esiri MM, McDonald B, Keene J, et al. Cholinergic deficits contribute to behavioural disturbance in patients with dementia. *Neurology* 2000;55:1460–7.
 47. Monsch AU, Giannakopoulos P, GAL-SUI Study Group. Effects of galantamine on behavioural and psychological disturbances and caregiver burden in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:931–8.
 48. Morris JC, Cyrus PA, Oraszem J, Mas J, et al. Metrifonate benefits cognitive, behavioural, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:1222–30.
 49. Murman DL, Colenda CC. The economic impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: can drugs ease the burden? *Pharmacoeconomics* 2005;23:227–42.
 50. Perry EK, Gibson PH, Blessed G, Perry RH, et al. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci* 1977;34:247–65.
 51. Procter AW, Francis PT, Stratmann GC, Bowen DM. Serotonergic pathology is not widespread in Alzheimer patients without prominent aggressive symptoms. *Neurochem Res* 1992;17:917–22.
 52. Raskind MA, Cyrus PA, Ruzicka BB, Gulan-ski BI. The effects of metrifonate on the cognitive, behavioural, and functional performance of Alzheimer's disease patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60:318–25.
 53. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000;54:2261–8.
 54. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225–35.
 55. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, et al. Behavioural symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48:9–15.
 56. Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, et al. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006;174:1099–105.
 57. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996;7:293–303.
 58. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633–8.
 59. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death – How should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009;360:294–6.
 60. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007;176:627–32.
 61. Sondergutachten 2009 des Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. „Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens“. <http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/%DChbersicht/GA2009-LF.pdf>
 62. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;183:248–54.
 63. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147:1049–51.
 64. Stellungnahme der DGPPN e.V. Antipsychotika bei Demenz. Stand 9.1.2009. Available from: URL:http://www.dgppn.de/documents/antipsychotika_dgppn_v1_print.doc

65. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer 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.
66. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269–76.
67. Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, McCurry SM. Behavioural treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997;52:159–66.
68. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210–6.
69. Tune L, Tiseo PJ, Ieni J, Perdomo C, et al. Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:169–77.
70. Villarroya M, García AG, Marco-Contelles J, López MG. An update on the pharmacology of galantamine. *Expert Opin Invest Drugs* 2007;16:1987–98.
71. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335–41.
72. Weiner MF, Martin-Cook K, Foster BM, Saine K, et al. Effects of donepezil on emotional/behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:487–92.
73. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *Galantamine International-1 Study Group. BMJ* 2000;321:1445–9.
74. Wilson RS, Tang Y, Aggarwal NT, Gilley DW, et al. Hallucinations, cognitive decline, and death in Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2006;26:68–75.
75. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489–95.
76. Wolters D. Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenzen. Eine Übersicht. *Z Gerontopsychologie & -psychiatrie* 2009;22:17–56.
77. Wood S, Cummings JL, Hsu MA, Barclay T, et al. The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents. Characterization and measurement. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:75–83.
78. Zubenko GS, Moosy J, Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990;47:209–14.
79. Zuidema SU, van der Meer MM, Pennings GA, Koopmans RT. Prevalence of behavioural problems in a group of demented nursing home patients. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2006;37:19–24.

PPT – Bücherforum

Medizin des alternden Menschen

Lehrbuch zum Gegenstandskatalog der neuen ÄApprO. Herausgegeben von Gerald F. Kolb und Andreas H. Leischker. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2009. XXII, 332 Seiten, 45 Abbildungen, 100 Tabellen. Gebunden. 36,- Euro. Subskriptionspreis bis 31.12.2009: 28,- Euro.

Mit diesem umfangreichen „Vielmännerbuch“ (die Kolleginnen Dörries und Markantonaki mögen mir bitte verzeihen!) liegt ein weiterer Versuch vor, dem „Querschnittsfach Q7 – Medizin des Alterns und des alten Menschen“ durch ein Lehrbuch Leben einzuhauchen. Dabei ist die Übersichtlichkeit und Lesbarkeit, soweit bei einer durch den Gegenstandskatalog der ÄApprO bestimmten Gliederung überhaupt möglich, gut gelungen. Viele der großen Themen der Altersmedizin wie Demographie, Delir, geriatrische

Syndrome, Physiologie und Pathophysiologie des Alterns, Assessment, Rehabilitation und Schmerzbehandlung werden konzipiert dargestellt.

Bei manchen Themen aber, wie der unbeschränkten Empfehlung zum Einsatz von Hüftprotektoren, entspricht das nicht mehr dem gegenwärtigen Stand unseres Unwissens, da seit der Arbeit von Kiel et al. (2007) in *JAMA* begründete Zweifel an der Wirksamkeit und Sicherheit dieser Intervention bei der am meisten verletzungsgefährdeten Patientengruppe besteht. Für den neuro- und psychopharmakologisch interessierten Leser bleiben die Abschnitte über die Nicht-Alzheimer-Demenzen unbefriedigend und bei der Behandlung von unerwünschtem Verhalten wird nicht zwischen zugelassenen Substanzen – wie Risperidon – und anderen Substanzen mit Off-Label-Use – wie Quetiapin – unterschieden. Andere psychopharmakologische Behandlungsmöglichkeiten dieser Problematik, beispielsweise mit Antidepressiva oder Antikonvulsiva werden nicht erwähnt. Ein Kapitel über extrapyramidale Erkrankungen wie die Parkinsonkrankheit fehlt

und „Parkinson“ kommt im Stichwortverzeichnis nur im Zusammenhang mit der Demenz vor.

Aus gerontopsychiatrischer Sicht wird ein Kapitel über die im Alter sehr häufigen Depressionen und Angststörungen vermisst. Das Stichwort „Depression“ kommt nur im Zusammenhang mit dem Assessment vor.

Diese Mängel sind wahrscheinlich der Systematik des Gegenstandskatalogs zur ÄApprO und des empfohlenen Rahmencurriculums der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie geschuldet, geben dem unverbildeten studentischen Leser aber ein unvollständiges Bild von den Herausforderungen der Altersmedizin.

Trotzdem trägt das besprochene Werk im Sinne des Vorworts von Cornel C. Sieber sicherlich „zu einem hilfreichen Austausch zwischen den Hochschulen und damit perspektivisch zu einer besseren Vereinheitlichung des Lehrangebotes“ bei.

*Dr. Lutz M. Drach,
Schwerin*