



## Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, d. h. eine ausreichende »Evidenz«, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Letalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von LDL-Cholesterin oder Blutdruck. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein.

Die Therapieempfehlungen versuchen daher, insbesondere mit den »**Kategorien zur Evidenz**« trans-

parent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse klinischer Studien können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, bei der eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen das für den Patienten Richtige zu tun.

### Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

# Empfehlungen zur Therapie der Demenz

3. Auflage

Inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 31  
Sonderheft 4 (Therapieempfehlungen), Dezember 2004

<b>VORWORT</b> . . . . .	4
<b>GRUNDLAGEN</b> . . . . .	5
Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie . . . . .	5
Definition und Klassifikation . . . . .	5
Diagnostik des Demenz-Syndroms und der leichten kognitiven Störung . . . . .	6
Diagnostik der Ursachen des Demenz-Syndroms . . . . .	7
<b>THERAPIE</b> . . . . .	9
Indikationsstellung zur Therapie . . . . .	9
Therapieziele . . . . .	9
Nicht medikamentöse Therapie . . . . .	9
Pharmakotherapie . . . . .	10
<b>LITERATUR</b> . . . . .	21
<b>ANHANG</b> . . . . .	26
Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik . . . . .	26

---

Die Behandlung der Demenz beinhaltet weit mehr als die Verordnung von Antidementiva, indem sie wichtige nicht medikamentöse Maßnahmen wie z. B. Trainingstechniken, Psychotherapie und die Einbeziehung von Angehörigen einschließt. Dennoch sind Verordnung und Wirksamkeit von Antidementiva traditionell zwischen Kritikern und Befürwortern umstritten. So nahm es nicht Wunder, dass auch die letzte Auflage der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Demenz heftigen Vorwürfen ausgesetzt war. In der Zwischenzeit wurde jedoch deutlich, dass diese Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission von allen deutschsprachigen Leitlinien die höchste Übereinstimmung mit führenden internationalen Empfehlungen wie z. B. der American Society of Neurology, der New Zealand Guidelines Group oder der Canadian Consensus Conference on Dementia aufweisen. Dies konstatiert auch eine Übersicht des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützten »Kompetenznetz Demenzen« (1).

Auch die Neuauflage der Leitlinie der AkdÄ versucht auf der Grundlage der Bewertung der Ergebnisse klinischer Studien Orientierung für eine rationale Pharmakotherapie zu geben. Hier wurden neuere Publikationen zur Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz und der vaskulären Demenz einbezogen, so u. a. auch die Ergebnisse der AD2000-Studie (2), die aufgrund ihrer kritischen Sichtweise rasch von den Medien aufgegriffen wurden. Erstmals erfolgte auch der Versuch, die heterogene Datenlage zur Pharmakotherapie nicht kognitiver Störungen wie deliranter Episoden, psychotischer Symptome, Aggressivität und depressiver Syndrome bei Demenzpatienten zu bewerten.

Auch wenn die Arzneimitteltherapie nur einen Teil der Demenztherapie darstellt und die Wirksamkeit von Antidementiva noch nicht das wünschenswerte Ausmaß erreicht bzw. nicht alle Patienten davon profitieren, erscheint es in Anbetracht der Schwere der Erkrankung geboten, auch mögliche kleinere Verbesserungen und Erleichterungen anzustreben. Diese müssen allerdings wissenschaftlich hinreichend belegt sein.

Die vorliegenden Therapieempfehlungen repräsentieren den Konsens der jeweiligen Fachmitglieder, der allgemeinmedizinischen Kommissionsmitglieder und des Vorstandes der Arzneimittelkommission.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

1 [http://www.kompetenznetz-demenzen.de/html/2/2c/h\\_2c\\_1.html](http://www.kompetenznetz-demenzen.de/html/2/2c/h_2c_1.html) (Stand: Dezember 2004)

2 AD2000 Collaborative Group: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105–2115.

## Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie

Dementielle Syndrome nehmen vom 65. Lebensjahr an mit zunehmendem Alter an Häufigkeit exponentiell zu. Die Prävalenz wird bei 65- bis 70-Jährigen mit 3 bis 5 Prozent angegeben, bei 90- bis 95-Jährigen mit 30 Prozent. Das Risiko einer 65-jährigen Frau, in der ihr noch verbleibenden Lebenszeit an einer Demenz zu erkranken, liegt bei 34,5 Prozent, das eines gleichaltrigen Mannes bei 16 Prozent (1). Der Geschlechtsunterschied in der Erkrankungswahrscheinlichkeit wird in erster Linie durch die unterschiedliche Lebenserwartung verursacht. Es wird davon ausgegangen, dass derzeit in Deutschland etwa eine Million Personen an einem dementiellen Syndrom leiden.

Die häufigste Ursache eines dementiellen Syndroms im Alter ist mit ca. 60 Prozent der Erkrankungsfälle die Alzheimer-Demenz (AD). Die Alzheimer-Demenz ist pathologisch-anatomisch charakterisiert durch Synapsen- bzw. Nervenzellverlust bevorzugt in Hippocampus, Großhirnrinde und Nucleus basalis Meynert. Der Nachweis kritischer Mengen von extrazellulären Amyloidablagerungen und intrazellulären pathologischen Neurofibrillen (Alzheimer-Fibrillen) sichert histologisch die Diagnose. Der Krankheitsprozess beginnt möglicherweise bis zu Jahrzehnten vor der Manifestation des klinischen Bildes. Die Frage ob und ggf. in welcher Weise Amyloidablagerungen bzw. Alzheimer-

Fibrillen zu Synapsen- und Nervenzellverlust führen, ist ungenügend geklärt.

Pathogenetische Modelle zur Entstehung der Alzheimer-Demenz sind insbesondere an den Nervenzellverlust im Nucleus basalis Meynert geknüpft. Dieses Kerngebiet ist Ausgangspunkt aller cholinergen Afferenzen des Hippocampus und der Hirnrinde, die bei der Alzheimer-Demenz entsprechend defizitär sind. Andere wichtige pathogenetische Hypothesen stützen sich auf Fehlfunktionen der glutamatergen Übertragung im Hippocampus und in der Großhirnrinde. Die Alzheimer-Demenz wird den degenerativen Hirnerkrankungen zugeordnet.

Mit etwa 15 bis 20 Prozent der Erkrankungsfälle ist die vaskuläre Demenz (VaD) die zweithäufigste Ursache dementieller Syndrome im Alter. Pathologische Läsionen dieser Erkrankung sind komplette und inkomplette Infarkte im Großhirn. Sie werden verursacht durch zerebrale Mikro- oder Makroangiopathien, möglicherweise auch durch chronische systemische Blutdruckschwankungen. Die arterielle Hypertonie im mittleren Lebensalter gilt als wichtiger Risikofaktor (2). Hypoxisch-ischämisch bedingte Demenzen sind in ihrer Entstehung vermutlich heterogen. Von manchen Autoren werden subkortikale von kortikalen vaskulären Demenzen unterschieden, denen jeweils unterschiedliche Gefäßpathologien zugrunde liegen sollen. Die Komorbidität von Alzheimerpathologie und vaskulärer Pathologie ist insbesondere in höherem Lebensalter sehr hoch.

Dementielle Syndrome können auch bei alten Menschen wie in jedem Alter auf der Basis anderer Grunderkrankungen hervorgerufen werden, z. B. durch andere neurodegenerative Erkrankungen, Hirntumore, Vitaminmangel und vieles andere (Tabellen 1 und 7).

## Definition und Klassifikation

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass es sich beim Begriff Demenz um eine Syndrombezeichnung handelt. Das gleiche gilt zunächst auch für den Begriff der »leichten kognitiven Störung«. Der erste Schritt einer Diagnostik ist daher stets die Eingrenzung des Demenz-Syndroms bzw. des Syndroms der leichten kognitiven Störung. Erst dann erfolgt die Analyse der möglichen Ursachen des Demenz-Syndroms. Als Ursachen ergeben sich z. B. die Alzheimer-Demenz oder eine zerebrovaskuläre Erkrankung.

### Definition der Syndrome

#### 1.1 Demenz-Syndrom

Entsprechend der ICD-10 kann ein Demenz-Syndrom diagnostiziert werden, wenn intellektuelle Störungen in mehreren Bereichen nachweisbar sind und der Schweregrad dieser Störungen zu einer erheblichen Beeinträchtigung in der Bewältigung von Alltagsaufgaben führt. (Tabelle 2)

Die Symptomatik dementieller Syndrome wurde in den vergangenen Jahren überwiegend unter dem Aspekt des »kognitiven Paradigmas« gesehen. Die wichtigsten **nicht kognitiven Störungen** bei Demenz-Syndromen und deren kumulative Häufigkeit sind in Tabelle 3 dargestellt. Die meisten dieser Störungen treten passager auf und sind im Verlauf der Erkrankung nicht stabil. Angaben über die Häufigkeit dieser Symptome schwanken erheblich. Bei vaskulärer Demenz kommt Affektlabilität vor. Patienten mit mittelschweren Demenz-Syndromen sind am häufigsten betroffen. Als Belastungsfaktor für Betreuer und Angehörige sind die nicht kognitiven Störungen besonders bedeutsam. Unterschiede in der Häufigkeit

**Tabelle 1: Der Demenz zugrunde liegende Erkrankungen bei 675 autopsierten Patienten (160)**

Ursachen	Häufigkeit (%)
Alzheimer-Demenz	60
Vaskuläre Demenz	16
Alzheimer-Demenz + vaskuläre Demenz	8
Alzheimer-Demenz + Morbus Parkinson	8
Morbus Parkinson	1
Fronto-temporale Demenz (Morbus Pick)	1
Lewy-Körper-Demenz	1
Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	1
Andere Ursachen	4

**Tabelle 2: Definition der Demenz nach ICD-10 (161).**

Die Störungen von 1 und 2 müssen schwer genug sein, um eine wesentliche Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens nach sich zu ziehen. Dauer: mehr als sechs Monate

1. **Störungen des Gedächtnisses**
  - Aufnahme und Wiedergabe neuerer Informationen
  - Verlust früher erlernter und vertrauter Inhalte (in späteren Stadien)
2. **Störungen des Denkvermögens**
  - Störung der Fähigkeit zum vernünftigen Urteilen
  - Verminderung des Ideenflusses
  - Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung
3. **Störungen der emotionalen Kontrolle**
  - Störung des Sozialverhaltens
  - Störung der Motivation

**Tabelle 3: Nicht kognitive Störungen und deren kumulative Häufigkeit bei 362 Patienten mit dementiellem Syndrom (3)**

Neuropsychiatrische Symptome	Häufigkeit (%)
Apathie	45
Depression	44
Agitiertheit, Aggression	40
Ängstlichkeit	25
Irritierbarkeit	34
Schlafstörung	30
Wahn	30
Halluzinationen	16

**Tabelle 4: Strukturierte Interviews und psychometrische Tests zur Quantifizierung kognitiver Defizite bei Demenz**

Test	Durchführungsdauer	Bemerkungen
DemTect	10 min	Auch bei leichter Störung geeignet
MMST (162)	10 min	Bei leichter Störung wenig geeignet
SIDAM (163)	30 min	Bei allen Schweregraden geeignet
SKT (164)	15 min	Bei leichter Störung gut geeignet
TFDD (165)	10 min	Nur begrenzte Erfahrung über Breite der Anwendbarkeit
ZVT aus NAI (166)	10 min	Relativ spezifische Testanforderung
Uhrenzeichentest (167)	5 min	Ergänzend bei allen Schweregraden geeignet

**Abkürzungen:**

- DemTect *Demenz-Detections-Test*
- MMST *Mini-Mental-Status-Test*
- NAI *Nürnberger Alters Inventar*
- SIDAM *Structured Interview for the Diagnosis of dementia of the Alzheimer type, Multiinfarct dementia and dementias of other aetiology*
- SKT *Syndrom-Kurz-Test*
- TFDD *Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung*
- ZVT *Zahlen-Verbindungs-Test*

nicht kognitiver Störungen fanden sich zwischen den unterschiedlichen dementiellen Syndromen nicht (3).

**1.2 Leichte kognitive Störung**

In der aktuellen klinischen und wissenschaftlichen Diskussion spielt die leichte kognitive Störung eine wichtige Rolle. Darunter werden subjektiv empfundene und klinisch objektivierbare Gedächtnisstörungen bei im übrigen intakten kognitiven Funktionen verstanden. Die Gedächtnisstörungen sind nicht so ausgeprägt, dass sie die Alltagsaktivitäten beeinträchtigen. Die Diagnose eines Demenz-Syndroms kann somit nicht gestellt werden.

Die »leichte kognitive Störung« wird von verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich definiert und unter vielfältigen Bezeichnungen beschrieben. Die Diagnose der »leichten kognitiven Störung« nach ICD-10 setzt ursächlich eine körperliche Erkrankung voraus.

Wesentlich ist, dass die leichte kognitive Störung von manchen Autoren als ein Frühstadium der Alzheimer-Demenz verstanden wird, während andere Autoren sie mehr den altersabhängigen kognitiven Veränderungen zuordnen. In Abhängigkeit der zugrunde gelegten Definition schwankt die Rate der Fälle von Personen mit leichter kognitiver Störung, die innerhalb eines Jahres eine Demenz entwickeln (Konversion) erheblich (1 bis 50 %) (4).

**Diagnostik des Demenz-Syndroms und der leichten kognitiven Störung**

Demenz-Syndrom, leichte kognitive Störung  
Wesentliche Instrumente der Diagnose eines Demenz-Syndroms sowie leichter kognitiver Störungen sind eine **gezielte Anamneseerhebung** einschließlich der Befragung von Angehörigen. Eine Liste von Fragen und Aufgaben, die die wichtigsten Bereiche kognitiver Funktionen abdecken, ist im **MMST** (Mini-Mental-Status-Test) zusammengestellt (5) (vgl. auch zu Abkürzungen Tabelle 4). Mit dem MMST bestehen international breite Erfahrungen. Normwerte aus verschiedenen Altersgruppen sind vorhan-



den (6). Tests sollten im Rahmen der Erstuntersuchung unbedingt durchgeführt werden, um den Schweregrad der Demenz zu quantifizieren. Dies ist auch in Hinsicht auf spätere Therapiekontrollen nötig. Neuere Tests, wie der **DemTect** oder der **TFDD** sind möglicherweise geeigneter, jedoch bisher vergleichsweise wenig untersucht. In der Regel dauert ihr Einsatz nicht länger als 10 Minuten. Sie können auch von geschultem Praxispersonal durchgeführt werden. Andere in Deutschland eingeführte strukturierte Interviews und Tests zur Quantifizierung kognitiver Funktionsstörungen sind z. B. das **Nürnberger Altersinventar (NAI)**, das **SIDAM** und der **SKT**. Die **ADAS** (Alzheimer's Disease Assessment Scale) bzw. die **ADAS-cog (7;8)** ist ein strukturiertes Interview mit Testteilen, das in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt wurde, jedoch als Routineinstrument für die Praxis wegen seines Umfangs wenig geeignet ist. Keines dieser Verfahren ist als Screening-Instrument geeignet. Ihre Anwendung setzt stets die Syndromdiagnose Demenz voraus (weitere Informationen zu psychometrischen Tests und Schweregradeinteilung siehe auch (9)). Die genannten Instrumente sind bei ausgeprägten depressiven Syndromen sowie bei umschriebenen Hirnstörungen wie z. B. einer Aphasie nicht anwendbar.

SIDAM und DemTect geben auch Schwellenwerte für die Syndromdiagnose »leichte kognitive Störung« an.

Wegen der großen Häufigkeiten der Bedeutung von depressiven Syndromen empfiehlt sich für deren Erfassung die geriatrische Depressionsskala (**GDS**).

## Diagnostik der Ursachen des Demenz-Syndroms

### Alzheimer-Demenz

Die Diagnose »Alzheimer-Demenz (AD)« setzt den Ausschluss von pathologischen Befunden voraus, die ihrerseits eine Demenz verursachen können. Positive Marker für die Diagnose einer Alzheimer-Demenz sind jedoch zunehmend verfügbar. Hinweise auf eine Alzheimer-Demenz lassen sich aus den Befunden bildgebender Verfahren wie CT und MRT ableiten. Bei der

**Tabelle 5: Diagnostische Kriterien für die Alzheimer-Demenz ICD-10**

1. Vorliegen einer Demenz
2. Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung
3. Fehlen klinischer Hinweise oder spezieller Untersuchungsbefunde, die auf eine System- oder andere Hirnkrankheit hinweisen, welche ihrerseits eine Demenz verursachen kann
4. Fehlen eines plötzlichen apoplektiformen Beginns oder neurologischer Herdzeichen

**Tabelle 6: Diagnostische Kriterien für vaskuläre Demenz nach Roman et al. (10) (vereinfacht)**

1. Demenz-Syndrom
2. Nachweis einer zerebrovaskulären Erkrankung
3. Zusammenhang zwischen 1. und 2. durch zeitlichen Bezug zwischen Infarkt und Manifestation der Demenz (Demenzbeginn innerhalb von drei Monaten nach Schlaganfall) oder schrittweise Verschlechterung

**Tabelle 7: Weitere Ursachen dementieller Syndrome**

1. **Endokrinopathien**
  - Hypothyreose
  - Hyperthyreose
  - Hypoparathyreoidismus
  - Hyperparathyreoidismus
2. **Vitaminmangelkrankheiten**
  - B<sub>12</sub>-Mangel
  - Folsäuremangel
  - B<sub>1</sub>-Mangel
  - B<sub>6</sub>-Mangel
3. **Metabolische Enzephalopathien**
  - chronisch hypoxische Zustände
  - chronische Lebererkrankungen (z. B. M. Wilson, Hämochromatose, Leberzirrhose)
  - chronische Nierenerkrankungen (z. B. Dialyse-Enzephalopathie)
4. **Intoxikationen**
  - Industriegifte (Kohlenmonoxid, Quecksilber, Blei, Perchlorethylen)
  - Arzneimittel (z. B. Kardiaka, Antihypertensiva, Psychopharmaka)
  - Alkoholabhängigkeit
5. **Elektrolytstörungen**
  - Hyponatriämie (z. B. diuretische Behandlung)
  - Hypernatriämie
6. **Rheologisch bedingte Störungen**
  - Polyzythämie, Hyperlipoproteinämie, multiples Myelom
7. **Chronische Infektionskrankheiten**
  - bakteriell: M. Whipple, Neurosyphilis, Neuroborreliose
  - viral: Zytomegalie, HIV-Enzephalitis, progressive multifokale Leukenzephalopathie
8. **Spätformen der Leukodystrophien, z. B. Zeroidlipofuszinose**

Alzheimer-Demenz findet sich in der Regel eine globale Hirnatrophie sowie eine Betonung der Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens (Hippocampus und Gyrus parahippocampalis). Nuklearmedizinische Verfahren können in seltenen Fällen differentialdiagnostisch von Bedeutung sein. Gleiches gilt für EEG-Untersuchungen, die beispielsweise eine Abgrenzung der frontotemporalen Demenz von der Alzheimer-Demenz ermöglichen können und die in einem bestimmten Stadium der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung Hinweise auf die Diagnose liefern. Die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens, in der Regel in Form von CT oder MRT, sollte in jedem Fall bei dementiellen Erkrankungen angestrebt werden. Die Genotypisierung des ApoE ist kein Bestandteil der Diagnostik der Alzheimer-Demenz. Liquordiagnostik leistet derzeit noch keinen klinisch bedeutsamen Beitrag zur Diagnose der Alzheimer-Demenz oder der vaskulären Demenz, wohl aber in der Abgrenzung gegenüber entzündlichen Erkrankungen als Ursache des Demenz-Syndroms.

## Vaskuläre Demenz

Unter dem Oberbegriff »vaskuläre Demenz (VaD)« werden verschiedene vaskuläre Schädigungstypen zusammengefasst. Die wichtigsten sind die Demenz nach Schlaganfall, die Multiinfarkt-Demenz sowie die subkortikale vaskuläre Demenz. Für die Diagnose der vaskulären Demenz existieren eine Reihe von internationalen Vorschlägen, die jedoch zum Teil nur geringe Übereinstimmung aufweisen. Die größte Verbreitung haben die Diagnosekriterien nach Roman et al. (Tabelle 6) gefunden (10). Eine Verschlüsselung nach Subtypen ist nur nach ICD-10 möglich (11). Ein CT bzw. ein MRT ist bei Verdacht auf vaskuläre Demenz notwendig zum Nachweis von Infarkten, Lakunen und Marklagerläsionen. Das MRT ist dem CT in seinem räumlichen Auflösungsvermögen überlegen. Nachteil des MRT kann die Häufigkeit von unspezifischen hyperintensiven Marklagerveränderungen sein, die oft zu Unrecht als Hinweise auf eine vaskuläre Demenz interpretiert werden.

Andere Ursachen dementieller Syndrome  
Andere mögliche Ursachen einer Demenz sind in Tabelle 7 zusammengestellt und müssen bei entsprechenden Verdachtsmomenten gezielt ausgeschlossen werden. Allerdings ist auch die Häufigkeit der genannten Störungen zu berücksichtigen. Generell empfiehlt sich die Bestimmung von Vitamin B<sub>12</sub> sowie von TSH im Serum.

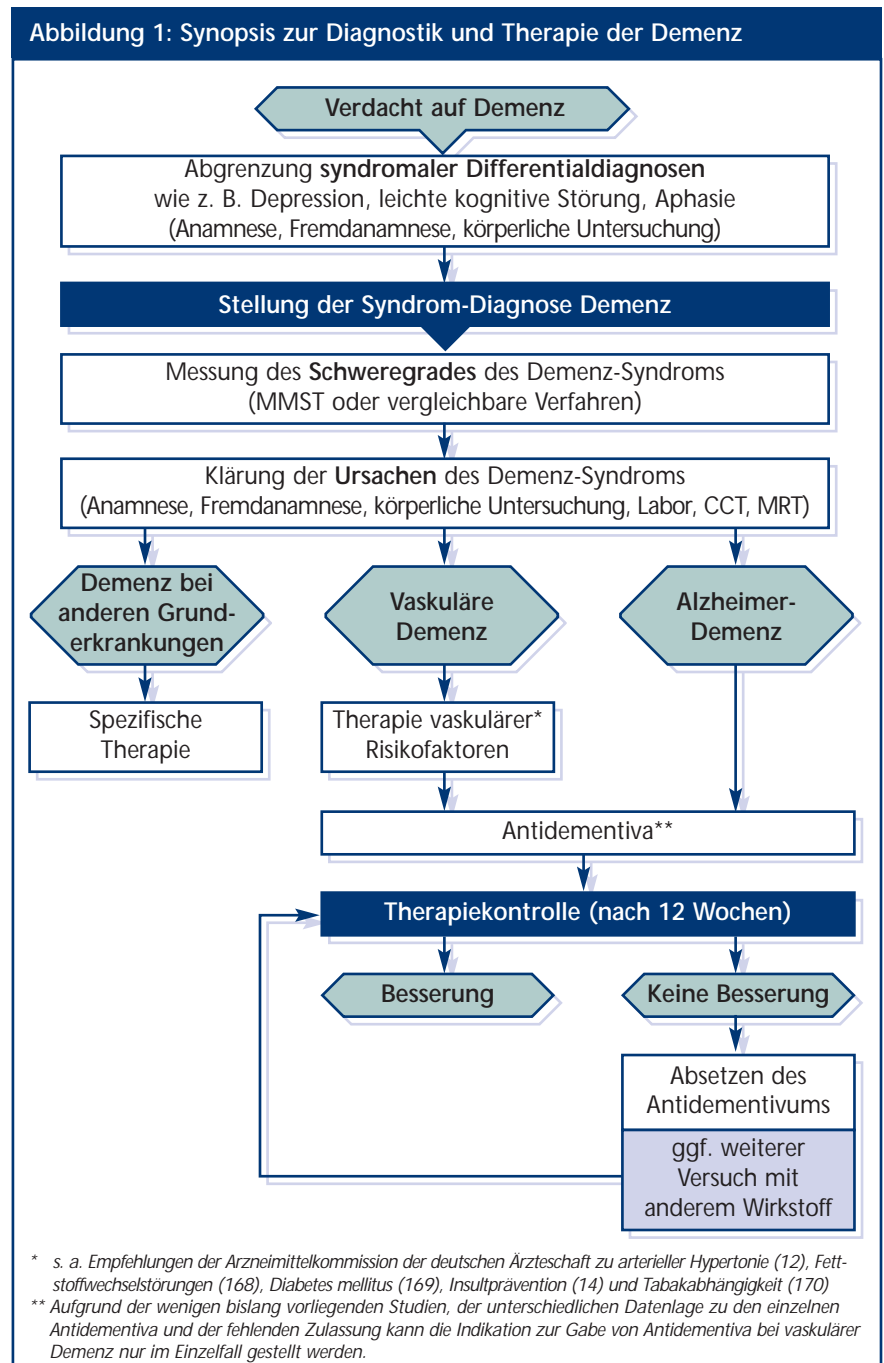
Einige Arzneimittel mit anticholinergen Wirkungen, z. B. Antihistaminika

(z. B. Promethazin), Antidepressiva (Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren = NSMRI\*) und Neuroleptika sowie Benzodiazepine können kognitive Leistungen beeinträchtigen.

Eine Übersicht zum **Ablauf von Diagnostik und Therapie** vermittelt Abbildung 1.

\* Nach einer traditionellen Nomenklatur, die auf die chemische Struktur statt auf den Wirkungsmechanismus abzielt, werden NSMRI auch »Trizyklika« genannt.

Abbildung 1: Synopsis zur Diagnostik und Therapie der Demenz



\* s. a. Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu arterieller Hypertonie (12), Fettstoffwechselstörungen (168), Diabetes mellitus (169), Insultprävention (14) und Tabakabhängigkeit (170)

\*\* Aufgrund der wenigen bislang vorliegenden Studien, der unterschiedlichen Datenlage zu den einzelnen Antidementiva und der fehlenden Zulassung kann die Indikation zur Gabe von Antidementiva bei vaskulärer Demenz nur im Einzelfall gestellt werden.



## Indikationsstellung zur Therapie

Die Grundlage für eine Behandlung mit Antidementiva ergibt sich aus der Diagnose **Alzheimer-Demenz bzw. vaskuläre Demenz**. Insbesondere bei vaskulären Demenzen kann aber auch die internistische Therapie von ausschlaggebender Bedeutung sein. Dazu gehört beispielsweise die optimale medikamentöse Einstellung von Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie oder Diabetes mellitus. Patienten mit vaskulärer Demenz, bei denen sich in CT oder MRT Infarkte oder Lakunen nachweisen lassen, sollten Thrombozytenaggregationshemmer erhalten. Ungenügend behandelte internistische Grunderkrankungen können auch das Zustandsbild einer Alzheimer-Demenz verschlechtern oder komplizieren. Hier wird auf die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur arteriellen Hypertonie (12) und zur Herzinsuffizienz (13) verwiesen. In seltenen Fällen kann auch eine Fehlernährung Ursache oder häufiger Folge einer dementiellen Erkrankung sein, die dann einer Korrektur bedarf.

Treten zusätzlich zu den kognitiven Defiziten **Verhaltensstörungen** (»nicht-kognitive Störungen«) auf, so kann deren symptomatische Therapie mit Neuroleptika oder Antidepressiva notwendig sein.

In Fällen, in denen klinische oder technische Untersuchungen Hinweise auf ursächlich behandelbare Erkrankungen ergeben haben, werden die Patienten einer spezifischen Therapie zugeführt. Bleiben aber z. B. nach der operativen Versorgung eines subduralen Hämatoms oder nach einem Schädel-Hirn-Trauma kognitive Störungen zurück, kann in begründeten Einzelfällen ein Therapieversuch mit einem Antidementivum gerechtfertigt sein.

## Therapieziele

Bei der Alzheimer-Demenz ist eine auf die Ätiologie zielende Therapie zur Zeit nicht möglich. Bei der vaskulären Demenz erscheint eine Prophylaxe zerebraler Infarkte in Grenzen prinzipiell

möglich und sollte sorgfältig beachtet werden (s. a. Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Infarkts (14)).

Als **therapeutische Ziele** werden angestrebt:

1. Verbesserung der Symptomatik
2. Verlangsamung oder Stillstand der Symptomprogression

Dass die **Verbesserung der Symptomatik** ein Therapieziel ist, ist unmittelbar einleuchtend und allgemein akzeptiert. Zu verschiedenen Antidementiva liegen klinische Studien vor, die eine Verbesserung der Symptomatik in den ersten Wochen oder Monaten nach Therapiebeginn im Vergleich zu Placebo belegen. Dieser Effekt ist bei den aktuell verfügbaren Antidementiva jedoch gering.

Insbesondere im Zusammenhang mit der Alzheimer-Demenz wird in der letzten Zeit auch einer **Verlangsamung oder eines Stillstandes der Symptomprogression** große Bedeutung beigemessen. Bei der begrenzten Wirksamkeit der verfügbaren Substanzen wird nach der initialen Verbesserung der Symptomatik nach etwa zwölf Monaten durch die Progression des Krankheitsprozesses der klinische Ausgangsbefund wieder erreicht. Auch ein »Responder« ist damit nach einer 12-monatigen, im Vergleich zu einer Placebogabe erfolgreichen Therapie dennoch zum unmittelbar vor Therapiebeginn vorhandenen Schweregrad der Symptomatik zurückgekehrt. Das Hinauszögern der Verschlechterung verdient jedoch Anerkennung als wichtiges eigenständiges Therapieziel. Die Verzögerung der Verschlechterung kann beispielsweise den Aufschub einer Heimeinweisung ermöglichen. Damit sind zunächst keine Vorstellungen über das spezifische Eingreifen der verschiedenen Substanzen in den Krankheitsprozess selbst verbunden. Bei der vaskulären Demenz kann der Verlauf variabler sein und zu vorübergehender spontaner Besserung führen.

## Nicht medikamentöse Therapie

Bei leichter kognitiver Störung und **leichten Stadien der Demenz** zielen nicht medikamentöse Interventionen zunächst auf eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit ab. Zu nennen sind **Trainingsmaßnahmen** auf der Basis von Mnemotechniken, verhaltenstherapeutische Ansätze oder Trainingsprogramme von Institutionen wie Tagespflege und Tageskliniken, die zumeist verschiedene Therapieformen integrieren. Trainingserfolge können zwar grundsätzlich erzielt werden, ihr Effekt hält aber nur kurz an, und häufig werden nur gerade trainierte Verhaltensweisen beeinflusst. Dabei sind die Anforderungen, die an den Patienten gestellt werden, individuell anzupassen. Vor einer unkritischen Anwendung z. B. computergestützter Trainingsprogramme ist zu warnen, da die Patienten dauernd mit ihren Defiziten konfrontiert werden. Generell ist die Stabilisierung individuell noch vorhandener Ressourcen ein wichtiges Ziel. **Häufig ist die psychotherapeutische Bearbeitung emotionaler und motivationaler Persönlichkeitsaspekte wichtiger als die Fokussierung auf den kognitiven Leistungsaspekt.**

Von außerordentlicher Bedeutung ist, frühzeitig den Patienten und seine Angehörigen detailliert über das Wesen der Erkrankung und die mögliche Prognose aufzuklären und sie auf dem bevorstehenden, in der Regel sehr schwierigen Weg unterstützend und beratend zu begleiten. Bei leichten kognitiven Störungen ist der Hinweis wichtig, dass es sich hierbei nicht um eine Alzheimer-Demenz handeln muss, eine Sorge, die die Patienten häufig quält. Bei fortgeschrittenen Demenzfällen ist auch der Hinweis auf Institutionen und Ansprechpartner einschließlich sozialer Hilfen vor Ort wichtig. Durch frühes Einbeziehen der Familie und eventuell weiterer Betreuungspersonen kann auch in fortgeschrittenen Fällen ein Verbleib des Patienten in seiner vertrauten Umgebung lange aufrechterhalten werden. Im Umgang mit Demenzkranken sollten Angehörige oder Pflegepersonal ver-

suchen, die subjektive Weltsicht der Betroffenen zu verstehen. Bemühungen, die möglicherweise unzutreffende Weltsicht der Betroffenen zu korrigieren, sollten unterbleiben, da sie häufig die Symptomatik und das Befinden erheblich verschlechtern. Im stationären wie im häuslichen Bereich ist damit auch eine Umweltgestaltung, die auf die krankheitsbedingten Veränderungen des Patienten eingeht, von wesentlich größerer Bedeutung als Versuche, den Patienten allgemein akzeptierten Umweltnormen anzupassen.

## Pharmakotherapie

### I. Pharmakotherapie kognitiver Störungen

Antidementiva können als Substanzen definiert werden, die kognitive Störungen und wahrscheinlich zum Teil auch nicht kognitive Symptome bei demenziellen Syndromen verbessern.

#### *Wirksamkeitsnachweis*

Die Vorgehensweise zum Wirksamkeitsnachweis von Antidementiva mittels klinischer Studien ist im deutschsprachigen Raum von verschiedenen Kommissionen diskutiert und in Form von Empfehlungen zusammengefasst worden (15). Als Methode wird die Psychometrie eingesetzt. Biologische Verfahren stehen heute zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie mit Antidementiva nicht zur Verfügung. Seit Januar 1998 liegen die Leitlinien der Europäischen Union zur klinischen Prüfung von Antidementiva vor (16). Darin wird zum Wirksamkeitsnachweis im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie von wenigstens sechs Monaten Dauer eine Besserung der Symptomatik auf mindestens zwei der folgenden Ebenen gefordert, wobei eine Überlegenheit der Verumgruppe im Bereich der Kognition obligat ist.

1. Kognition (kognitive Ebene)
2. Aktivitäten des täglichen Lebens (funktionale Ebene)
3. Klinischer Gesamteindruck (globale Ebene)

**Zu 1.:** Die **kognitiven Leistungen** sollen durch objektive Tests gemessen werden, die nicht nur verschiedene Gedächtnisfunktionen sondern auch Sprache, konstruktive Fähigkeiten, Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit erfassen. In den meisten internationalen Studien wird zur Zeit zu diesem Zweck die Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) verwendet, die sich aus einem Testanteil für kognitive Leistungen (ADAS-cog) und einem solchen für nicht kognitive Symptome (Tremor, Depression, Wahn, psychomotorische Unruhe etc.) zusammensetzt. Bei unbehandelten Alzheimer-Patienten verschlechtern sich die ADAS-Werte um etwa 8–10 % pro Jahr (4–5 % pro 6 Monate), d. h. eine antidementiv wirksame Substanz müsste sich signifikant davon unterscheiden (17).

**Zu 2.:** Die Beurteilung der **Aktivitäten des täglichen Lebens** (ADL = activities of daily life) stützt sich meistens auch auf Informationen durch pflegende Angehörige. Die Untersuchung der ADL ist wichtig, um die Bedeutung der Medikation für die Verbesserung der Bewältigung der Alltagsaktivitäten zu messen. Verschiedene verfügbare Skalen fragen grundlegende Alltagsaktivitäten ab, wie Ankleiden, Selbständigkeit in der Körperpflege, Einkaufen, Handhabung finanzieller Angelegenheiten und Ähnliches.

**Zu 3.:** Unter dem **klinischen Gesamteindruck** wird die globale subjektive Bewertung eines erfahrenen Arztes verstanden, in die Informationen aus verschiedenen Quellen eingehen. Ein häufig verwendetes Instrument zur Erfassung von Veränderungen im klinischen Gesamteindruck ist der **CIBIC-plus** (Clinician Interview-Based Impression of Change).

Die CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products)-Leitlinie der Europäischen Union ist zurzeit lediglich für die Therapie der Alzheimer-Demenz im Sinne der Verbesserung der Symptomatik verabschiedet, nicht jedoch für die Verlangsamung oder den Stillstand der Symptomprogression bei Alzheimer-Demenz und nicht für die Therapie der vaskulären Demenz.

Darüber hinaus wären Langzeitstudien zu härteren Endpunkten wie z. B. Pflegeheimaufnahme und Pflegeaufwand wünschenswert.

#### *Therapeutisches Vorgehen*

Die wissenschaftliche Basis als Grundlage zur Auswahl einzelner Antidementiva ist für die verschiedenen Substanzen sehr unterschiedlich. Für alle in Deutschland zugelassenen **Acetylcholinesterasehemmer** sind Studien an diagnostisch gut definierten Patientengruppen durchgeführt worden. Für **Memantin** liegen eine Studie bei Alzheimer-Demenz und zwei Studien bei vaskulärer Demenz vor, die modernen diagnostischen Standards genügen. Nur für diese Arzneimittel bietet sich daher eine diagnosebezogene Darstellung der therapeutischen Effekte an. Die übrigen in Deutschland zugelassenen, zum Teil seit vielen Jahren im Handel befindlichen Antidementiva sind in ihrer Wirksamkeit in heterogenen Stichproben untersucht und werden daher als Einzelsubstanzen besprochen. In Deutschland sind Acetylcholinesterasehemmer und Memantin nur zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen.

#### Alzheimer-Demenz

Die medikamentösen therapeutischen Möglichkeiten sind für die Alzheimer-Demenz gut untersucht.

#### *Acetylcholinesterasehemmer*

Der Mangel des Transmitters Acetylcholin in der Hirnrinde ist einer der konsistentesten neurobiologischen Befunde bei der Alzheimer-Demenz. Acetylcholinesterasehemmer sollen durch eine Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase wirksam werden und die Konzentration des verfügbaren Acetylcholins im synaptischen Spalt erhöhen. Derzeit im Handel verfügbare Vertreter dieser Gruppe sind Donepezil, Galantamin, Rivastigmin und Tacrin. Tacrin spielt wegen der erheblichen Lebertoxizität in der Verschreibungspraxis keine Rolle mehr. Acetylcholinesterasehemmer sind bislang zur Behandlung leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz zugelassen, wenngleich erste Studien auch auf positive

Wirkungen bei schwerer Alzheimer-Demenz und bei vaskulärer Demenz hinweisen.

**Donepezil** ist ein selektiver reversibler Hemmer der Acetylcholinesterase. Im Vergleich zu Tacrin entfaltet Donepezil nur eine sehr geringe periphere Hemmung der Acetylcholinesterase. Die lange Halbwertszeit erlaubt eine tägliche Einmalgabe. **Galantamin** ist ein reversibler Hemmer der Acetylcholinesterase und außerdem ein allosterischer Modulator der nikotinischen cholinergen Rezeptoren. Galantamin wird in zwei Einzeldosen täglich eingenommen. Galantamin war bereits in den 1980er Jahren in Österreich zur Behandlung von Demenzen zugelassen. Die verwendeten Dosen lagen mit bis zu 60 mg deutlich über den aktuell empfohlenen. **Rivastigmin**, ein relativ selektiver, pseudoirreversibler Acetylcholinesterasehemmer, wird in zwei Einzeldosen täglich verabreicht. Rivastigmin hemmt auch die Butyrylcholinesterase.

Die Wirksamkeit von **Acetylcholinesterasehemmern** wurde in einer Reihe von klinischen Studien belegt (18–23). So zeigte z. B. **Donepezil** in zwei jeweils sechs Monate dauernden plazebokontrollierten Doppelblindstudien signifikante Verbesserungen gegenüber Plazebo in den Bereichen kognitive Leistung (ADAS-cog), globales Arzturteil und Alltagskompetenz (24;25). Die Verum-Plazebo-Differenz betrug in beiden Studien im Gruppenvergleich nach sechs Monaten unter der täglichen Dosis von 10 mg 2,9 ADAS-cog-Punkte. Bei einer Dosis von 5 mg/Tag war die Differenz geringer. In einer Responder-Analyse verbesserten sich 25,2 % der Fälle, die eine Dosis von 10 mg/Tag erhalten hatten, um mehr als 6 ADAS-cog-Punkte gegenüber 7,8 % in der Plazebogruppe. Auch in einer neueren Studie konnten im Rahmen sekundärer Endpunkte für Kognition und funktionelle Parameter Vorteile gegenüber Plazebo gesichert werden (26). Für die primären Endpunkte Pflegeheimaufnahme und Krankheitsprogression ergab sich kein signifikanter Vorteil einer Gabe von Donepezil, ein Ergebnis, das jedoch durch mangelnde Power ohne

entsprechende Aussagekraft bleibt. Außerdem wäre es in dieser Studie notwendig gewesen, nach der zwölfwöchigen Vorphase eine Responder-Analyse inkl. Randomisierung vorzunehmen und in die plazebokontrollierte Langzeitstudie einzuschließen.

Seit Ende der 1990er Jahre wurde **Galantamin** in drei plazebokontrollierten Doppelblindstudien an insgesamt über 2000 Patienten untersucht, deren Dauer fünf bzw. sechs Monate betrug (27–29). In allen drei Studien wurde der ADAS-cog als Instrument zur Messung der kognitiven Veränderungen verwendet. Die Untersuchung ergab eine statistisch signifikante Besserung der Verumgruppen gegenüber Plazebo bei Dosen zwischen 16 und 32 mg/Tag. Die Verum-Plazebo-Differenz betrug im Gruppenvergleich nach fünf bzw. sechs Monaten 3,0 bzw. 3,9 ADAS-cog-Punkte bei einer Dosis von 16 bis 32 mg/Tag. In einigen Analysen ergab eine Dosis von 8 mg/Tag keine statistisch signifikanten Effekte. Auch im ärztlichen Globalurteil (CIBIC-plus) war die mit Galantamin behandelte Patientengruppe der Plazebogruppe signifikant überlegen. Die Fertigkeiten des täglichen Lebens nahmen in zwei Studien unter Galantamin weniger ab als unter Plazebo (27;28).

**Rivastigmin** wurde in zwei plazebokontrollierten Doppelblindstudien von sechs Monaten Dauer an insgesamt 1400 Patienten mit Alzheimer-Demenz untersucht. Patienten, die 6–12 mg Rivastigmin erhalten hatten, zeigten eine signifikante Besserung ihrer kognitiven Leistungen. Auch im globalen Arzturteil war die Verum-Plazebo-Differenz signifikant. In einer Studie (30) war die Abnahme der Alltagskompetenz unter Plazebo signifikant schlechter als unter Rivastigmin. Die Verum-Plazebo-Differenz betrug nach sechs Monaten 1,6 ADAS-cog-Punkte (30) bzw. 3,8 ADAS-cog-Punkte (31) bei einer Dosis von 6 bzw. 12 mg/Tag.

Die Wirksamkeit der drei Substanzen bei leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz ist durch eine Reihe von Studien belegt. Einzelne, z. T. auch kaum gerechtfertigte Kritikpunkte (32) an den vorliegenden Studien sind nicht

geeignet, deren Gesamtergebnisse in Frage zu stellen. In Metaanalysen fanden sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Acetylcholinesterasehemmer (18;33). Einzelne Studienergebnisse weisen auch auf eine Wirksamkeit bei fortgeschrittener Alzheimer-Demenz sowie bei Verhaltensstörungen hin (34).

Die Ergebnisse sind weitgehend konsistent und reproduzierbar. Hierzu hat sicher auch die ähnliche, in den verschiedenen Studien angewendete Methodik beigetragen. Im Gruppenvergleich von Verum und Plazebo sind die Wirkungen der Acetylcholinesterasehemmer zwar zweifelsfrei nachgewiesen, sie sind im Ausmaß aber begrenzt (21;35).

Ein allgemein akzeptiertes Kriterium zur Bewertung der klinischen Relevanz psychometrischer Ergebnisse liegt nicht vor (36). Bei einer dem natürlichen Krankheitsverlauf entsprechenden Verschlechterung der Kognition ohne Behandlung um vier Punkte in einem halben Jahr und um 7–8 (5–11) Punkte pro Jahr auf der ADAS-cog-Skala wird eine medikamentöse Verbesserung in diesen Größenordnungen für relevant angesehen (22;37–39). Nicht alle Patienten sprechen gleichermaßen auf die Gabe von Antidementiva an. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sich unter Donepezil (10 mg/Tag) 53,5 % der behandelten Fälle um 4 oder mehr ADAS-cog-Punkte verbessern gegenüber 26,8 % der Plazebo-Fälle. Um 7 oder mehr ADAS-Punkte verbessern sich unter Donepezil (10 mg/Tag) 25,2 % der Patienten und 7,8 % unter Plazebo (40).

Sowohl für Donepezil (41), Galantamin (29) als auch für Rivastigmin (42) liegen Hinweise auf eine Verzögerung der Symptomprogression bei Alzheimer-Demenz vor. Erst nach etwa einem Jahr einer Therapie mit einem Acetylcholinesterasehemmer unterschreiten die kognitiven Leistungen den Ausgangswert vom Beginn der Therapie. Eine neuere Untersuchung mit Donepezil lässt die Interpretation zu, dass die Behandlung nicht für mehrere Wochen unterbrochen werden sollte (41). Auch findet sich allgemein eine Dosis-Wirkungsbeziehung, weshalb individuell möglichst hoch dosiert werden sollte.

Die Häufigkeit von Übelkeit als **unerwünschte Arzneimittelwirkung** (Tabelle 8) liegt bei Rivastigmin höher als bei Donepezil. Galantamin nimmt eine Mittelstellung ein. Bei allen Acetylcholinesterasehemmern ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen auch von der Geschwindigkeit der Dosissteigerung abhängig.

## Memantin

Memantin ist ein nicht kompetitiver Antagonist des NMDA-Rezeptors (NMDA = N-Methyl-D-Aspartat), der seit 2002 in Europa und nunmehr auch in den USA zur Behandlung der fortgeschrittenen, d. h. mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz zugelassen ist. Die Blockade des NMDA-Kanals soll in physiologischer Weise erfolgen und somit insbesondere vor den exzitatorischen Wirkungen pathologisch erhöhter Glutamatkonzentrationen schützen. Diese Befunde sind ausschließlich tierexperimentell gewonnen. Die Frage, ob bei der Alzheimer-Demenz tatsächlich die Glutamatkonzentration chronisch erhöht ist, ist bislang unbeantwortet geblieben.

**↑** In einer doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie (43) an initial 252 Patienten (zu Studienende waren es noch 181) mit fortgeschrittener Alzheimer-Demenz zeigte die Behandlung mit Memantin über einen Zeitraum von sechs Monaten im Vergleich zu Plazebo eine günstige Wirkung (44). Der MMST-Score lag zwischen 3 und 14, im Durchschnitt bei 8 Punkten (alle Patienten hatten Schwierigkeiten, sich ohne Hilfe anderer anzukleiden). Primäre Endpunkte waren sowohl Bewertungsparameter für das klinische Globalurteil (CIBIC-plus) als auch eine Skala, die die Alltagskompetenz (ADCS-ADL) maß. Eine Bewertung der Kognition wurde nicht angestrebt, da diese bei dem zu prüfenden Schweregrad der Demenz nur schwierig zu erheben ist und sich zudem, bei Verbesserung von relevantem Ausmaß, auch in Globalurteil oder Alltagskompetenz niederschlagen sollte (44)\*\*. Von den beiden primären Endpunkten konnte für den funktionellen Parameter zur Beurteilung der Alltagskompetenz (ADCS-ADL) ein

statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Plazebo gesichert werden. Für CIBIC-plus fand sich ein signifikanter Effekt jedoch nur dann, wenn die ausgefallenen Patienten nicht mit einbezogen wurden ( $p = 0,025$ ).

Weitere Studien zur klinischen Wirksamkeit von Memantin wurden überwiegend an **ätiologisch nicht spezifizierten Mischpopulationen** von Demenzen durchgeführt, sie sind daher und aus verschiedenen anderen Gründen nicht zum Wirksamkeitsbeleg bei Alzheimer-Demenz geeignet. Hierzu gehören einige ältere, jedoch recht kurze (4–6 Wochen) und kleine ( $n = 60–88$ ) Studien an Patienten mit *leichter bis mittelgradiger* Demenz, zu der heute für Memantin keine Zulassung mehr besteht (45–47), aber auch eine jüngere Studie zu Patienten mit *mittelschwerer bis schwerer* Demenz, die positive Effekte bei globalen und funktionalen Parametern zeigt, deren Aussagekraft weiter durch eine Prüfdosis von Memantin 10 mg/Tag, die nicht der empfohlenen Erhaltungsdosis entspricht, eine kurze Studiendauer von zwölf Wochen (CPMP-Empfehlung: mindestens sechs Monate) eingeschränkt wird und zudem auf Patienten mit möglicher Alzheimer-Demenz nur im Rahmen einer Subgruppenanalyse Bezug nimmt (36).

Insgesamt steht die Datenbasis und damit die Evidenz für die Wirksamkeit von Memantin aber deutlich hinter der für die Acetylcholinesterasehemmer zurück. Für Memantin steht nur eine Studie zur Verfügung (43), die den methodischen Standards entspricht, die bei einer Reihe von Zulassungsstudien für die Acetylcholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz angewendet wurden. Die Ergebnisse dieser Studie werden teilweise durch andere, weniger klare Untersuchungen unterstützt. Es ist davon auszugehen, dass Memantin bei mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Demenz einen positiven Effekt auf funk-

tionelle Parameter zur Alltagskompetenz hat. Weitere Studien sind allerdings notwendig (48;49).

Erste Befunde hinsichtlich gewisser, für eine kurze Zeit anhaltender günstigerer Wirkungen (kognitive, funktionelle und globale Parameter) einer **Kombination** von Memantin und Donepezil bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Demenz bedürfen ebenfalls einer Bestätigung durch weitere Studien (50).

**Unerwünschte Wirkungen** sind bei Memantin selten. Genannt werden Halluzinationen, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit (51).

## Vaskuläre Demenz


Keine Substanz hat bislang eine Zulassung für die Indikation »vaskuläre Demenz« in Deutschland oder Europa. Die Datenlage zur medikamentösen Behandlung der vaskulären Demenz hat sich allerdings in den letzten Jahren verbessert. Kontrollierte Studien zur medikamentösen Therapie liegen vor für Donepezil, Galantamin und Memantin. Beurteilungskriterien wurden von den verschiedenen Zulassungsbehörden bisher nicht festgelegt. Es liegt dennoch nahe, sich an dem Mehrebenenmodell der CPMP-Empfehlungen für die Alzheimer-Demenz zu orientieren.


Für **Acetylcholinesterasehemmer** konnten am Beispiel des Wirkstoffes Donepezil günstige Wirkungen auch bei vaskulärer Demenz gesichert werden (52). Hierauf weisen auch Ergebnisse zu Galantamin hin.

**↑** **Donepezil** wurde in zwei Studien an Patienten ( $n = 616$ ;  $n = 603$ ) mit »möglicher oder wahrscheinlicher« vaskulärer Demenz entsprechend den NINDS-AIREN-Kriterien untersucht (53;54). Für Donepezil zeigte sich eine signifikante Verbesserung auf der kognitiven (ADAS-cog), globalen (CIBIC-plus) und teilweise auch auf der funktionalen (ADFACS) Ebene gegenüber der Plazebogruppe. Interessant ist, dass sich die Plazebogruppe nicht verschlechterte. Dies entspricht den Erwartungen für Fälle vaskulärer Demenz und kann als Bestätigung für die gewählten Einschlusskriterien der vaskulären Demenz in dieser Studie gewertet werden.

\*\* »The Note for Guidance on Medicinal-Products in the Treatment of Alzheimer's Disease (CPMP/EWP/553/95) is mainly applicable to mild to moderate Alzheimer's disease but may be adapted for use in preparing guidance for drug trials in other specific forms of dementia«(44).



 **Galantamin** wurde in einer sechs Monate dauernden Studie an Patienten untersucht, die in 41 % eine »wahrscheinliche« vaskuläre Demenz (NINDS-AIREN-Kriterien), in 50 % eine Alzheimer-Demenz mit zerebrovaskulären Erkrankungen und in 9 % eine Mischform aufwiesen (55). In dieser Studie erhielten 396 Patienten jeweils Galantamin (24 mg/Tag) und 196 Patienten Plazebo. Die globale Auswertung über alle diese Diagnosegruppen hinweg erbrachte statistisch signifikante Vorteile für Galantamin in den primären Endpunkten zur Kognition (ADAS-cog) und globalen Bewertung (CIBIS-plus), erlaubt jedoch keine direkten Rückschlüsse zur spezifischen Wirksamkeit von Galantamin bei vaskulärer Demenz.

 **Memantin** wurde in Studien bei Fällen von leichter und mittelgradiger vaskulärer Demenz untersucht (56;57). Die Diagnose der vaskulären Demenz wurde in beiden Studien an Hand der NINDS-AIREN-Kriterien (wahrscheinliche vaskuläre Demenz) gestellt. In beiden Studien fanden sich nach sechs Monaten zwar eine signifikante Differenz kognitiver Leistungen zwischen Verum- und Plazebogruppe, jedoch keinerlei signifikanten Verum-Plazebo-Unterschiede auf der globalen Ebene. Auch von EMEA und Cochrane Collaboration wird die Datenlage als unzureichend eingeschätzt (48;58).

Die Bewertung der Befunde zur vaskulären Demenz bleibt schwierig. Oft wird kritisch angemerkt, dass ältere Menschen, die die Kriterien der vaskulären Demenz erfüllen, eine hohe Komorbidität mit Alzheimer-typischen Hirnveränderungen haben. Die Therapieeffekte könnten somit der Behandlung dieses Alzheimer-Demenz-Anteils zuzuschreiben sein und weniger der Behandlung der eigentlichen vaskulären Demenz. Die hohe Komorbidität von Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz in fortgeschrittenem Alter erschwert auch die Klärung der Frage, ob Patienten mit vaskulärer Demenz überhaupt ein cholinerges Defizit in der Hirnrinde aufweisen. Aufgrund der wenigen bislang vorliegenden Studien,

der unterschiedlichen Datenlage zu den einzelnen Antidementiva und der fehlenden Zulassung kann die Indikation zur Gabe von Antidementiva bei vaskulärer Demenz nur im Einzelfall gestellt werden.


**Leichte kognitive Störung**  
Informationen über die Wirksamkeit von Antidementiva bei leichten kognitiven Störungen liegen nicht vor. Generell ist festzustellen, dass der Nachweis von Therapieeffekten bei sehr leicht ausgeprägten Störungen aus methodischen Gründen grundsätzlich äußerst schwierig ist und sehr hohe Fallzahlen erfordert. Zudem besteht derzeit noch eine diagnostische und prognostische Unsicherheit bei dieser Kategorie. Derzeit kann die leichte kognitive Störung nicht als Indikation für Antidementiva angesehen werden, wenngleich verschiedene Studien mit Acetylcholinesterasehemmern nahe legen, mit der Therapie möglichst früh im Verlauf zu beginnen.

#### **Andere an heterogenen Populationen geprüfte Substanzen**

Eine Reihe von Antidementiva werden in Deutschland verordnet, ohne dass hinreichende Belege anhand geeigneter Studien vorliegen. Ihre Zuordnung zu spezifischen Demenztypen ist wegen der in der Regel heterogenen Studienpopulationen nicht ohne weiteres möglich. Sie werden daher unabhängig von den Ätiologien der Demenz-Syndrome als Einzelsubstanzen beschrieben.

#### **Ginkgo biloba**

Ginkgo-biloba-Präparate enthalten Extrakte aus den getrockneten Blättern des Ginkgo-Baumes.

 Für einen dieser Extrakte, EGb 761, liegen drei methodisch aktuelle Studien zu Patienten mit Alzheimer- und vaskulärer Demenz (59–62) sowie zu altersbedingten Gedächtnisstörungen (61) vor. In zwei dieser Studien wurde eine **Verbesserung der kognitiven Defizite** gefunden (60;63;64). Dies reflektiert auch die Metaanalyse von Oken (65), wenngleich eingeräumt wird, dass die klinische Bedeutung dieses Befundes noch weiterer Klärung bedarf, da nicht alle hier zugrunde lie-


genden Studien Outcome-Parameter zur Beeinflussung der **Alltagsaktivität** und des **klinischen Gesamtbildes** enthielten oder eine konsistente Verbesserung dieser Parameter erkennen ließen. Die randomisierte und plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie von Dongen et al. (61;62), die allerdings nicht nur Patienten mit Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz und dementiellen Mischformen, sondern auch mit altersassoziierten Gedächtnisstörungen enthielt und nicht in allen Fällen bildgebende Verfahren zur Sicherung der Diagnose einbezog, konnte mit dem Ginkgo-Extrakt EGb 761 für keine der untersuchten Wirksamkeitsebenen einen klinisch relevanten Effekt der Medikation aufzeigen. Aufgrund der inkonsistenten Datenlage kommen auch andere Gremien, die systematische Reviews oder Leitlinien erarbeiten, wie z. B. die Cochrane Collaboration oder die American Academy of Neurology, zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Ginkgo biloba zur Behandlung der Demenz nicht als hinreichend nachgewiesen angesehen werden kann (19;49;66–70).

#### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

(Tabelle 8) sind bei oraler Gabe von Ginkgo biloba selten. In Anbetracht der antagonistischen Wirkung von Ginkgoliden auf den Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF) und der wenn auch sehr seltenen Berichte zu Blutungen (Hyphaema (71), subdurales Hämatom (72)) erscheint Vorsicht geboten bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese, peptischen Ulzera oder plättchenaggregationshemmender bzw. antikoagulatorischer Komedikation (65;73).

#### **Nimodipin**

Nimodipin soll durch die Stabilisierung der Kalziumhomöostase einen anti-exzitatorischen Effekt haben und neuroprotektiv wirken.

 Die Wirksamkeit von Nimodipin bei dementiellen Syndromen im Alter wird kontrovers diskutiert. In einer 12-wöchigen klinischen Studie konnte eine signifikante Überlegenheit von Nimodipin gegenüber Plazebo nachge-

wiesen werden (64). In dieser Studie fanden sich keine Wirkungsunterschiede von Nimodipin bei Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz bei einer explorativ vorgenommenen ätiologischen Spezifizierung. Dem gegenüber wurde Nimodipin in zwei jüngeren Studien als unwirksam (primäre Endpunkte) bei Alzheimer-Demenz angesehen (74;75). Die Cochrane Collaboration kommt in einem Review zu dem Schluss, dass die Datenlage eine Empfehlung nicht rechtfertigt (76).

Unter den **unerwünschten Arzneimittelwirkungen** ist die relativ häufig auftretende arterielle Hypotonie erwähnenswert, die die Anwendung von Nimodipin bei Patienten mit niedrigen Ausgangswerten des Blutdrucks einschränkt.

### *Dihydroergotoxin*

Dihydroergotoxin stellt ein Gemisch hydrierter Mutterkorn-(Sekale-)Alkaloide dar. Obwohl die pharmakologischen Wirkungen von Dihydroergotoxin gut bekannt sind, ist deren Bedeutung für mögliche antidementive Effekte nicht geklärt.



In einer Metaanalyse der verfügbaren randomisierten plazebo-kontrollierten Studien zu Demenzen verschiedener Ätiologie kommen Olin et al. (77) zu dem Ergebnis, dass Dihydroergotoxin signifikante Behandlungseffekte zeigt. Da jedoch die meisten Studien vor 1984 durchgeführt wurden, konnten keine aktuellen Diagnosestandards zur Anwendung kommen, sodass eine Unsicherheit über die Wirksamkeit von Dihydroergotoxin bei Demenzen bleibt (77).

Von den **unerwünschten Arzneimittelwirkungen** ist insbesondere die häufige arterielle Hypotonie zu nennen (Tabelle 8).

### *Piracetam*

Für den Einsatz von Piracetam zur Behandlung der Demenz werden mehrere neuroprotektive Wirkungsmechanismen (Beeinflussung z. B. von Energiestoffwechsel, zentraler Neurotransmission oder der Membranfluidität) herangezogen.



Mit Piracetam wurde eine Vielzahl klinischer Studien durchgeführt. Sowohl in älteren Übersichtsarbeiten (78) als auch in einem aktuellen systematischen Review (79) werden methodische Unzulänglichkeiten vieler dieser Studien kritisiert. In der umfassenden systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration (79) ließ sich für den globalen klinischen Gesamteindruck ein signifikantes Ergebnis sichern, nicht jedoch für kognitive oder andere Parameter.

Als **unerwünschte Arzneimittelwirkungen** kommen initial Schlafstörungen sowie psychomotorische Unruhe vor (Tabelle 8).

### Therapiekontrolle

Die Therapiekontrolle erfolgt idealerweise auf mehreren Ebenen. Dazu können **psychometrische Testverfahren** sowie **die strukturierten Interviews** (siehe Tabelle 4), die zur Veränderungsmessung geeignet sind, angewendet werden. Der **klinische Gesamteindruck**, der durch eine **Exploration der Angehörigen** ergänzt wird, sowie die Bewertung der **Aktivitäten des täglichen Lebens** sind gleichfalls Instrumente zur Bewertung des Therapieerfolgs.

### Behandlungsdauer

Wissenschaftlich fundierte Angaben zur Dauer der Behandlung sind nicht möglich. Dennoch sind in der Praxis Entscheidungen über Absetzen oder Fortführen der Therapie immer wieder notwendig. Die Behandlungsdauer bei der Anwendung von Antidementiva soll bei Ersteinstellung, falls nicht Nebenwirkungen zum Absetzen zwingen, mindestens **12 bis maximal 24 Wochen** betragen. Diese Empfehlung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Studien, die eine Symptomverbesserung bei dementiellen Syndromen unter den verschiedenen Substanzen belegen, in der Regel diesen Zeitraum abdecken.

Danach soll mit dem Patienten, mit seinen Angehörigen und gegebenenfalls mit dem Pflegepersonal eine sorgfältige Analyse der Entwicklung der kognitiven Defizite und des Alltagsverhaltens während dieses Zeitraums vorgenommen werden. Zeigen sich nach dieser

Zeit für den Arzt, den Patienten oder sonstige Betreuungspersonen keine erkennbaren Wirkungen, sollte die Gabe dieses Arzneimittels beendet oder gegebenenfalls der Versuch mit einer anderen Substanz begonnen werden. Es gibt Hinweise, dass bei Nichtansprechen auf einen Acetylcholinesterasehemmer ein anderer mit Erfolg eingesetzt werden kann. Nach mehrjähriger Therapiedauer kann ein kontrollierter Auslassversuch gerechtfertigt sein.

### Zusammenfassende Empfehlungen zur Pharmakotherapie mit Antidementiva

Jeder Arzneimittel verordnende Arzt sollte informiert sein, inwieweit die Wirksamkeit eines Arzneimittels nach wissenschaftlichen Maßstäben als nachgewiesen angesehen werden kann und diese Kenntnis prioritär in seine therapeutischen Entscheidungen einbeziehen. Hierzu dienen die in den Therapieempfehlungen verwendeten **Kategorien zur Evidenz**. Die Verschreibung von Arzneimitteln mit belegter Wirksamkeit birgt eine hohe Sicherheit, das für den Patienten Nützliche zu tun, kann aber durchaus im individuellen Fall, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen, Kontraindikationen oder anderen Begleitumständen, auch nicht ratsam sein und bei Fehlen gleich gut belegter Alternativsubstanzen die Anwendung von Wirkstoffen erfordern, zu deren Wirksamkeit eine vergleichbare Evidenz nicht vorliegt.

Aus klinischen Studien, aber auch aus den Alltagserfahrungen von Ärzten, Patienten und Angehörigen ist offensichtlich, dass das **Ausmaß der Wirksamkeit** von Antidementiva noch nicht den Bereich des Wünschenswerten erreicht. Wie bei anderen schweren Erkrankungen, für die noch keine ausreichenden Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, so z. B. für Tumorerkrankungen, ist es jedoch auch bei der medikamentösen Behandlung der Demenz ärztliches Gebot, auch mögliche kleine Verbesserungen und Erleichterungen anzustreben, zumal von vornherein nicht absehbar ist, ob und in welchem Maße ein Patient auf ein



Antidementivum anspricht. Dies erfordert jedoch auch strikte Therapiekontrolle (s. u.) und Absetzen des Arzneimittels bei fehlender Wirksamkeit.

**Voraussetzungen** für die Verordnung von Antidementiva sind das Vorliegen einer Demenz (s. Diagnose nach ICD-10) und die Einbettung in ein

therapeutisches Gesamtkonzept. Wichtige Aspekte für die **Wirkstoffauswahl** sind eine in klinischen Studien nachgewiesene Wirksamkeit, die individuelle

**Tabelle 8: Antidementiva, Dosierung, wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA), pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA**

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosis	wichtige UAW und IA
<b>Acetylcholinesterasehemmer</b> Donepezil(-HCl) Rivastigmin Galantamin	5–10 mg 3–12 mg 8–24 mg	UAW: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bradykardie, kardiale Erregungsleitungsstörungen, Blasenentleerungsstörung, neuropsychiatrische Symptome wie Schlaflosigkeit, selten Erregungszustände, aggressives Verhalten, Halluzinationen und Krampfanfälle; Vorsicht bei Pat. mit Prädisposition zu gastrointestinalen Ulzera, obstruktiven Lungenerkrankungen oder bradykarden Rhythmusstörungen IA: Verstärkung cholinergischer Wirkkomponenten (einige <i>Glaukommittel</i> ), Abschwächung anticholinergischer Wirkkomponenten (z. B. von <i>Antihistaminika</i> , <i>Antidepressiva</i> ) möglich (pd), Bradykardieverstärkung von <i>Betablockern</i> u. <i>Digitalis</i> (pd), Erhöhung der Donepezilkonzentration durch <i>Ketoconazol</i> , <i>Itraconazol</i> , <i>Erythromycin</i> möglich (pk), Verminderung der Donepezilkonzentration durch Enzyminduktoren wie <i>Rifampicin</i> , <i>Phenytoin</i> , <i>Carbamazepin</i> , <i>Alkoholabusus</i> (pk)
Memantin(-HCl)	10–30 mg	UAW: motorische Unruhe, Schwindel, Kopfdruck, erhöhte Krampfbereitschaft IA: Wirkungsverstärkung von <i>Neuroleptika</i> , <i>Anticholinergika</i> und <i>Dopaminagonisten</i> (pd)
Ginkgo-biloba-Trockenextrakt	120–240 mg	UAW: Magenbeschwerden, Kopfschmerzen, allergische Hautreaktionen, erhöhte Blutungsneigung (Hemmung der Thrombozytenaggregation) IA: Wirkungsverstärkung von <i>Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulantien</i> möglich (pd)
Nimodipin	90 mg	UAW: Hypotonie, Herzfrequenzanstieg, Schwindel, Kopfschmerzen, periphere Ödeme, Gingivahyperplasie IA: andere <i>Antihypertensiva</i> : verstärkte Blutdrucksenkung (pd), <i>Cimetidin</i> , <i>Valproinsäure</i> erhöhen, <i>Rifampicin</i> und <i>Grapefruitsaft</i> reduzieren Nimodipinkonzentration (pk)
Dihydroergotoxin(-methansulfonat)	4–8 mg	UAW: Hypotonie, Schwindel, Magen-Darm-Beschwerden, Schlafstörungen, Bradykardie, Verstärkung pektanginöser Beschwerden, Parästhesien IA: andere <i>Mutterkornalkaloide</i> : Gefahr von Ergotismus (pd), <i>Antihypertensiva</i> und <i>Thrombozytenaggregationshemmer</i> : Wirkungsverstärkung (pd)
Piracetam	2,4–4,8 g	UAW: psychomotorische Unruhe, Aggressivität, sexuelle Stimulation, gastrointestinale Beschwerden, Gewichtszunahme, Blutdruckveränderungen, allergische Reaktionen, erniedrigte Krampfschwelle IA: Wirkungsverstärkung anderer <i>ZNS-stimulierender Substanzen</i> , inkl. <i>Schilddrüsenhormone</i> möglich (pd)

Wirkung (s. Therapiekontrolle) und Verträglichkeit sowie die Zulassung des Antidementivums für den vorliegenden Demenztyp (Acetylcholinesterasehemmer sind bislang nur zugelassen für die Alzheimer-Demenz).

Von den hier vorgestellten Antidementiva sind aus der Perspektive des Wirksamkeitsnachweises ohne Zweifel die Acetylcholinesterasehemmer als Arzneimittel der ersten Wahl für die Alzheimer-Demenz anzusehen. Zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Demenz ist die Gabe von Memantin gerechtfertigt. Zur Begründung des alternativen Einsatzes anderer Wirkstoffgruppen liegen nur wenige Hinweise aus klinischen Studien vor. Hier müssen behördliche Zulassung, individuelle Wirkung und Verträglichkeit als weitere Kriterien dienen.

## II. Pharmakotherapie nicht kognitiver Störungen

Die Therapie der nicht kognitiven Störungen nimmt in der klinischen Realität einen breiten Raum ein. Obwohl dies nicht Fokus der Zulassungsstudien ist, ließ sich in einer Metaanalyse zeigen, dass möglicherweise auch Acetylcholinesterasehemmer nicht kognitive Störungen günstig beeinflussen können (33). Die Studienlage zur Wirksamkeit der üblicherweise bei dementen Patienten verordneten Neuroleptika und Antidepressiva ist unbefriedigend. Es ist daher derzeit unumgänglich, auch Arzneimittel auf der Basis breiter klinischer Erfahrung einzusetzen. Aus der Sicht des erfahrenen Kliniklers kann es durchaus willkürlich erscheinen, dass für die eine als sehr wirksam erlebte Substanz kontrollierte Studien vorliegen, während für die andere ebenso »wirksame« so gut wie keine spezifischen wissenschaftlichen Daten zur Indikation »Demenz« existieren. Ursache dafür dürfte vor allem die Tatsache sein, dass Neuroleptika und Antidepressiva für jüngere schizophrene bzw. depressive Patienten zugelassen werden. Der zahlenmäßig größte Anteil ihrer praktischen Anwendung liegt jedoch im Bereich der gerontopsychiatrischen Therapie. Dem trägt die Zulassungspraxis bisher noch nicht Rechnung.


Die Behandlung von nicht kognitiven Störungen bei Demenz-Syndromen erfolgt im Wesentlichen mit zwei Arzneimittelgruppen:

- mit Neuroleptika und
- mit Antidepressiva.

Bei diesen Arzneimitteln sind altersabhängige Veränderungen von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu beachten. Die Multimorbidität älterer Patienten macht oft die Gabe einer Vielzahl von zusätzlichen Substanzen mit unterschiedlichen Indikationen notwendig. Der Beachtung von Wechselwirkungen (Tabelle 9) kommt daher eine besondere Wichtigkeit zu. Auf den Einsatz von **Benzodiazepinen** sollte bei älteren und dementen Patienten nach Möglichkeit verzichtet werden. Benzodiazepine verschlechtern die kognitive Leistungsfähigkeit und erhöhen das Risiko von Stürzen. Darüber hinaus sind paradoxe Reaktionen möglich (Verwirrheitszustände, Schlafstörungen).

Delirante Episoden, psychotische Symptome, Aggressivität Psychomotorische Unruhe, Agitation, paranoid-halluzinatorisches Erleben sind insbesondere in mittelschweren Stadien dementieller Syndrome im Alter häufig (Tabelle 3). Die Therapie kann außerordentlich schwierig sein. Vor einer medikamentösen Behandlung sollten stets situative und umgebungsbedingte Auslöser analysiert und ggf. modifiziert werden. Mangelnde Flüssigkeitsaufnahme ist ein leicht zu behebbender häufiger Grund für delirante Episoden bei dementen Patienten. Typische Auslöser von Delirien sind auch Arzneimittel mit deutlich anticholinergem Wirkkomponente. Pharmakogen ausgelöste Delirien fordern zwingend das Absetzen des entsprechenden Arzneimittels. Die Pharmakotherapie von Delirien, psychotischen Syndromen und der Aggressivität erfolgt in der Regel mit Neuroleptika.

**Neuroleptika** gehören bei dementiellen Syndromen im Alter zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln.

 Für die Mehrzahl der älteren Neuroleptika liegen für diese Indikation keine oder nur wenige plaze-

bokontrollierte Studien vor, die sich zudem meist aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten (kleine Fallzahl, kurze Dauer, ungenaue diagnostische Charakterisierung, etc.) kaum als hinreichender Wirksamkeitsbeleg eignen (19;80). Auch die metaanalytische Bewertung (81;82) derartiger Studien bleibt immer problematisch.

Das gilt auch für die in Deutschland bei älteren Patienten sehr häufig angewendeten Substanzen **Melperon** und **Pipamperon**. Melperon und Pipamperon weisen als niedrigpotente Neuroleptika aus der Gruppe der Butyrophenone eine geringere Häufigkeit extrapyramidaler Nebenwirkungen auf und verfügen zudem über keine anticholinergen Wirkungen. Diese Substanzen dürften sich in der Behandlung von Unruhezuständen im Kontext von dementiellen Syndromen klinisch bewährt haben.

Die Datenlage für **Haloperidol** ist in dieser speziellen Indikation recht inkonsistent. Es liegen Daten aus mehreren plazebokontrollierten Studien vor, die an Patienten mit z. T. nicht spezifizierten Demenzen, bei unterschiedlicher Dosierung und Studiendauer sowie mit verschiedenen Bewertungs-Scores erhoben wurden und über positive Wirkungen, wie z. B. Verbesserung von Agitation oder Aggression berichten, während andere Studien hier keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu Plazebo, jedoch wie auch andere Untersuchungen einen Anstieg von Nebenwirkungen fanden, insbesondere von extrapyramidalen Störungen, Akathisie, Somnolenz und Schwindel (83–90). Ein Review der Cochrane Collaboration kommt zu dem Schluss, dass Haloperidol nachweislich allein zur Verminderung von Aggressivität geeignet sei und auch in Anbetracht seiner Nebenwirkungen nur individuell, nicht routinemäßig eingesetzt werden sollte (91).

Auch zu neueren Neuroleptika wie Risperidon und Olanzapin liegen nur wenige klinische Prüfungen zu ihrer Eignung für Verhaltensstörungen bei Demenzen vor (92). Nebenwirkungen schränken jedoch die Anwendung ein (s. u.). Olanzapin ist zudem für diese Indikation nicht zugelassen.

**↑↑** Risperidon wurde in drei kontrollierten Studien in der Indikation »Verhaltensstörungen bei Demenz« geprüft. In zwei der Studien erfolgte die Prüfung im Vergleich zu Plazebo (93;94), in einer anderen gegenüber Haloperidol und gegenüber Plazebo (87). Eingeschlossen waren überwiegend Patienten mit Alzheimer-Demenz, aber auch solche mit vaskulärer Demenz und gemischten Demenzen. Risperidon führte gegenüber Plazebo zu einer signifikanten Verbesserung des Verhaltens, insbesondere auch der Aggressivität (87;93;94). In der Studie, in der die Wirksamkeit von Risperidon auch gegenüber Haloperidol geprüft wurde, betrug die mittlere Risperidon-Dosis 1,1 mg/Tag, die durchschnittliche Haloperidol-Dosis 1,2 mg/Tag. Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) waren in der Risperidon-Gruppe (15 %) geringer als in der Haloperidol-Gruppe (22 %) (87).

Wirkstoffe wie z. B. Melperon und Pipamperon sind nicht in adäquaten Studien untersucht worden. Dies birgt die Gefahr der Verzerrung einer evidenzbasierten Übersicht, indem hieraus eher eine Beschreibung der asymmetrischen Prüfungssituation als die des »wahren« therapeutischen Potentials der Substanzen resultieren kann.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Das Nebenwirkungsprofil von Neuroleptika unterscheidet sich bei älteren dementen Patienten nicht grundsätzlich von dem jüngerer Patienten (s. a. Tabelle 9). Dennoch gilt die Empfindlichkeit älterer Patienten gegenüber Nebenwirkungen bei gleicher Neuroleptikadosis als gesteigert (90). Besondere Bedeutung haben

- extrapyramidalmotorische Störungen (EPS),
- orthostatische Hypotension und
- anticholinerge Nebenwirkungen.

#### **Extrapyramidalmotorische Störungen**

Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) gelten mit als die schwerwiegendsten Nebenwirkungen nach der Gabe von Neuroleptika, für die das Alter ein wichtiger Risikofaktor darstellt. Ihr Auftreten lässt sich durch entsprechend

niedrige Dosierung reduzieren sowie durch die Verwendung von Neuroleptika, die ein geringeres Potenzial für die Auslösung von EPS beinhalten (95). Wirkstoffe mit geringerem EPS-Risiko sind ältere niedrigpotente Neuroleptika wie z. B. Melperon, Pipamperon aber auch neuere sog. atypische Neuroleptika wie z. B. Risperidon (87) und Olanzapin. Der Vergleich dieser beiden Wirkstoffgruppen im Rahmen einer Metaanalyse weist darauf hin, dass das EPS-Risiko der älteren niedrigpotenten Neuroleptika prinzipiell nicht höher ist als das der atypischen Neuroleptika (96).

#### **Orthostatische Hypotension**

Eine orthostatische Hypotension kommt bei niedrigpotenten trizyklischen Neuroleptika ebenso vor wie bei einigen atypischen Neuroleptika (z. B. Clozapin). Bei älteren Menschen kann eine orthostatische Hypotension das Risiko von Stürzen erhöhen (97). Während Haloperidol, Melperon und Risperidon nur selten und in geringem Maße eine orthostatische Hypotension verursachen, kommt diese bei Olanzapin und insbesondere bei Clozapin häufiger vor. Unter Pipamperon sind hypotensive Reaktionen ungewöhnlich.

#### **Anticholinerge Nebenwirkungen**

Periphere anticholinerge Nebenwirkungen sind Herzfrequenzanstieg, Miktionsstörungen/Harnverhalt, Akkommodationsstörungen und Obstipationen, zentral können kognitive Beeinträchtigungen hervorgerufen werden. Ihr Auftreten ist bei den Butyrophenonen Haloperidol, Melperon und Pipamperon selten. Niedrigpotente klassische Neuroleptika sowie einige Atypika (Olanzapin, Clozapin) haben ausgeprägte anticholinerge Nebenwirkungen und sollten daher nur bei zwingender Indikation eingesetzt werden.

#### **Spezielle Nebenwirkungen**

Eine durch den Hersteller unternommene Analyse klinischer Studien bei Demenz ergab eine doppelt so hohe Häufigkeit von **zerebrovaskulären Ereignissen** unter **Risperidon** im Vergleich zu Plazebo (98;99) und war Anlass für Indikationseinschränkungen und Warnhinweise in den Fach-

informationen. Danach ist Risperidon bei Demenz nur indiziert, wenn eine schwere chronische Aggressivität vorliegt, durch die sich die Patienten selbst und andere gefährden, oder wenn sie psychotische Symptome aufweisen, durch die sie erheblich beeinträchtigt werden. Besondere Vorsicht ist angezeigt bei Demenzpatienten mit Bluthochdruck, kardiovaskulären Erkrankungen und Patienten mit vaskulär bedingter Demenz (100).

Die Europäische Arzneimittelagentur (101) sowie ein Rote-Hand-Brief des Herstellers (102) weisen darauf hin, dass **Olanzapin** bei älteren Patienten mit einer Demenz eine im Vergleich zu Plazebo doppelt so hohe Mortalität und eine auf das Dreifache erhöhte Inzidenz für zerebrovaskuläre Ereignisse aufweist und nicht für die Behandlung von Demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen zugelassen ist. Bislang liegen noch keine hinreichenden Daten vor, ob die erhöhte Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse eine spezifische Eigenschaft von Risperidon und Olanzapin oder ggf. aller Neuroleptika darstellt. Zudem kommt es bei Patienten, die mit **atypischen Neuroleptika**, insbesondere mit Olanzapin oder Clozapin, behandelt werden, gehäuft zu einer deutlichen **Gewichtszunahme**, zu **Dyslipidämien**, **Blutzuckeranstiegen** und einem **Diabetes mellitus Typ 2** (103–105).

Grundsätzlich ist bei gleichzeitig bestehender **Parkinson-Erkrankung** bzw. **Demenz mit Lewy-Körpern** mit Neuroleptika größte Zurückhaltung geboten. Sollte eine Gabe von Neuroleptika zwingend notwendig sein, kann auf Clozapin oder Quetiapin zurückgegriffen werden.

#### **Zusammenfassende Empfehlungen**

Der anhand relativ weniger und kurzer Studien (6–12 Wochen) geführte Wirksamkeitsnachweis einzelner Neuroleptika zur Behandlung deliranter Episoden im Rahmen einer Demenz kann in Anbetracht der einseitigen Datenlage (s. o.) und des unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrums nicht alleiniges Kriterium für eine Empfehlung sein. Die Auswahl des Neuroleptikums

wird im Einzelfall wesentlich durch das Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Wirkstoffe bestimmt. Obwohl **Haloperidol** häufig als Referenzsubstanz diente, ist es aufgrund der Datenlage und des deutlichen EPS-Risikos keine Substanz der ersten Wahl. Für **Risperidon** spricht, neben dem Wirksamkeitsbeleg, ein statistisch signifikant geringeres, klinisch dennoch keineswegs fehlendes EPS-Risiko und das Fehlen anticholinergischer Nebenwirkungen (69). Ein erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko schränkt die Anwendung von Risperidon deutlich ein (s. o.). Olanzapin ist für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. **Clozapin** hat trotz der deutlichen anticholinergen Nebenwirkungen und des Agranulozytoserisikos eine besondere Bedeutung bei der Behandlung von psychotischen Symptomen bei dementen Patienten, die auch eine Parkinson-Symptomatik aufweisen. Die Indikationsstellung muss jedoch fachärztlich und sehr streng erfolgen. Auch zur Wirksamkeit von **Melperon** und **Pipamperon** liegen in dieser Indikation keine Belege aus klinischen Studien, aber durchaus positive klinische Erfahrungen vor. Für den Einsatz der beiden Wirkstoffe sind ein geringes EPS- und Orthostaserisiko, fehlende anticholinerge Nebenwirkungen und geringe Kosten anzuführen.

Die Komplexität von Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum sowie der speziellen klinischen Situation lässt keine simplifizierende Nennung einer Therapie erster oder zweiter Wahl, sondern nur eine Empfehlung zur jeweils individuellen Indikationsstellung zu. Die Indikationsstellung sollte in Anbetracht der allen Wirkstoffen eigenen Nebenwirkungen mit Zurückhaltung erfolgen. Die Wirksamkeit von Neuroleptika bei Verhaltensstörungen dementer Patienten kann in der Regel nach wenigen Tagen beurteilt werden. **Die Notwendigkeit der Fortsetzung der Medikation sollte nach Abklingen der Symptomatik überprüft werden, und die Gabe sollte nur so lange erfolgen, wie unbedingt erforderlich. Es sollte stets so niedrig wie möglich dosiert werden.**

**Depressive Syndrome** (Weitere Hinweise s. a. Empfehlungen zur Therapie der Depression (106): Abschnitt »Ältere Patienten«).

Depressive Syndrome treten bei etwa 35 % aller dementen Patienten im Verlaufe der Erkrankung auf (Tabelle 3). Die Datenlage (s. u.) anhand von klinischen Studien zur Behandlung von depressiven Syndromen bei Alzheimer-Demenz ist insgesamt unzureichend und widersprüchlich (107;108). Von den wenigen hierfür vorliegenden **plazebo-kontrollierten Studien** erbrachte etwa die Hälfte der zumeist kleinen und kurzen Studien keinen signifikanten Vorteil für die Behandlung mit den verschiedenen Antidepressiva (108). Die positiven Ergebnisse bedürfen der Bestätigung durch adäquate klinische Studien. Inwiefern die negativen Resultate einiger Studien zumindest teilweise auf die Einbeziehung auch leichter Depressionen und damit ggf. auf grundsätzliche methodische Schwierigkeiten beim Nachweis von Therapieeffekten bei eher diskreten Störungen zurückgeführt werden können, lässt sich bei der Datenlage nicht sicher beurteilen.

Als nicht wirksam erwiesen sich in kontrollierten Studien Fluoxetin (109) als selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor (SSRI) und Imipramin (110) als nichtselektiver Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitor (NSMRI\*\*\*), das zudem zu kognitiver Verschlechterung führte.

Zu **Sertralin** (SSRI) liegen zwei kleine Studien vor, wobei in der einen Studie an 22 Patienten (111) gegenüber Plazebo partiell positive, in der anderen an 31 Patienten (112) keine Unterschiede statistisch gesichert werden konnten.

Für **Clomipramin** (NSMRI) konnte in einer kleinen Studie an 21 Patienten (113) eine statistische Überlegenheit gegenüber Plazebo bei depressiven Syndromen und wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz gezeigt werden, wobei jedoch möglicherweise die deutlichen anticholinergen Eigenschaften der Substanz zu einer kognitiven Verschlechterung führten.

\*\*\* Nach einer traditionellen Nomenklatur, die auf die chemische Struktur statt auf den Wirkungsmechanismus abzielt, werden NSMRI auch »Trizyklika« genannt.

**Citalopram** (SSRI) wurde von der gleichen Arbeitsgruppe in zwei Studien mit unterschiedlichen Resultaten geprüft. Während sich in der früheren Studie an 98 Patienten (114) auch mit leichter Depression in den wesentlichen Parametern kein signifikanter Vorteil gegenüber Plazebo fand, zeigte die Studie an 149 Patienten aus dem Jahre 1992 (115), die auch schwerere Depressionen mit einbezog, einen in mehreren Parametern statistisch gesicherten Vorteil für Citalopram.

Für den reversiblen Hemmer der Monoaminoxidase **Moclobemid** liegt bislang nur eine, aber vergleichsweise größere, multizentrische klinische Studie mit Einbeziehung schwerer depressiver Syndrome vor. In dieser Studie an 511 Patienten (116) konnte für Moclobemid eine günstige Beeinflussung der depressiven Symptomatik, aber auch kognitiver Effekte gegenüber Plazebo gesichert werden.

In den wenigen **direkten Vergleichsstudien** sind SSRI und NSMRI in ihrer Wirksamkeit äquivalent (117). Die Resultate dieser Studien relativieren sich jedoch, da die primäre Wirksamkeit der Einzelsubstanzen in dieser speziellen Indikation noch nicht hinreichend anhand plazebokontrollierter Studien nachgewiesen ist. In einigen Therapieempfehlungen wird auf Trazodon als sedierendes Antidepressivum verwiesen. Plazebokontrollierte Studien für diese Substanz bei Depressionen bei Alzheimer-Demenz liegen aber nicht vor.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Wichtige Nebenwirkungen der NSMRI sind u. a. Mundtrockenheit, Miktions- und Akkommodationsstörungen, orthostatische Hypotonie, kardiale Erregungsleitungsstörungen und Delirien. Das Risiko der wahrscheinlich durch die anticholinerge Wirkkomponente der NSMRI verursachten Delirien ist bei alten Menschen höher als bei jüngeren. Da eine rasche Dosissteigerung das Risiko von Delirien zusätzlich erhöht, ist bei älteren und dementen Patienten stets eine sehr niedrige Initialdosis sowie eine langsame Dosissteigerung anzustreben. Anticholinerge Wirkungen können möglicherweise auch zu (weiteren) kognitiven Beeinträchtigungen führen



(cave: Kombination von NSMRI mit anderen anticholinerg wirkenden Substanzen wie z. B. Antihistaminika, Neuroleptika). **SSRI** können als unerwünschte Arzneimittelwirkungen Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Unruhe und Schlafstörungen hervorrufen. Eine Hyponatriämie ist als seltene, aber potentiell bedrohliche Nebenwirkung ebenfalls zu beachten, besonders in Kombination mit anderen hyponaträmisch wirkenden Arzneimitteln (Diuretika). Motorische Unsicherheit, Sturzgefahr und damit das Risiko für

Schenkelhalsfrakturen scheinen bei älteren Patienten unter NSMRI und SSRI etwa gleich zu sein (118–121). Bei **Moclobemid** sind als unerwünschte Arzneimittelwirkungen Schlafstörungen und leichte Übelkeit zu erwähnen. Nahrungsmittel mit sehr hohem Tyramingehalt sollten sicherheitshalber vermieden werden.

### Zusammenfassende Empfehlungen

Aus den vorhandenen Studien können lediglich Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit und zu Nebenwirkungen

abgeleitet werden. Diese schwache Evidenz reflektiert die unzureichende Quantität und Qualität der Datenlage anhand klinischer Studien, ist jedoch kein Nachweis der Unwirksamkeit. Trotz des Mangels an aussagekräftigen Daten ist es zwingend notwendig, depressive Syndrome bei Demenzkranken medikamentös zu behandeln. Die Substanzauswahl sollte sich am Nebenwirkungsprofil orientieren.

**Tabelle 9: Beispiele zur Behandlung nicht kognitiver Störungen bei dementen Patienten, Dosierung, wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA), pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA**

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosis (bei allen Patienten)	wichtige UAW und IA
<b>Neuroleptika</b> Melperon(-HCl)	25–200 mg	UAW: selten vegetative Nebenwirkungen, EPS selten (dosisabhängig) [nicht anticholinerg], malignes neuroleptisches Syndrom IA: <i>Anticholinergika, Dopaminagonisten, Dopaminantagonisten</i> ; mögliche Hemmung der CYP 2D6 (nicht kombinieren mit <i>Codein, Venlafaxin, Nortriptylin</i> ); <i>Lithium</i> : Verstärkung der Nebenwirkungen
Pipamperon	60–120 mg	UAW: selten vegetative Nebenwirkungen [nicht anticholinerg], malignes neuroleptisches Syndrom IA: verminderte Wirkung von <i>Dopaminagonisten</i> .
Haloperidol	0,5–1,5 mg	UAW: EPS, malignes neuroleptisches Syndrom, selten vegetative Nebenwirkungen, QT <sub>c</sub> -Verlängerung IA: Plasmaspiegelerhöhung bei gleichzeitiger Gabe von <i>NSMRI*, Fluoxetin</i> . Senkung des Plasmaspiegels durch <i>Carbamazepin</i> , Rauchen. Hemmung der Metabolisierung durch <i>Propranolol</i> ; <i>Lithium</i> : Verstärkung der Nebenwirkungen
Risperidon	0,25–1 mg	UAW: EPS (dosisabhängig), malignes neuroleptisches Syndrom, Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe IA: Wirkungsverstärkung durch <i>Alpha<sub>1</sub>-Blocker</i> (Antihypertension), erhöhter <i>Clozapin</i> -Spiegel; erhöhter Risperidon-Spiegel durch <i>SSRI, NSMRI, Betablocker</i>
<b>Antidepressiva</b> Citalopram	20–40 mg	UAW: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unruhe IA: in Kombination mit <i>Lithium</i> Verstärkung der Nebenwirkungen möglich, geringes Interaktionspotential
Sertralin	50–100 mg	UAW: wie Citalopram IA: wie <i>Citalopram</i>
Moclobemid	300–600 mg (keine altersabhängige Dosisanpassung)	UAW: Schlafstörungen, gastrointestinale Störungen IA: keine Kombination mit <i>NSMRI*</i> oder <i>SSRI</i> (zentrales Serotonin-Syndrom), cave: Tyramin-reiche Lebensmittel

\* Nach einer traditionellen Nomenklatur, die auf die chemische Struktur statt auf den Wirkungsmechanismus abzielt, werden NSMRI (Nichtselektive Monamin-Rückaufnahme-Inhibitoren) auch »Trizyklika« genannt.

### III. Weitere medikamentöse Ansätze zur Prophylaxe oder Therapie der Demenz

Die begrenzten Behandlungsergebnisse bei der Demenz begründen die klinische Prüfung weiterer Substanzen, bei denen eine Wirkung aufgrund theoretischer oder tierexperimenteller Erwägungen möglich erscheint. Bislang liegen jedoch über z. T. interessante Hinweise auf verschiedene Wirkungen hinaus keine Daten vor, die eine allgemeine Empfehlung hinreichend belegen können. Dies gilt in unterschiedlichem Maße für Untersuchungen zu **Lezithin** (122), **nicht steroidalen Antiphlogistika** (123–135), **Nikotin** (136) sowie für **Selegilin** und **Tocopherol**, zu denen eine gut geplante Studie vorliegt (137;138). Das Ergebnis dieser Studie, dessen Signifikanz erst nach einer statistischen Korrektur erreicht wurde, muss jedoch mit Vorsicht betrachtet werden und kann allein nicht als Nachweis der Wirksamkeit angesehen werden (139–141).

Auch für die auf der Grundlage von Beobachtungsstudien propagierte sog. **Hormonersatztherapie** fand sich kein Beleg. In der WHI-Studie zeigte sich sogar ein Anstieg der Diagnose »mögliche Demenz« (Hazard Ratio 2,05, KI 1,21–3,48; Diagnostik: 3MSE) in der Hormongruppe (142–146), weitere Hinweise s. Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium (147).

Wirksamkeitsnachweise für **homöopathische** Ansätze zur Therapie der Demenz existieren in der Literatur nicht (148).

Die **arterielle Hypertonie** im mittleren Lebensalter ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von kognitiven Funktionsstörungen und Demenzen im Alter (2;149–154). Eine regelrechte antihypertensive Therapie ist daher auch aus diesem Grunde sinnvoll (weitere Hinweise zur Diagnostik und Therapie s. Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Therapie der arteriellen Hypertonie, (12)).

Eine populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie (155) und eine Querschnitts-

studie (156) weisen bei Gabe von **Statinen** auf ein verringertes Demenzrisiko hin, während die Ergebnisse der plazebokontrollierten PROSPER-Studie (157) zu Pravastatin bei älteren Patienten keinen signifikanten Unterschied in den kognitiven Leistungen zwischen Behandlungs- und Plazebogruppe zeigen. Eine Risikoreduktion für die Entwicklung einer Demenz durch Statinapplikation kann daher nicht als hinreichend belegt angesehen werden (158). Die Indikationsstellung für die Gabe von Statinen erfolgt gemäß dem ermittelten individuellen kardiovaskulären Risiko.

Inwieweit neuere Ansätze wie z. B. die **Immunisierung mit Beta-Amyloid** in der Zukunft einen Beitrag zur Behandlung und Linderung des schweren Leidens beitragen können, ist zurzeit noch nicht abzuschätzen (159).



- 1 Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 574-580.
- 2 Gertz HJ, Wolf H, Arendt T. [Vascular dementia]. *Nervenarzt* 2002; 73: 393-404.
- 3 Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288: 1475-1483.
- 4 Wolf H, Grunwald M, Ecke GM, Zedlick D, Bettin S, Dannenberg C, Dietrich J, Eschrich K, Arendt T, Gertz HJ. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm Suppl* 1998; 54: 31-50.
- 5 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Deutschsprachige Fassung: Kessler J, Markowitsch HI, Denzler P: Mini-Mental-Status-Test. Weinheim: Beltz Verlag, 1990.
- 6 Bleecker ML, Bolla-Wilson K, Kawas C, Agnew J. Age-specific norms for the Mini-Mental State Exam. *Neurology* 1988; 38: 1565-1568.
- 7 Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull* 1983; 19: 448-450.
- 8 Ihl R, Weyer G. Die Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). Weinheim: Beltz Test, 1993.
- 9 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde: Behandlungsleitlinie Demenz. Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Bd. 3 Darmstadt: Steinkopff, 2000.
- 10 Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
- 11 DIMDI (Hrsg.): ICD-10. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision. Amtliche deutschsprachige Ausgabe, Band 1 - Systematisches Verzeichnis. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber, 1994.
- 12 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie (2. Auflage). *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31, Sonderheft 2 (Therapieempfehlungen).
- 13 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (2. Auflage). *Arzneiverordnung in der Praxis* 2001; 28, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen).
- 14 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Infarkts. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1999; 26, Sonderheft (Therapieempfehlungen).
- 15 Bundesgesundheitsamt (BGA). Empfehlungen zum Wirksamkeitsnachweis von Nootropika im Indikationsbereich »Demenz« (Phase III). Gemeinsames Papier der das Bundesgesundheitsamt beratenden Zulassungskommission für neue Stoffe (Kommission A) und der Aufbereitungskommission »Neurologie, Psychiatrie« (Kommission B 3). Bekanntmachung des BGA. *Bundesgesundheitsblatt* 1991; 7: 342-350.
- 16 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on Medicinal Products in the Treatment of Alzheimer's Disease. September 1997. CPMC/EWP/553/95 corrected London: 1997.
- 17 Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, Searcey T, Bierer L, Davis KL. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 390-396.
- 18 Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, Einarson TR. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169: 557-564.
- 19 Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
- 20 Olin J, Schneider L. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
- 21 Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme. Rapid Review. Health Technology Assessment Vol. 5 No. 1.* 2001.
- 22 Warner J, Butler R, Arya P. Dementia. *Clinical Evidence* 2004; 11: 1250-1277.
- 23 Santaguida P, Raina P, Booker L. Pharmacological treatment of dementia. Evidence Report/Technology Assessment, Number 97, Agency for Health Care Research and Quality Publication No. 04E018. 2 April 2004. [www.ahrq.gov/clinic/epcsums/demphsum.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/demphsum.htm). 2004.
- 24 Rogers SL. Perspectives in the management of Alzheimer's disease: clinical profile of donepezil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9 Suppl 3: 29-42.
- 25 Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Moller HJ, Rogers SL, Friedhoff LT. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 237-244.
- 26 Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, Edwards S, Hardyman W, Raftery J, Crome P, Lendon C, Shaw H, Bentham P. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-2115.
- 27 Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2269-2276.
- 28 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: 1445-1449.
- 29 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: 2261-2268.
- 30 Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal Bianco P, Stahelin HB, Hartman R, Gharabawi M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-638.
- 31 Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, (for the ENA 713 B352 Study Group). A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
- 32 Kaduszkiewicz H, Beck-Bornhold H-P, van den Busche H, Zimmermann T. Fragliche Evidenz für den Einsatz des Cholinesterasehemmers Donepezil bei demenziellen Erkrankungen - eine systematische Übersichtsarbeit. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004; 72: 1-7.
- 33 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: 210-216.
- 34 Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, Whalen E. 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: 1590-1599.
- 35 Rockwood K, MacKnight C. Assessing the clinical importance of statistically significant improvement in anti-dementia drug trials. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 51-56.
- 36 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: 135-146.
- 37 Herrmann N. Cognitive pharmacotherapy of Alzheimer's disease and other dementias. Canadian Psychiatric Association 2002, <http://www.cpa-apc.org/Publications/Archives/CJP/2002/october/herrmann.asp>. 2002.
- 38 Herrmann N. Cognitive pharmacotherapy of Alzheimer's disease and other dementias. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 715-722.

- 39 FDA. Peripheral and Central Nervous System Drug Advisory Committee Meeting, 7 July 1989, Dockville, MD: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, 227. 1989.
- 40 Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50: 136-145.
- 41 Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 427-433.
- 42 Farlow M, Anand R, Messina J, Jr., Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000; 44: 236-241.
- 43 Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
- 44 EMEA. The European Agency for the Evaluation of medicinal products, Ausschuss für Arzneispezialitäten (EPAR). Axura, Internationaler Freiname (INN): Memantine, Scientific Discussion CPMP/948/02.
- 45 Pantev M, Ritter R, Görtelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Zeitschr Gerontopsychol Psychiatr* 1993; 6: 103-107.
- 46 Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 773-780.
- 47 Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 904-913.
- 48 Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003154.
- 49 SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: The management of patients with dementia. A national clinical guideline. Draft 1/January 2003. 2003.
- 50 Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-324.
- 51 Müller W, Förstl H. Die glutamaterge Neurotransmission und Memantin. In: Förstl H, editor. *Antidementiva*. München, Jena: Urban & Fischer, 2003: 145-167.
- 52 Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004395.
- 53 Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, Pratt RD. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479-486.
- 54 Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, Perdomo C, Kumar D, Pratt R. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34: 2323-2330.
- 55 Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
- 56 Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 297-305.
- 57 Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834-1839.
- 58 EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Ausschuss für Arzneispezialitäten. Marketing Authorization Application for memantine. [www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/axura/094802en6.pdf](http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/axura/094802en6.pdf). 2004.
- 59 Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56.
- 60 Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997; 278: 1327-1332.
- 61 van Dongen MC, van Rossum E, Kessels AG, Sielhorst HJ, Knipschild PG. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1183-1194.
- 62 van Dongen M, van Rossum E, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 367-376.
- 63 Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1670-1679.
- 64 Kanowski S, Fischhof P, Hiersemenzel R, Röhmel J, Kern U. Wirksamkeitsnachweis von Nootropika am Beispiel von Nimodipin – ein Beitrag zur Entwicklung geeigneter klinischer Prüfmodelle. *Zeitschr Gerontopsychol Psychiatr* 1988; 1: 35-44.
- 65 Oken BS, Storzach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1409-1415.
- 66 Patterson C, Gauthier S, Bergman H, Cohen C, Feightner JW, Feldman H, Grek A, Hogan DB. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *Can J Neurol Sci* 2001; 28 Suppl 1: S3-16.
- 67 Wallesch C, Förstl H, Herholz K, Lang C, Schmidtko K. Alzheimer-Demenz (AD) und Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB). In: Diener H, Hacke W, editors. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003: 96-99.
- 68 Busse O, Hamann G, Marx P, Schneider L, Wallesch C. Vaskuläre Demenz. In: Diener H, Hacke W, editors. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003: 201-208.
- 69 Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
- 70 Ernst E, Pittler M. Ginkgo biloba for dementia: A systematic review of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 301-308.
- 71 Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 1997; 336: 1108.
- 72 Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46: 1775-1776.
- 73 Wong AH, Smith M, Boon HS. Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1033-1044.
- 74 Morich F, Bieber F, Lewis J, Kaiser L, Cutler N, Escobar J, Willmer J, Petersen R, Reisberg B. Nimodipine in the treatment of probable Alzheimer's disease. Results of two multicentre trials. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 185-195.
- 75 Fritze J, Walden J. Clinical findings with nimodipine in dementia: test of the calcium hypothesis. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46: 439-453.
- 76 Qizilbash N, Lopez-Arrieta J, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1999.
- 77 Olin J, Schneider L, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2000.
- 78 Fleischmann U. Wirkeffekte nootroper Substanzen bei Alterspatienten – Eine Sekundäranalyse am Beispiel von Piracetam. *Zeitschr Gerontopsychol Psychiatr* 1990; 4: 285-304.
- 79 Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1999.

- 80 SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Interventions in the management of behavioural and psychological aspects of dementia. A National Clinical Guideline recommended for use in Scotland. Pilot Edition issued in February 1998. Publication No. 22, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign22.pdf>. 1998.
- 81 Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 553-563.
- 82 Lanctot KL, Best TS, Mittmann N, Liu BA, Oh PI, Einarson TR, Naranjo CA. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 550-561.
- 83 Sugermann AA, Williams BH, Adlerstein AM. Haloperidol in the psychiatric disorders of old age. *Am J Psychiatry* 1964; 120: 1190-1192.
- 84 Petrie WM, Ban TA, Berney S, Fujimori M, Guy W, Ragheb M, Wilson WH, Schaffer JD. Loxapine in psychogeriatrics: a placebo- and standard-controlled clinical investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2: 122-126.
- 85 Auchus AP, Bissey-Black C. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 591-593.
- 86 Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, Cooper TB, Pelton GH, Mayeux R. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1512-1520.
- 87 De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946-955.
- 88 Teri L, Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE, Foster NL, Schneider LS, Sano M, Whitehouse P, Tariot P, Mellow AM, Auchus AP, Grundman M, Thomas RG, Schafer K, Thal LJ. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 1271-1278.
- 89 Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gerard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148: 361-366.
- 90 Pelton GH, Devanand DP, Bell K, Marder K, Marston K, Liu X, Cooper TB. Usefulness of plasma haloperidol levels for monitoring clinical efficacy and side effects in Alzheimer patients with psychosis and behavioral dyscontrol. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 186-193.
- 91 Lobergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2003.
- 92 Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 75.
- 93 Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107-115.
- 94 Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, Lee E, Lyons B, Grossman F. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134-143.
- 95 Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371-1376.
- 96 Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1581-1589.
- 97 Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ, III. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987; 316: 363-369.
- 98 Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167: 1269-1270.
- 99 Janssen-Ortho. Risperdal\* (risperidone) and cerebrovascular adverse events in placebo-controlled dementia trials. Canadian Therapeutic Products Directorate: TPD-Web, 11 October 2002. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risperdal1\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risperdal1_e.html). 2002.
- 100 Janssen-Cilag. Rote-Hand-Brief zu Risperdal - Änderung der Produktinformation März 2004, [http://www.akdae.de/20/40/84\\_20040308.pdf](http://www.akdae.de/20/40/84_20040308.pdf). 2004.
- 101 EMEA. Deutsche Übersetzung der Stellungnahme der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Sicherheit von Olanzapin. Unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse und erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz. London, 9 März 2004, [http://www.akdae.de/20/55/89\\_2004\\_03\\_09.html](http://www.akdae.de/20/55/89_2004_03_09.html). 2004.
- 102 Lilly Deutschland GmbH. Rote-Hand-Brief vom 8. März 2004 - Zyprexa, Zyprexa Velotab Schmelztablette und Zyprexa Pulver zur Injektion. Wichtige Information zu Olanzapin und zum Mortalitäts- und Schlaganfallrisiko bei älteren Patienten mit Demenz-assoziiierter Psychose und/oder Verhaltensstörungen, [http://www.akdae.de/20/40/85\\_20040308.pdf](http://www.akdae.de/20/40/85_20040308.pdf). 2004.
- 103 McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 273-281.
- 104 Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325: 243.
- 105 Wetterling T. Typ-2-Diabetes und Dyslipidämie. Nebenwirkungen von neueren Neuroleptika? *Med Klinik* 2003; 98: 364-367.
- 106 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der Depression (2. Auflage). Arzneiverordnung in der Praxis 2005; 32, Sonderheft (Therapieempfehlungen), in Vorbereitung.
- 107 Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2003.
- 108 Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 243-252.
- 109 Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 233-240.
- 110 Reifler BV, Teri L, Raskind M, Veith R, Barnes R, White E, McLean P. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 45-49.
- 111 Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, Brandt J, Rabins PV. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1686-1689.
- 112 Magai C, Kennedy G, 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.
- 113 Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 270-275.
- 114 Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 894-901.
- 115 Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, Refsum HE, Ofsti E, Eriksson S, Syversen S. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 138-145.
- 116 Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 149-157.



- 117 Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 100-108.
- 118 Mamo DC, Pollock BG, Mulsant B, Houck PR, Bensasi S, Miller MC, Redfern MS, Reynolds III CF. Effects of nortriptyline and paroxetine on postural sway in depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 199-205.
- 119 Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 1998; 339: 875-882.
- 120 Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351: 1303-1307.
- 121 Ruthazer R, Lipsitz LA. Antidepressants and falls among elderly people in long-term care. *Am J Public Health* 1993; 83: 746-749.
- 122 Higgins J, Flicker L. The efficacy of lecithin in the treatment of dementia and cognitive impairment (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2000.
- 123 Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626-632.
- 124 Fourrier A, Letenneur L, Begaud B, Dartigues JF. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and cognitive function in the elderly: inconclusive results from a population-based cohort study. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1201.
- 125 Henderson AS, Jorm AF, Christensen H, Jacomb PA, Korten AE. Aspirin, anti-inflammatory drugs and risk of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 926-930.
- 126 Beard CM, Waring SC, O'Brien PC, Kurland LT, Kokmen E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease: a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 951-955.
- 127 Prince M, Rabe-Hesketh S, Brennan P. Do antiarthritic drugs decrease the risk for cognitive decline? An analysis based on data from the MRC treatment trial of hypertension in older adults. *Neurology* 1998; 50: 374-379.
- 128 Karplus TM, Saag KG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function: do they have a beneficial or deleterious effect? *Drug Saf* 1998; 19: 427-433.
- 129 Bertozzi B, Barbisoni P, Franzoni S, Frisoni GB, Rozzini R, Trabucchi M. Association of chronic non-steroidal anti-inflammatory drugs use and cognitive decline in nondemented elderly patients admitted to a geriatric evaluation and rehabilitation unit. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 23: 71-79.
- 130 Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003; 327: 128.
- 131 Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53: 197-201.
- 132 Rands G, Orrel M, Spector A, Williams P. Aspirin for vascular dementia (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
- 133 Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, Farlow MR, Jin S, Thomas RG, Thal LJ. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2819-2826.
- 134 Tabet N, Feldman H. Indomethacin for Alzheimer's disease (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
- 135 Tabet N, Feldman H. Ibuprofen for Alzheimer's disease (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
- 136 Lopez-Arrieta J, Rodriguez J, Sanz F. Nicotine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2003.
- 137 Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-1222.
- 138 Tabet N, Birks J, Grimley Evans J, Orrel M, Spector A. Vitamin E Alzheimer's disease (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2003.
- 139 Hirsch C. Kommentar in: Evidence-Based Medicine 1998; Januar/Februar: 15. (Kommentar zu Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al.: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-1222. 2004.
- 140 Birks JS, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2000.
- 141 Evans J, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplementation for preventing age-related macular degeneration (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2000.
- 142 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN, III, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.
- 143 Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. JAMA* 2000; 283: 1007-1015.
- 144 Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-695.
- 145 Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-2958.
- 146 Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2959-2968.
- 147 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium - Nutzen-Risikoabwägung - (1. Auflage). *Arzneiverordnung in der Praxis* 2003; 30, Sonderheft 2 (Therapieempfehlungen).
- 148 McCarney R, Warner J, Fisher P, van Haselen R. Homeopathy for dementia (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2003.
- 149 Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
- 150 Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069-1075.
- 151 Di Bari M, Pahor M, Franse LV, Shorr RI, Wan JY, Ferrucci L, Somes GW, Applegate WB. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 72-78.
- 152 Pahor M, Somes GW, Franse LV, Shorr RI, Applegate WB. Prevention of dementia: Syst-Eur trial. *Lancet* 1999; 353: 235-237.
- 153 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-2052.

- 154 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moissejev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351.
- 155 Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-1631.
- 156 Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439-1443.
- 157 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
- 158 Scott H, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
- 159 Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandeventer C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177.
- 160 Jellinger KA. Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a clinicopathological study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 91: 219-220.
- 161 Dilling H, Mombour W, Schmidt M. ICD-10, Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Bern: Verlag Hans Huber, 1993.
- 162 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mimimal state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- 163 Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W, Pauls A, Thora C, Morinigo A, Mombour W. SIDAM—A structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychol Med* 1991; 21: 225-236.
- 164 Erzigkeit H. SKT - Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen - Manual. Weinheim: Beltz, 1989.
- 165 Ihl R, Grass-Kapanke B. Dementia Screening - A test with high sensitivity and specificity. 26. Symposium der Europäischen Arbeitsgemeinschaft für Gerontopsychiatrie, Berlin, 21.-23. Mai 1998. 1998.
- 166 Oswald W, Fleischmann U. Der Nürnberger Altersinventar (NAI). Erlangen: Psychologisches Institut der Universität, 1986.
- 167 Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 725-729.
- 168 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen (3. Auflage). *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32, Sonderheft (Therapieempfehlungen), in Vorbereitung.
- 169 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (1. Auflage). *Arzneiverordnung in der Praxis* 2002; 29, Sonderheft (Therapieempfehlungen).
- 170 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit (1. Auflage). *Arzneiverordnung in der Praxis* 2001; 28, Sonderheft (Therapieempfehlungen).

## Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen s. (1).

Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der »Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997« (2).

### 1. Gründe

Formaler Anlass und Grundlage für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind die Arzneimittel-Richtlinien, in deren Nr. 14 es heißt: »Es wird empfohlen, insbesondere die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellten und in »Arzneiverordnung in der Praxis« veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen.« Inhaltlich entspricht es zugleich der Grund- und Gründungsin-tention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

### 2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich, Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen »Endpunkte« (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneitherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der **Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten**. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbststän-

diges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

### 3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

### 4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen erklären dem Vorstand vorab potentielle Interessenkonflikte.

### 5. Träger/Finanzierung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

### 6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützt sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (3), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren therapeutischen Unsicherheiten bei gleich-

zeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung einer Therapieempfehlung wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

### 7. Erstellung und Konsensusprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Procedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein vom federführenden Autor erstelltes Erstmanuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, z. T. auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf dem seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten »Therapie-Symposium« der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Begutachtung und Abstimmung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.

### 8. Identifizierung und

Interpretation der Evidenz  
Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für eine Therapieempfehlung steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitsgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt eine Literaturrecherche, die abhängig



vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden mit Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der AHCPR, der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie in den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemeingültigen biometrischen Anforderungen,

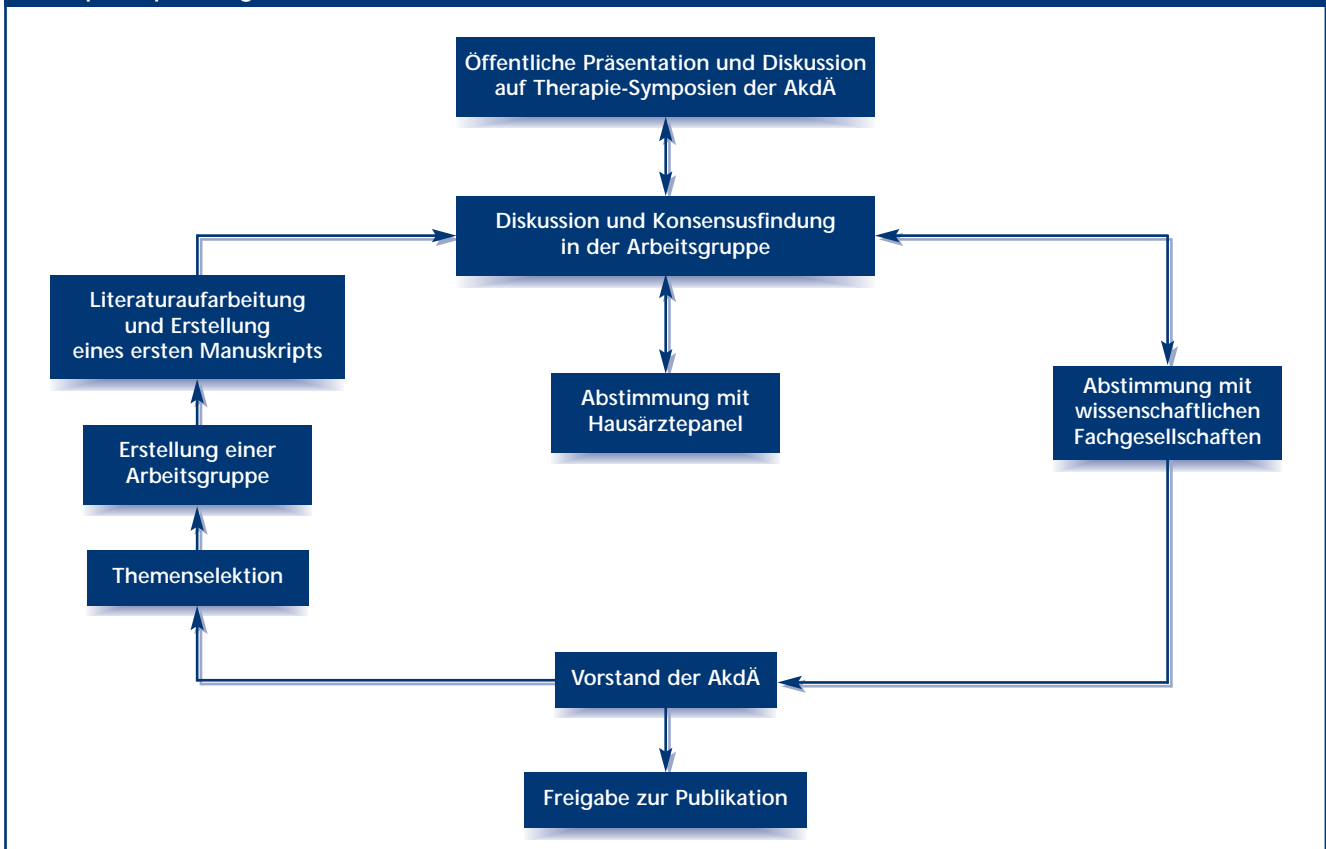
wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen, Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (s. z. B. Empfehlungen der CPMP-Guidelines für die Demenz). Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der Informationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (s. Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (s. a. Punkt 2. und Seite 2 »Evidenz in der Medizin«). Die Limitierung evidenzbasierter Klassifizierungen

zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, z. T. weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotenziale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Hinsichtlich der Implementierung von Kosten-Nutzen-Analysen muss jedoch betont werden, dass es für die meisten ther-

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



peutischen Interventionen bislang nur eine unzureichende Datenlage gibt, die eine sichere Abschätzung ökonomischer Konsequenzen kaum gestattet (4). Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass »mit Kosten-Nutzen-Analysen ... soziale und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt« werden, »die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind« (5).

## 10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

## 11. Aktualisierung

Eine Überarbeitung und Neuauflage der Empfehlungen ist in der Regel nach drei Jahren vorgesehen. Dies ist auch abhängig vom Aktualisierungsbedarf und kann daher früher, ggf. auch später, erfolgen (6).

## 12. Abstimmungsprozess mit wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).

Abstimmung wird in diesem Zusammenhang verstanden als Akzeptanz wesentlicher inhaltlicher Grundzüge, nicht jedoch Meinungsidentität im Detail.

Hierbei wird selbstverständlich anerkannt, dass sich auch innerhalb der wissenschaftlichen Fachgesellschaften Mitglieder unterschiedlicher Auffassung finden können.

## 13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der **ausführlichen Evidenz-gestützten Therapieempfehlung** werden eine **Kurzfassung (Handlungsleitlinie)** »für den Praxisschreib-tisch« und eine **Patienteninformation** erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) als Overheadfolien für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Diese Intention wird unterstützt durch den bereits zitierten Hinweis in Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen als Einzelhefte oder im Abonnement gegen eine Gebühr erhalten (s. letzte Umschlagseite).

Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahezubringen.

## 14. Evaluation

Die Evaluierung von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 1997; 91 (4): 375-383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Deutsches Ärzteblatt 1997; 94: A-2154-2155.
3. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1989.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN Guidelines – An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, SIGN Publication Number 39, 1999.
5. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart: F. Enke, 1993.
6. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality Clinical Practice Guidelines. How quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001; 286: 1461-1467.

**Herausgeber**

Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft

**Redaktion**

Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.)

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. H. K. Berthold

**Anschrift der Redaktion**

Geschäftsstelle der Arzneimittel-  
kommission der deutschen Ärzteschaft

Postfach 120 864

10598 Berlin

Telefon: 0 30 / 40 04 56–500

Telefax: 0 30 / 40 04 56–555

E-Mail: [info@akdae.de](mailto:info@akdae.de)

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

ISSN 0939-2017

**Realisation und Vertrieb**

nexus – Beratungsnetz im  
Gesundheitswesen GmbH  
Hauptstraße 83

51519 Odenthal

Telefon: 0 21 74 / 74 68 58

Telefax: 0 21 74 / 74 68 59

**Layout & Satz**

[www.jentzschdesign.com](http://www.jentzschdesign.com)

Burggraben 1

53359 Rheinbach

Telefon: 0 22 26 / 91 32 30

Telefax: 0 22 26 / 91 32 32

© Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzteschaft, Berlin 2004

Die Therapieempfehlungen einschließlich  
Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich  
geschützt. Jede Verwertung in anderen  
als in den gesetzlich zugelassenen Fällen  
bedarf der vorherigen Genehmigung  
der AkdÄ.

**Hinweis**

Die in den TE enthaltenen Dosie-  
rungsangaben sind Empfehlungen.  
Sie müssen dem einzelnen Patienten  
und seinem Zustand angepasst  
werden. Die angegebenen Dosie-  
rungen wurden sorgfältig überprüft.  
Da wir jedoch für die Richtigkeit  
dieser Angaben keine Gewähr über-  
nehmen, bitten wir Sie dringend,  
die Dosierungsempfehlungen der  
Hersteller zu beachten.