

Agitation und Psychose beim Demenzpatienten Sind Antipsychotika noch Mittel der ersten Wahl?

OA Doz. Dr. Michael Rainer, Ch. Krüger-Rainer

Derzeit leiden in Österreich ca. 120.000 Personen an einer Demenzform. Bei ca. 80% der Demenzpatienten kommt es im durchschnittlich neun Jahre dauernden Verlauf zu Affekt- und Verhaltensstörungen, vor allem zu Agitation und psychotischer Symptomatik. Diese unter dem Terminus BPSD (behavioural and psychological symptoms of dementia) zusammengefassten Symptome sind für die Angehörigen und Betreuer sowohl im kommunalen als auch im institutionellen Bereich besonders belastend. Agitation und Psychose gehören auch zu den wichtigsten Prädiktoren einer vorzeitigen Institutionalisierung und beeinträchtigen die Lebensqualität von Patienten und Angehörigen ganz wesentlich. Agitation kommt bei ca. 60-80% der Demenzpatienten vor, Psychosen bei ca. 35-50%. Bei Lewy-Body-Demenz-Patienten sieht man psychotische Symptome bei fast 80%. Häufig liegen Agitation und Psychose kombiniert vor. So zeigen Patienten mit paranoiden Ideen oftmals auch Agitation, die bis zur Aggressivität reichen kann. Obwohl diese Symptome auch sehr frühzeitig im Demenzverlauf vorkommen können, wird die höchste Frequenz und Intensität in mittleren bis leicht fortgeschrittenen Stadien erreicht und nimmt mit den schwersten Stadien der Demenz ab. Das Früherkennen und eine adäquate Behandlung dieser Symptome können wesentlich zur Reduktion der Folgekomplikationen beitragen, die Lebensqualität von Patient und Angehörigen erhöhen und die Belastungen der Betreuer reduzieren. Eine rechtzeitige Behandlung bietet auch große ökonomische Vorteile, da dadurch medizinische, psychiatrische und institutionelle Ausgaben gespart werden können.

Seit mehr als 15 Jahren werden für die Behandlung derartiger Symptome vorzugsweise Antipsychotika (=Neuroleptika) eingesetzt.

Atypische Antipsychotika bei BPSD

Seit mehr als 10 Jahren werden für die Behandlung von BPSD atypische Antipsychotika, vor allem Risperidon, eingesetzt. In den letzten Jahren häuften sich aber vermehrt Berichte von multizentrischen Studien, die das Risiko-Nutzenverhältnis der atypischen Antipsychotika neu beurteilten. Die meisten Reviews und Metaanalysen kommen zu dem Schluss, dass die Vorteile von Atypika hauptsächlich in der Behandlung der schweren Agitation und in kurzfristigen medikamentösen Notfallmaßnahmen liegen, und dass das allgemeine Risiko die Nutzen für die Behandlung von weniger schweren Verhaltensstörungen überwiegt.

Bis 2002 erschienen mehrere randomisierte Doppelblindstudien, die die Wirksamkeit von atypischen Antipsychotika, vor allem Risperidon, bei BPSD dokumentierten. Risperidon war für die Behandlung von BPSD am besten untersucht und legitimiert und zeigte zudem in Studien auch keine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten (Rainer, 2001). 2002 zeigten sich die kanadischen Gesundheitsbehörden erstmals besorgt, dass Risperidon bei Demenzpatienten zu vermehrten cerebrovaskulären Ereignissen (CVEs) führen könnte. 2003 warnte die FDA vor cerebrovaskulären Nebenwirkungen durch Atypika und setzte ein Blackboxwarning aller atypikaproduzierenden Firmen durch. 2004

schloss sich auch die EMEA den Warnhinweisen an und wies auf erhöhte Mortalitätsraten bei Demenzpatienten, die Olanzapin erhielten, hin. 2005 warnte die FDA vor der Verwendung von Aripiprazol bei Demenzpatienten, da CVEs mit Schlaganfällen auftreten könnten. Gepoolte Daten verschiedener placebokontrollierten Antipsychotikastudien bei Demenzpatienten deuteten auf ein erhöhtes Risiko von CVEs unter Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol hin (Health Canada, 2006, Mintzer, 2007). Eine 2008 erfolgte Warnung der FDA vor konventionellen Antipsychotika der ersten Generation und atypischen Antipsychotika der zweiten Generation geht auf zwei Beobachtungsstudien zurück, die 2007 ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei älteren Patienten, die mit Antipsychotika behandelt wurden, dokumentierten (Gill SS *an Int. Med.*, 2007, Schneeweiss, *CMAJ* 2007). Trotz der potenziellen Limitierungen derartiger Beobachtungsstudien waren die Analysen eindeutig, sodass Warnungen ausgesprochen wurden. Ärzte sollten darauf hingewiesen werden, dass Antipsychotika für diese Indikation nicht registriert sind. In Europa und in Österreich ist Risperidon als einziges atypisches Antipsychotikum für die Behandlung von schweren Verhaltensstörungen bei Demenz zugelassen.

2008 wurden die Ergebnisse der CATIE-AD-Studie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness: Alzheimer's disease trial) publiziert. Die Wirksamkeit von atypischen Antipsychotika (Olanzapin 5,5mg/Tag, Quetiapin 56,5mg/Tag und Risperidon 1,0mg/Tag) wurden gegen Placebo untersucht (Sultzer, *AMJ Psychiatry* 2008).

An dieser doppelblinden placebokontrollierten Studie nahmen 42 Zentren in den USA mit insgesamt 421 ambulanten Alzheimerpatienten, die Psychose, Aggressivität oder Agitation aufwiesen, teil. Die Dosierungen der Antipsychotika wurden dem Bedarf angepasst. Das primäre Studienziel war die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Ausscheiden aus der Studie. In dieser Phase 1 der Studie zeigten Olanzapin und Risperidon eine Verbesserung im neuropsychiatrischen Inventar nach Cummings. Unter Olanzapin wurde eine Verschlechterung im Depressions- und Rückzugsfaktor der BPRS-Skala dokumentiert. Nach Beendigung der Phase 1 nach 12 Wochen zeigten die Antipsychotika gegenüber Placebo keine signifikanten Unterschiede bezüglich Kognition, Funktionalität, Pflegeaufwand und Lebensqualität. Nur in der Behandlung mit Olanzapin wurde eine Verschlechterung der Funktionalität im Vergleich zu Placebo dokumentiert.

Atypische Antipsychotika zeigten eine gewisse Verbesserung der neuropsychiatrischen Symptomatik, vor allem von Ärger, Aggression und paranoiden Ideen. Die Funktionalität oder die Lebensqualität wurde nicht verbessert. Die Zeit bis zum Absetzen eines Antipsychotikums aufgrund mangelnder Wirkung war signifikant länger für Patienten unter Risperidon (26,7 Wochen) und Olanzapin (22,1 Wochen) im Vergleich zu Placebo (9 Wochen). Im primären Studienziel des Absetzens aus beliebigen Gründen wurde kein Unterschied zwischen den drei Antipsychotika und Placebo dokumentiert. An Nebenwirkungen zeigten die aktiv behandelten Patienten mehr Sedierung, Verwirrtheit und psychotische Symptome wurden signifikant häufiger unter Olanzapin beobachtet. Parkinsonsymptomatik trat häufiger unter Olanzapin und Risperidon auf. Trotz des häufiger dokumentierten Parkinsonoids und Sedierung wurden keine Unterschiede bezüglich Stürzen, Frakturen oder Verletzungen im Vergleich zu Placebo gefunden.

Alle mit atypischen Antipsychotika erzielbaren Wirkungen müssen gegenüber den möglichen unerwünschten Ereignissen abgewogen werden. Von Metaanalysen wissen wir, dass das Risiko für Parkinsonismus, Sedierung, Ödeme, Pneumonien und Schlaganfälle erhöht ist (OR 2,5-3) und dass auch die Mortalität, je nach Metaanalyse, erhöht

ist (OR 1,5-1,7, FDA 2005, Schneider, 2005). Darüber hinaus gibt es auch zunehmende Evidenz, dass die kognitiven Leistungen durch Antipsychotika verschlechtert werden. Dies wurde in einer älteren Studie bei konventionellen Antipsychotika bereits von Mc Shane, 1997 dokumentiert. Für die neueren Atypika zeigte Ballard, 2005 auf, dass mit Atypika behandelte Alzheimerpatienten sich im Durchschnitt um 0,7 MMSE-Punkte in einem Beobachtungszeitraum von 6-12 Monaten mehr verschlechterten als eine Kontrollgruppe ohne Antipsychotika. Diese Verschlechterung erscheint mäßig, bedeutet aber eine ca. 30-50%ige Zunahme der Verschlechterung als durch den Krankheitsverlauf erwartet werden könnte.

In einem Cochran-Review aus dem Jahre 2006 wurde zwar bestätigt, dass Risperidon und Olanzapin Aggressivität bei Demenzpatienten reduzieren können und Risperidon auch demenzinduzierte Psychose verbessert, dass aber beide Antipsychotika mit einem signifikanten Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen inkl. Letalität verbunden sind. Die Autoren kamen zum Schluss, dass Atypika nur kurzzeitig bei Patienten mit schweren Verhaltensstörungen oder Selbst- und Fremdgefährdung eingesetzt werden sollten (Ballard, 2006).

Welche alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

In den Richtlinien des National Institute for Health and clinical excellence (NICE) wurde festgelegt, dass Demenzpatienten mit nicht-kognitiver Symptomatik vor der Behandlung eine genaue diagnostische Abklärung jener Faktoren erhalten sollten, die das problematische Verhalten generieren oder aggravieren. Für jeden Patienten müsse ein individueller Gesamtbehandlungsplan zusammengestellt werden, der dokumentiert und regelmäßig überprüft wird. Zuerst sollten nichtmedikamentöse Behandlungsalternativen, wie z.B. psychologische Interventionen, Verhaltenstherapie, Umweltveränderungen, Beschäftigungstherapien etc. versucht werden, bevor medikamentöse Therapien eingesetzt werden. Die Autoren kommen jedoch auch zum Schluss, dass die publizierten Studien der nichtmedikamentösen Therapiestrategien keine überzeugende Evidenz aufweisen (SCIE-Guideline, 2007). Patienten mit leichter bis mäßiger nicht-kognitiver

Symptomatik sollten keine Antipsychotika verschrieben bekommen. Jene mit schweren nicht-kognitiven Symptomen können mit atypischen Antipsychotika behandelt werden, wenn vorher abgeklärt wurde, dass bestimmte Risikofaktoren – vor allem cerebrovaskuläre – nicht vorhanden sind und die Zielsymptomatik genau identifiziert, quantifiziert und dokumentiert ist. Weiters sollte auch die Comorbidität genau erfasst sein. Die Auswahl eines Medikamentes sollte individuell erfolgen, die Nebenwirkungen und Interaktionen sollten bekannt sein, das frühere Ansprechen auf Medikamente dokumentiert sein und die Rationale für die Entscheidung genau begründet und dokumentiert sein. Wenn möglich sollten Patienten bzw. Angehörige der Patienten über die Notwendigkeit der Behandlung und potenzielle Begleiterscheinungen informiert werden. Priorität hat immer der Schutz des Patienten und seine Umgebung in einer akuten Verhaltenskrise. Ein Deeskalationsmanagement bzw. eine Schulung im Umgang mit Verhaltensstörungen bei älteren Patienten empfiehlt sich für alle in der Alterspsychiatrie tätigen Mitarbeiter.

ABC-Methode

Wenn beim Patienten vermehrt Agitation und Verhaltensstörungen auftreten, sollte nach der bewährten ABC-Methode vorgegangen werden. Hierbei steht A für Auslöser, B für Behaviour (Verhalten) und C für Konsequenz. Diese Bereiche sollten genau erfasst, analysiert, dokumentiert und im Verlauf beobachtet und nach Notwendigkeit verändert werden. So kann z.B. bei Agitation und Aggressivität als Auslöser (A) laute Umgebung oder ungeduldige fordernde Angehörige objektiviert werden, die darauffolgende Verhaltensstörung (B wie Behaviour) wäre Agitation und verbale oder tätliche Aggression mit ev. Davonlaufen und als Konsequenz (C) würde z.B. Beschränkung auf die Wohnung oder Medikamentengabe dokumentiert werden können. Vor der Medikamentengabe sollten selbstverständlich auslösende Ursachen analysiert und nach Möglichkeit verändert werden. Die Befragung der Betreuer nach möglichen Schmerzsymptomen oder körperlichen Beschwerden bzw. eine physikalische Untersuchung oder das Wahrnehmen von Abwehrbewegungen, Grimassieren oder unnatürliche Körperhaltung, was ebenfalls für eine Schmerzsymptomatik

spricht, empfiehlt sich vor medikamentöser Therapie. Da wir nicht einzelne Symptome, sondern zumeist Zielcluster behandeln, empfiehlt es sich gezielt Cluster zu beschreiben und Überlegungen bezüglich der möglichen Therapie anzustellen.

Tabelle 1

Mögliche Zielsyndrome
Aggression
aggress. Widerstand, verbale und tätliche Aggression
Agitation
Herum- u. Davonlaufen, Unruhe,
Apathie
Demotivation, Interesselosigkeit
Depression
Traurig, weinerlich, hoffnungslos, ängstlich reduziertes Selbstwertgefühl, Schuld
Psychose
Paranoia, Wahn, Halluzinationen, Missidentifikationen

Für das **Management von Agitation** und Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten empfiehlt es sich, einen bestimmten **Algorithmus** der Vorgangsweise einzuhalten (Abbildung 1).

Medikamentöse Alternativen in der Behandlung von BPSD

Obwohl es zahlreiche medikamentöse Alternativen gibt, soll von Anfang an

klar gestellt werden, dass es sich um keine evidenzbasierten Therapien handelt und dass für die Behandlung von BPSD keine der nachgenannten Medikamente registriert sind.

Vor psychopharmakologischer Therapie sollte noch einmal an 5 Punkte (**SMART**) gedacht werden. **S:** Sicherheit, **M:** medizinische Untersuchung, **A:** Assessment (Einschätzung), **R:** Rest (an andere Ursachen denken), **T:** Therapieversuch mit den nebenwirkungsärmsten Medikamenten (Abbildung 2).

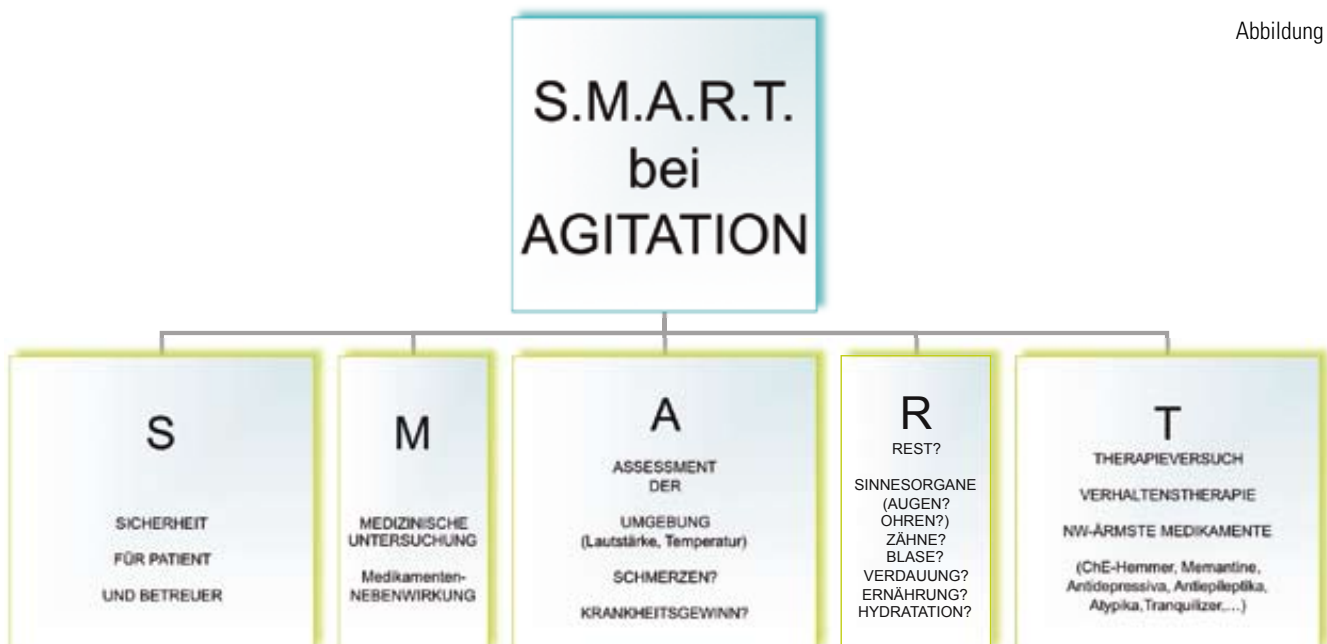
Cholinesterasehemmer

Mehrere in den letzten Jahren durchgeführte Reviews von Cholinesterasehemmern bei Alzheimerdemenz bestätigen, dass die neuropsychiatrische Symptomatik deutlich reduziert werden konnte (Cummings, 2003, Franco 2006, Wynn, 2004). Für Galantamin ist die Evidenz hierbei am größten, da eine Post-hoc-Analyse von gepoolten Daten aus drei groß angelegten multizentrischen Doppelblindstudien zeigte, dass Verhaltensstörungen von leichten bis mäßigen Alzheimerpatienten signifikant durch Galantamin gebessert werden konnten (Herrmann, 2005). Vor allem bestimmte Symptom-Cluster wie Halluzinationen, Apathie, Ängstlichkeit und inadäquates motorisches Verhalten können auf cholinerge Stimulation ansprechen. Auch für Rivastigmin wurde eine Verbesserung der Verhaltensstörungen bei mäßigen Beschwerden bei Alzheimerpati-

enten dokumentiert (Cummings, 2005) bzw. in einem Review gezeigt, dass Rivastigmin Verhaltensstörungen auch bei anderen Demenzformen und Subtypen verbesserte (Figiel, 2008). In einer 26wöchigen, placebokontrollierten Studie konnte Rivastigmin jedoch keine signifikante Verbesserung von Agitation nachweisen. Aber auch Donepezil konnte Agitation, Wahnphänomene und die Stimmung verbessern (Barak, 2001, Baleacu, 2002, Mega, 1999). Allerdings konnte in einer kürzlich publizierten zwölfwöchigen, randomisierten placebokontrollierten Studie mit Donepezil keine signifikante Agitationsreduktion dokumentiert werden (Howard, 2007). Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass die Verbesserung von Agitation erst allmählich nach ca. 3-6 Monaten der Therapie erfolgt und dass Cholinesterasehemmer als Akuttherapeutika unwirksam sind (Passmore, 2008).

Möglicherweise sind die negativen Ergebnisse mit Rivastigmin und Donepezil darauf zurückzuführen, dass die verwendeten Instrumente zu wenig sensitiv waren oder die Behandlungszeit zu kurz war. Fallkontrollstudien sprechen auch für eine Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern bei sexuellen Verhaltensstörungen (Alagiakrishnan, 2003). Patienten mit Lewy-Body-Demenz oder Parkinsondemenz können durch die Behandlung mit Cholinesterasehemmern eine Verbesserung der Agitation und der psychotischen Symptomatik

Abbildung 1



erwarten (Holm, 2004). Durch die Behandlung mit Cholinesterasehemmern konnte die Notwendigkeit von Antipsychotikaverordnungen reduziert werden (Suh, 2004). Eine frühzeitige Behandlung mit Cholinesterasehemmern würde den Einsatz von Antipsychotika nur mehr für schwere Agitation bzw. Psychosen erforderlich machen. Interessant ist, dass auch mit transdermalemem Nikotinpflaster, das eine nikotinerge cholinerge Rezeptorstimulation bewirkt, Agitation in einzelnen Fällen reduziert werden konnte (Rosin, 2001).

Memantine

Dass Memantine neben kognitiven Symptomen auch die Funktionalität und auch Agitation verbessert, wurde in mehreren Studien dokumentiert (Cummings, 2006, Bullock, 2006, Gauthier, 2005). Mehrere Autoren berichten von klinisch signifikanten Verbesserungen der Agitation durch Memantinterapie (Livingstone, 2004). Andererseits gibt es auch Fallberichte, dass Memantinebehandlung zu einer Verschlechterung von Halluzinationen und Agitation führen kann (Monastero, 2007), vor allem wurde dies bei Patienten mit Lewy-Body-Demenz gesehen (Ritha, 2005, Menendez-Gonzalez, 2005). Auch in einem aktuellen Cochran-Review aus dem Jahre 2006 (Mc Shane, 2006) wurde die klinische Signifikanz von Memantine hinterfragt, wobei eine Verbesserung um 2,8 Punkte im neuropsychiatrischen Inventar (von 144 Punkten) als klinisch wenig bedeutsam angesehen wurde. Wesentlich ist hingegen eine Studie, die eine Einsparung von Antipsychotika durch Memantingabe nachweisen konnte (Sleeper, 2005).

Tabelle 2 zeigt einen Studienüberblick über die präventive Wirkung von ChE-Hemmern und Memantine gegenüber nicht-kognitiver Symptomatik.

Antiepileptika

Die beste Evidenz ist für Carbamazepin gegeben, das in mehreren kleinen placebokontrollierten Studien die Agitation signifikant besser verbesserte als Placebo (Tarriot, 1998, Olin, 2001). Die Wirksamkeit von Carbamazepin ist bei neuroleptika-refraktärer Agitation und bei sexueller Enthemmung nachgewiesen (Lembke, 1995). Wegen der negativen Begleiterscheinungen und der Interaktionen aufgrund des enzy-

minduzierenden Effektes, zählt Carbamazepin nicht zu den Antiepileptika der 1. Wahl. Auch die häufig eingesetzte Valproinsäure zeigte widersprüchliche Ergebnisse. Auf der einen Seite zeigten klinische Studien, dass Agitation durch Valproinsäure reduziert werden konnte (Kunik, 1998, Meinhold 2005). Eine jüngst durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie von Valproinsäure bei Alzheimerpatienten mit Agitation zeigte jedoch negative Ergebnisse (Tariot, 2005). Auch ein 2007 veröffentlichtes Cochran-Review kam zum Schluss, dass Valproinsäure nur in höheren Dosen (1000mg-1500mg pro Tag) effektiv sei, derart hohe Dosen aber nur schwer aufgrund des Nebenwirkungsspektrums vertragen werden (Lonergan, 2007). Niedere Dosen (unter 800mg pro Tag) sind jedoch nicht effektiv. Auch andere Antiepileptika wurden in der Behandlung der demenzbedingten Agitation in klinischen Studien bereits eingesetzt: Gabapentin (Moretti, 2003), Topiramate (Fahger, 2003) und Oxcarbazepin, das aufgrund der geringeren Enzyminduktion besser vertragen werden dürfte als Carbamazepin (Jacobson, 2007).

Antidepressiva

Antidepressiva werden hauptsächlich zur Behandlung einer demenzbegleitenden Depression eingesetzt. Ein Cochran-Review aus dem Jahre 2007 (Bains, Birks 2007) konnte 7 randomisierte placebokontrollierte Studien identifizieren, von denen jedoch nur 4 den Kriterien einer Metaanalyse entsprachen. Insgesamt konnten nur 137 Patienten in diese Metaanalyse integriert werden. Vor allem ältere bei Alzheimerpatienten nicht mehr zu verwendende trizyklische Antidepressiva wurden bei

demenzbedingter Depression in klinischen Studien getestet: Mit Clomipramin (über 6 Wochen bei 24 Demenzpatienten mit Depressionen) ließ sich eine signifikante Verbesserung im Hamilton-Depression-Scale dokumentieren (-10,7 Punkte versus 4,5 Punkte in der Kontrollgruppe), (Petracca, 1996).

Imipramin hingegen zeigte in einer 8-wöchigen Doppelblindstudie bei 61 Patienten keine signifikanten Effekte (Reifler, 1989). Auch Fluoxetin konnte bei 41 Alzheimerpatienten nur eine einpunktige Verbesserung in der Hamilton-Depression-Scale gegenüber der Placebogruppe dokumentieren (Chemerinski, 2001). Hingegen wies Sertralin einen signifikanten Effekt in einer 12-wöchigen Doppelblindstudie gegenüber Placebo nach (-10,5 versus -4,5 in der Hamilton-Depression-Scale bzw. -9,9 versus -3,2 in der Cornell-Scale for depression in dementia) (Lyketsos, 2003).

Die Hauptaussage des Cochran-Reviews war, dass trotz der großen klinischen Bedeutung der demenzbedingten Depression die Evidenz der Antidepressiva nur gering sei. Am besten ist die Evidenzlage für Sertralin. Zu den neueren Antidepressiva wie SNRIs oder NASSA gibt es keine aussagekräftigen Studien. Die meisten Studien hatten einen niederen Depressionsschwellenwert und wurden nur über kurze Zeit durchgeführt. Es können keine Aussagen getroffen werden, ob eine antidepressive Behandlung einen Langzeiteffekt hat.

Die Behandlung mit Antidepressiva erfolgt zumeist bei mittelgradig bis schwerer depressiver Symptomatik, wie z.B. Hoffnungslosigkeit, Suizidge-

Tabelle 2

Studienüberblick über die präventive Wirkung von ChE-Hemmern und Memantine gegenüber nicht-kognitiver Symptomatik			
ANTIDEMENTIVA	Dosis mg/d	MMSE	Symptomreduktion vs. Placebo
Memantine	20	3-14	Agitation/Aggression (p=0.008)
Reisberg 2003		7.9	
Gauthier 2005			
Memantine + Donepezil D: 5-10	M: 20	5-14	Agitation (p=0.016)
Tariot 2004			Irritabilität (p=0.041)
Cummings 2006			Nächtl. Unruhe (p=0.027)
Galantamin			
Cummings 2004	8.2	10-22	Motor. Unruhe (p=n.a.)
	16		Apathie (p=n.a.)
	16		Enthemmung (p=n.a.)

danken, deutlichem sozialen Rückzug, verminderter Flüssigkeitsaufnahme, reduziertem Appetit oder deutlich nachlassender Funktionalität. Mittel der ersten Wahl sind SSRIs; berücksichtigt man die Studienlage, so weist Sertralin bei demenzbedingter Depression die höchste Evidenz auf. Die Dauer der Therapie sollte zumindest 6 Monate nach Depressionsaufhellung betragen.

Antidepressiva können jedoch nicht nur demenzbedingte Depressionen, sondern auch Verhaltensstörungen verbessern. Für die Agitation ist oftmals eine schwere Depression, die als ängstlich-agitiert imponiert, ein ursächlicher oder zumindest beitragender Faktor. Agitationen dürften durch verringerte zentrale Serotoninspiegel (Schneider LS, 1988) oder Frontallappendysfunktionen (Senanarong V, 2004) bedingt sein. Deshalb sind SSRIs die logische beste Konsequenz für Depressionen und Agitation (Cummings JL, 2006). SSRIs können aber auch die kognitiven Fähigkeiten stabilisieren (Roth PL, 2004). Citalopram wurde in mehreren Studien für Verhaltensstörungen inkl. Agitation bei Demenz eingesetzt (Schare DW, 2003, Kim KY, 2000). Eine jüngst publizierte 12-wöchige Doppelblindstudie zeigte eine gleich hohe Verbesserungsrate der Agitation und Psychose unter Citalopram versus Risperidon. Allerdings waren signifikant mehr Nebenwirkungen in der Risperidongruppe beobachtet worden (Pollock PG, 2007). Aber auch eine andere Vergleichsstudie dokumentierte, dass Citalopram demenzbedingte Agitation signifikant besser reduzieren konnte als das Antipsychotikum Perphenazin und Placebo (Pollock PG, 2002). Auch Sertralin konnte seine Wirksamkeit in der Behandlung der Agitation nachweisen, vor allem weibliches Geschlecht und geringe Aggressivität waren mit einer höheren Responserate verbunden (Lancot KL, 2002). Auch Trazodon konnte in mehreren Studien seine Wirksamkeit bei demenzbedingter Agitation nachweisen (Kitamura Y, 2006, Lebert, 2004, Sultzer DL, 1997). Allerdings war ein jüngstes Cochrane-Review bezüglich der Effektivität von Trazodon inkonklusiv und die Autoren forderten die Firma zur Durchführung klinischer Studien auf. (Martinon-Torres, 2004). In einer doppelblinden Vergleichsstudie von Trazodon mit Haloperidol bei Agitation verbesserten beide Substanzen die Agitation, jedoch wurde Trazodon besser vertragen (Sultzer DL,

1997). Vergleichsweise gute Ergebnisse gegen Agitation lieferte eine Vergleichsstudie von Trazodon, Haloperidol und Angehörigentherapie (Terry L, 2000). Demenz mit comorbiden manischen Episoden wurde auch durch elektrokonvulsive Therapie erfolgreich behandelt (Mc Donald WM, 2001).

Obwohl viele SSRIs und neuerdings auch SNRIs für die Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz kontrolliert eingesetzt wurden, besteht die höchste Evidenzlage für SSRIs – vor allem für Sertralin, Citalopram und Trazodon.

Lithium

Lithium wird bekanntlicherweise nicht nur für die Behandlung von manischen Zustandsbildern, sondern für eine Vielzahl von neuropsychiatrischen Verhaltensstörungen, wie z.B. Aggressivität (Fava M, 1997) oder störendes Fehlverhalten (Smith DA, 1992) eingesetzt. Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsspektrums muss man jedoch bei der Lithiumbehandlung im Alter besondere Vorsicht walten lassen. Vor allem bei vorbestehenden renalen Insuffizienzen sollte das Risiko gegenüber dem Vorteil abgewogen werden. Anders als in der Therapie bei bipolaren Störungen werden niedere Serumspiegel intendiert (0,2-0,6 mmol/L). Obwohl Lithium auch zu delirartigen Zustandsbildern führen kann und es Hinweise gibt, dass erhöhte Lithiumverwendung mit einer höheren Demenzzrate verbunden sein könnte (Dunn N, 2005), wird Lithium doch auch wegen seiner neuroprotektiven Eigenschaften bei Demenzpatienten getestet (Chuang DM, 2004). Obwohl es mehrere Fallkontrollstudien bei Demenzpatienten mit Verhaltensstörungen gibt, gibt es bis heute keine kontrollierten klinischen Studien.

Anxiolytika

Obwohl Benzodiazepine bei älteren Menschen generell wegen des Nebenwirkungs- und Abhängigkeitsrisikos nur reduziert eingesetzt werden sollten, können diese für die kurzzeitige Behandlung der Agitation und Ängstlichkeit sinnvoll sein. Oftmals ist die Agitation von Ängstlichkeit begleitet, obwohl diese nicht notwendigerweise miteinander verknüpft sein müssen (Twelftree H, 2006). Manche Demenzpatienten neigen auch zu Alkohol- oder Benzodiaze-

pinabhängigkeit und werden nach Hospitalisierung oftmals durch den Entzug agitiert. Besteht bezüglich des Benzodiazepins- oder Alkoholkonsums eine leere Anamnese, wird die Agitation oftmals nicht mit einer Entzugssymptomatik in Zusammenhang gebracht. Auch für diese Indikation haben sich Benzodiazepine bei Demenzpatienten bewährt. In einer Studie konnte Alprazolam seine Wirksamkeit gegenüber nieder dosiertem Haloperidol bei demenzbedingter Agitation nachweisen (Christensen DB, 1998). Wenn Benzodiazepine eingesetzt werden müssen, dann sollten solche mit einer kurzen Halbwertszeit und linearer Pharmakokinetik, wie z.B. Lorazepam, Oxazepam oder Temazepam, der Vorzug gegeben werden. Auch der partielle 5-HT-1A-Rezeptoragonist Buspiron wurde für die Behandlung der Agitation in Einzelfällen als erfolgreich dokumentiert (Cooper JP, 2003).

Analgetika

Oftmals sind unbekannte Schmerzzustände die Ursache für die Agitation bei Demenzpatienten. Mit verschiedenen Ratingskalen wurde versucht, Schmerzzustände bei Demenzpatienten zu evaluieren – z.B. mit der „Pain Assessment for the dementing elderly“ (PADE, Villanueva MR, 2003). Paracetamol in der Höhe von 4x1000mg täglich hat sich als besonders nebenwirkungsarm bewährt. Auf intakte Leberfunktion ist zu achten. Obwohl Opioide eher vermieden werden sollte, können therapieresistente Schmerzzustände mit nieder dosierten Opioidanalgetika wie z.B. Hydromorphon 0,5 mg therapiert werden. Cyclooxygenase II-Hemmer bzw. NSAR kommen bei primär muskulär- oder knochenbedingten Schmerzen zum Einsatz. Chronischer und neuropathischer Schmerz hingegen wird vorzugsweise mit Gabapentin, Prägabalin bzw. serotonerg und noradrenerg wirkenden Antidepressiva (NSRI, wie Duloxetin, Venlafaxin oder Milnacipram) behandelt (Gilron I, 2006). Hingegen sollte Amitriptylin, das für den neuropathischen Schmerz ein Standardtherapeutikum geworden ist, bei Demenzpatienten wegen der anticholinergen Wirkung vermieden werden. Begleitende Physiotherapie ist vor allem bei Patienten, deren Mobilität bereits eingeschränkt ist, besonders wertvoll, um noch schmerzhaftere Kontraktionen oder Decubitalulcera zu vermeiden.

Tabelle 2

Zusammenfassung alternativer Behandlungsstrategien	
Galantamin (Reminyl) 8-24 mg/d	Evaluiert in random. kontr. Studien
Donepezil (Aricept) 5-10 mg/d	Kann Agit., Stimmung, Apathie und psychot. Sy. verbessern
Rivastigmin (Exelon) 3-9.5 mg/d	Effektiv v.a. bei LewyBodyDemenz
Memantin (Axura, Ebixa) 10-20 mg/d	Mögl. Antipsychot. Effekt, verbessert Agitation
Citalopram (Seropram) 10-40 mg/d	Evaluiert in mehreren random. kontr. Studien
Sertralin (Gladem, Tresleen) 25-200 mg/d	Keine Interaktionen, gute Toleranz
Trazodon (Trittico) 12.5-200mg/d	Verbessert depr.bedingte Agitation
Valproinsäure (Depakine, Convulex) 250-1500 mg/d	Kann geringere therapeut. Breite haben: 750-1000mg/d
Gabapentin (Neurontin) 200-2700 mg/d	Bei renaler Insuff. reduzierte Dosis
Carbamazepin (Tegretol, Neurotop) 100-600 mg/d	Eingeschränkt durch viele UAWs und Enzyminduktion
Lithium (Quilonorm, Neurolepsin) 150-600 mg/d	Geringe Evidenz, Ziel: 0.2-0.6 mmol/L, neuroprotektiv?
Benzodiazepine (Oxazepam-Anxiolit, Praxiten, Lorazepam-Temesta)	Hilfreich für Kurze Therapie von Agitation und Angst
Buspiron (Buspar)	Agit. induz. durch Alk., Benzo.entzug, cave: Ataxie, Delir, Enthemmung
Paracetamol (Mexalen) bis 4 g/d	Bei Schmerz-induz. Agitation
SNRIs: Venlafaxin (Efectin), Milnacipran (Ixel), Duloxetin (Cymbalta)	Geringe Evidenz
Propranolol (Inderal)	Vermeiden bei Asthma/COPD
Pindolol (Visken)	Vorsicht bei cardiovask. Erkr.
Nabilone 0.5-1mg/d Dronabinol	Könnte Anorexie u. Agitation verbessern, neuroprotektiv?, ChE-Hemmende Wirkung?
Melatonin (Circadin) 3-9 mg/d	Nächtl. Agitation/Insomnie

Betablocker

Propranolol konnte bei Demenzpatienten in mehreren klinischen Fallberichten seine Wirksamkeit bei Agitation nachweisen (Summers WK, 2006, Pauszek ME, 1991). Auch Pindolol ist bei Agitation und Aggressivität wirksam (Herrmann NN, 2004). Bei Patienten mit Schädelhirntraumen können Betarezeptorblocker situationsbedingte Ängste, antipsychotikabedingte Unruhezustände (Akathisien) und Agitation in höherer Dosis positiv beeinflussen (Bascunana H, 2000).

Cannabinoide

Cannabinoidezeptoragonisten werden für Nausea, Anorexie, Schmerz und Ängstlichkeit bei unterschiedlichen Indikationen erfolgreich eingesetzt (Witkin JM, 2005, Woolridge E, 2005). Auch für demenzbedingte Agitationszustände könnten Cannabinoide günstig sein. Gerade bei der Alzheimerkrankheit könnte Tetrahydrocannabinol einen günstigen neuroprotektiven krankheitsmodifizierenden Effekt zeigen. Auch Acetylcholinesterasehemmung reduzierte neuronale Exzitotoxizität und

verringerte Amyloidaggregation wurden in aktuellen Studien nachgewiesen (Eubanks LM, 2006, Ramirez PG, 2005, Pazos MR, 2004). Dronabinol konnte bei inappetenten Demenzpatienten die Anorexie und Agitation (Volicer L, 1997), als auch die nächtliche Unruhe (Walther S, 2006) verbessern. Mit niedriger dosiertem Nabilone von 0,5-1 mg pro Tag konnte die Agitation eindrucksvoll reduziert werden (Passmore 2008). Da Cannabinoide aber selbst zu Agitation führen können, sind besonders niedrige Dosierungen bei Demenzpatienten erforderlich.

Hormonpräparate

Antiandrogene wurden zur Behandlung der sexuellen Enthemmung bei männlichen Patienten mit Demenz eingesetzt (Amade OM, 1996). Therapieversuche über Erfolge mit Östrogenen bei sexuell getönter Aggressivität bei Demenz wurden bei männlichen Patienten berichtet (Shelton PS, 1999). Melatonin in einer Dosierung von 3-9 mg am Abend konnte demenzbedingte Schlaf-Wachrhythmusstörungen und Sundowningphänomene verbessern (Cohen-Mansfield J, 2000, Mahlberg R, 2004).

Literatur beim Verfasser

*OA Doz. Dr. Michael Rainer
Psychiatrische Abteilung
Donauspital
Langobardenstraße 122
A-1220 Wien
Tel.: +43 28802 3003
Fax: +43 28802 3080
michael.rainer@wienkav.at*