

Wissen



teilen
vermitteln
lernen
fördern

Orientierungshilfe – CME-Fortbildung zur Pharmakotherapie bei Demenz

Dr. med. Rainer Burkhardt
Facharzt für Innere Medizin, Oldenburg

Einleitung

Nachrichten zur Demenzforschung sind seit einigen Jahren häufig negativ. Aufbauend auf den Erkenntnissen zur Pathophysiologie des Morbus Alzheimer wurden einige Mittel mit der Hoffnung auf eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs erprobt. Auch bei frühzeitigem Einsatz im Prodromalstadium ist jedoch bisher eine mehr als symptomatische Beeinflussung des kognitiven Abbaus nicht gelungen.¹ Die verfügbaren Antidementiva können kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen verbessern. Die Stärke ihrer symptomatischen Wirkung wird überwiegend als schwach bewertet.² Umso wichtiger ist angesichts der demographischen Veränderungen der rationale Einsatz der verfügbaren Medikamente und die weitere Entwicklung nicht-pharmakologischer Therapien. Dieser Fortbildungseinheit liegt ein CME-Artikel aus dem Niedersächsischen Ärzteblatt 2012³ zugrunde. Die Kenntnisse zur Wirkweise, zum Nutzen und den unerwünschten Wirkungen der Antidementiva sollen aktualisiert werden. Darüberhinaus wird die neuroleptische Behandlung von Verhaltensstörungen und psychiatrischen Problemen im Zusammenhang mit einer Demenz angeschnitten.

Demenz ist laut ICD10 „ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf.“

Die Prävalenz der Demenz ist stark altersabhängig. Unter 60 ist sie selten, von den über 85-jährigen sind etwa 50 % betroffen.⁴ Mit der steigenden Lebenserwartung geht ein Anstieg der absoluten Zahl der an Demenz Erkrankten einher. Nach der Global Burden of Disease (GBD) Studie lag die altersstandardisierte Prävalenz der Demenz in Deutschland 2016 international im Mittelfeld. Von 1990 bis 2016 hat sie um 17,7 % (95 % KI 10,3–28,4) abgenommen.⁵ Eine Abnahme der altersstandardisierten Prävalenz ist in den meisten westeuropäischen Ländern zu verzeichnen und scheint dem durch die demographische Entwicklung bedingten Anstieg entgegenzuwirken.

Überwiegend liegen die pathologischen Veränderungen der Alzheimer-Krankheit zugrunde. An zweiter Stelle stehen zerebrovaskuläre Veränderungen und Mischformen. In einer Autopsieserie bestätigte sich die klinische Hauptdiagnose pathologisch in 62 % der Fälle, häufig wurde zusätzlich eine klinisch nicht eindeutige vaskuläre Komponente gefunden (Grafik).⁶

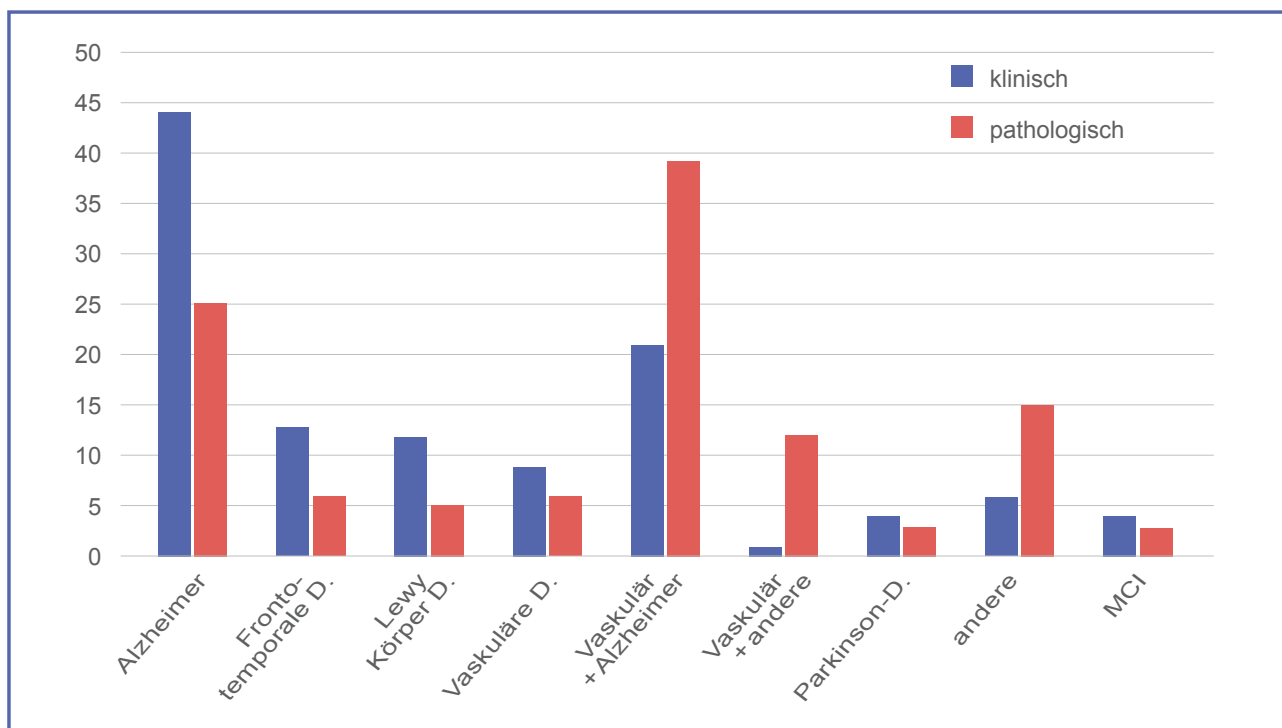
Die mit der Alzheimer-Krankheit assoziierten pathologischen Veränderungen nehmen bis zur 10. Lebensdekade zu.⁷ Sie werden auch bei 30 bis 40 % der im neunten Lebensjahrzehnt verstorbenen Personen gefunden, bei denen die Kriterien für eine Demenz oder eine leichte kognitive Einschränkung (MCI) zeitlebens nicht erfüllt waren. Bei jährlichen Testungen hatten diese Personen zu Lebzeiten im Vergleich zum Alterskollektiv nur subtile Veränderungen des episodischen Gedächtnis gezeigt.⁸

Diagnostik

Eine Demenz wird diagnostiziert, wenn eine erworbene und anhaltende kognitive Störung mit einer Beeinträchtigung sozialer und/oder beruflicher Funktionen einhergeht. Eigen- und Fremdanamnese sind die wichtigsten diagnostischen Hilfsmittel.⁴ Die Kriterien für die im DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th. Edition) als „Schwere Neurokognitive Störungen (NCD)“ zusammengefassten Krankheitsbilder sind im Kasten 1 wiedergegeben.⁹ Im Vergleich zur Vorgängerversion (DSM-4) reicht nunmehr die Leistungseinbuße in einer kognitiven Domäne aus. Das Vorliegen und der Schweregrad einer Demenz sollten mit einer förmlichen kognitiven Testung geprüft werden.¹⁰ In Deutschland hat sich der Mini Mental Test (MMST) eingebürgert. Alternativen sind in der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)¹⁰ genannt. Die Sensitivität der Testung ist begrenzt, so dass ein normales Ergebnis eine Demenz nicht sicher ausschließt.¹¹

Differentialdiagnostische Erwägungen sollten auf potenziell reversible Ursachen fokussiert werden. Oft bieten zusätzliche Symptome oder atypische Konstellationen Anhaltspunkte: Depressive Symptome sind im Verlauf einer Demenz nicht ungewöhnlich. Als „Pseudodemenz“ wird andererseits eine durch eine Depression ausgelöste kognitive Beeinträchtigung bezeichnet, die besonders die Konzentration und Exekutivfunktionen (Planung, Entscheidung etc.) betrifft. Die primär depressiven Patienten erscheinen bei der kognitiven Testung weniger bemüht.¹² Das Ausmaß der Defizite kann sich bei der „Pseudodemenz“ durch die Therapie der Depression und durch gezielte psychotherapeutische Verfahren bessern.¹³

Weitere differentialdiagnostische Hinweise können sich aus einem plötzlichen Auftreten (z. B. Delir), Allgemeinsymptomen (z. B. Fieber), Bewusstseinsstörungen, Orientierungsstörungen, Wahrnehmungs-



Grafik: Verteilung klinischer und autoptischer Diagnosen von 114 Demenz-/MCI-Patienten einer gerontopsychiatrischen Klinik⁶, MCI = leichte kognitive Beeinträchtigung.

störungen (Hypakusis?, Sehbehinderung?), Gangstörungen (neben Inkontinenz charakteristisch bei Normaldruckhydrocephalus¹⁴), fokalneurologischen Ausfällen, der Familienanamnese (frühes Auftreten?) und Auffälligkeiten im Routinelabor ergeben. Es sollte auch nach der Einnahme von Medikamenten gefragt werden, die eine kognitive Störung fördern können.

Sedativa und Arzneimittel mit sedierenden Nebenwirkungen können zu Beeinträchtigungen der instrumentellen Alltagsfunktionen beitragen.¹⁵ In zwei Metaanalysen von Beobachtungsstudien waren Benzodiazepine mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert.^{16,17} In einer Fall-Kontroll-Studie war das Demenzrisiko mit der Dauer des Absetzens rückläufig.¹⁸ Kombinationen von Neuroleptika mit anderen zentralnervös wirkenden Medikamenten können zu einer deutlichen kognitiven Beeinträchtigung führen und das Vorliegen einer Demenz vortäuschen.¹⁹

Der Beitrag anticholinerg wirkender Medikamente zur Verursachung kognitiver und funktioneller Einschränkungen sowie zur Manifestation einer Demenz ist umstritten. Die Ergebnisse von Assoziationsstudien hängen unter anderem von der zugrunde gelegten Bewertung der einzelnen Medikamente als mehr oder weniger anticholinerg ab.²⁰ Am ehesten sind anticholinerge Urologika²¹, Antidepressiva und Parkinsonmittel in Abhängigkeit von ihrer kumulativen Dosierung mit der Entwicklung einer Demenz assoziiert.²² Die Ausbildung der pathologischen Veränderungen einer Alzheimer-Erkrankung wird durch die Medikamente nicht beeinflusst.²³

Kasten 1

Diagnostische Kriterien der „Schweren Neurokognitiven Störungen (NCD)“ nach **DSM-5**:

- A.** Nachweis einer erheblichen Abnahme kognitiver Leistung, relativ zum vorherigen Leistungsniveau in einem oder mehreren kognitiven Bereichen (komplexe Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Lernvermögen und Gedächtnis, Sprache, perzeptiv-motorische Kognition oder soziale Kognition) auf Basis von:
 - 1. Besorgtheit des Patienten oder eines sachkundigen Informanten oder des Klinikers, dass eine erhebliche Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeiten stattgefunden hat, und
 - 2. eine erhebliche Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, vorzugsweise durch eine standardisierte neuropsychologische Testung bzw. bei deren Fehlen durch eine sonstige quantifizierte klinische Bewertung dokumentiert.
- B.** Die kognitiven Einschränkungen beeinträchtigen die Unabhängigkeit in der Verrichtung alltäglicher Aktivitäten (d. h. zumindest ist Hilfe bei komplexen instrumentellen Alltagsaktivitäten wie Bezahlen von Rechnungen oder Einnahme von Medikamenten notwendig).
- C.** Die kognitiven Einschränkungen treten nicht ausschließlich im Zusammenhang mit einem Delir auf.
- D.** Die kognitiven Einschränkungen können nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt werden (z. B. Major Depression, Schizophrenie).

Im Alter (> 65 J.) sind die wichtigsten Demenzursachen:

- Alzheimer-Erkrankung,
- Vaskuläre Demenz
 - Demenz nach Hirninfarkt,
 - Multiinfarkt-Demenz oder
 - subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie²⁴
- Lewy-Körper-Demenz (anfangs geringer ausgeprägte Gedächtnisstörung, häufig mit Fluktuation der kognitiven Leistungsfähigkeit und/oder visuellen Halluzinationen, Parkinson-Symptomatik möglich²⁵),
- mit einer Parkinson-Erkrankung assoziierte Demenz (Parkinson-Symptome mehr als 1 Jahr vor Beginn),
- Frontotemporale Demenz
 - Verhaltensvariante oder
 - Sprachliche Variante und
- Mischformen (vaskulär und eine der übrigen).

Häufig ergibt sich die am wahrscheinlichsten vorliegenden Demenzursache aus der Anamnese (einschließlich Fremdanamnese) und körperlichen (neurologischen) Untersuchung. Eine klinische Klärung wird im Hinblick auf die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten angestrebt. Dazu können weitergehende neuropsychologische Testungen sowie die bildgebende und Liquordiagnostik beitragen.²⁶ Diese Verfahren werden gezielt aufgrund klinischer Verdachtsmomente bzw. im Rahmen von wissenschaftlichen Studien eingesetzt.

Bei jüngeren Patienten sind sekundäre Demenzen häufiger, die teilweise bei rechtzeitiger Diagnose kausal therapierbar sind, z. B. zerebrale Vaskulitis und Alkoholkrankung.²⁷ Die folgende Darstellung bezieht sich in erster Linie auf die klinisch diagnostizierte Alzheimer-Demenz. Mit Ausnahme von Rivastigmin sind die Cholinesterasehemmer ebenso wie Memantin nur für die Alzheimer-Demenz zugelassen.

Kasten 2

MMSE = Mini Mental State Examination²⁸

30 Punkte Skala für kognitive Testung, siehe Anhang des ICD-10, wird auch als Orientierung für die Stadieneinteilung der Alzheimer-Demenz verwendet:¹⁰

- MMSE 20 bis 26 Punkte: leichte Alzheimer-Demenz
- MMSE 10 bis 19 Punkte: moderate/mittelschwere Alzheimer-Demenz
- MMSE weniger als 10 Punkte: schwere Alzheimer-Demenz.

Allgemeine Maßnahmen

Unabhängig von der ätiologischen Zuordnung werden nach der Diagnosestellung einer nicht rückbildungsfähigen Demenz eine Reihe von Maßnahmen zur Gestaltung des Lebens mit der aller Voraussicht nach progredient verlaufenden Krankheit empfohlen. Vorrangig sollte die Planung und Organisation von Hilfen im sozialen Umfeld in Angriff genommen werden. Für den Fall des Verlustes der Fähigkeit, die eigenen Rechtsangelegenheiten zu regeln, sollten Vorkehrungen (z. B. Ausstellung von Vollmachten, Regelung des Nachlasses) getroffen werden.²⁹ Für die Zukunftsplanung sollten Präferenzen bezüglich der Behandlung, Versorgung und Unterbringung erörtert und festgehalten werden. Ein Koordinator der weiteren Versorgung (z. B. Hausarzt, Betreuer) sollte benannt werden.¹¹ Die Notwendigkeit, das Autofahren aufzugeben, sollte rechtzeitig angesprochen werden, um in einer Übergangszeit Alternativen für die Erhaltung der sozialen Kontakte zu erproben.

Angehörige, die sich in die Versorgung eines Demenzerkrankten einbringen, finden Hilfe und Informationen in Beratungsstellen und Selbsthilfegruppen. Dabei ist auch der adäquate Umgang mit der eigenen Situation als Betreuungsperson bedeutsam. Unterstützungs- und Entlastungsangebote können dazu beitragen, eine Dekompensation der Helfer zu vermeiden.^{30,31}

Eine große Bandbreite nichtmedikamentöser Therapien wird unabhängig von der ätiologischen Zuordnung bei Demenz angewandt, häufig in Kombinationen. Statistisch signifikante Effekte sind für einige Interventionen in überwiegend kleinen Studien nachgewiesen. Für die Beurteilung der klinischen Relevanz sind die Daten oftmals nicht ausreichend.³² Metaanalysen sind durch die Heterogenität der geprüften Interventionen und der Ergebnisparameter erschwert.

In einem aktuellen Cochrane Review wurde Studien zum kognitiven Training bei leichter oder mittelgradiger Demenz ausgewertet.³³ Als kognitives Training wird ein strukturiertes Übungsprogramm bezeichnet, das auf eine Verbesserung oder Aufrechterhaltung kognitiver Fähigkeiten abzielt. Es wird dabei erwartet, dass die besseren Fähigkeiten auch bei nicht unmittelbar trainierten Aufgaben wirksam sind. Insgesamt gibt es aufgrund der mäßigen Qualität der überwiegend kleinen vorliegenden Studien viele Unsicherheiten, aber im Vergleich zu Kontrollen Hinweise auf eine Verbesserung bei globalen kognitiven Testungen am Ende der Interventionsphase. Die Verbesserung scheint nicht länger anhaltend zu sein und umfasst nicht die Gedächtnisleistung, die Stimmung oder die Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Ergebnisse sind nicht besser als nach alternativen Therapien, die von neu angesetzter Medikation über kognitive Stimulation, Reminiszenz-Therapien bis zu aeroben Bewegungsübungen reichten. Als Problem des kognitiven Trainings wird das Risiko der Überforderung und Frustration der Teilnehmer angesehen.

Kognitive Stimulation etc.

Alternativen zum kognitiven Training sind die kognitive Stimulation und die kognitive Rehabilitation. Als am besten belegt gelten derzeit die Effekte der kognitiven Stimulationstherapie.¹¹ Diese wird im Allgemeinen in Gruppen von 5–7 Teilnehmern mit leichter oder mittelgradiger Demenz durchgeführt. Die Gruppe sollte bezüglich der kognitiven Fähigkeiten der Teilnehmer möglichst homogen sein. Ein Manual gibt Themen für ein 7-wöchiges Programm mit je 2 Sitzungen à 45 Minuten pro Woche vor. Die Gestaltung beinhaltet eine Stärkung sozialer Beziehungen, eine multisensorische und mentale Anregung, Reminiszenzen als Brücke zu einer verbesserten Realitätsorientierung, Verwendung einer Tafel für Orientierungspunkte, Spaß, Auswahlmöglichkeiten, Meinungsäußerungen und implizites Lernen. Die Themen reichen von Spielen (Bewegungs-, Wort-, Zahlen- und Mannschaftsspiele) über Nahrungsmittel, Kreativität, Aktuelles bis zum Umgang mit Geld. Am Beginn und Ende der Sitzung stehen nicht-kognitive Aktivitäten (Ball zuwerfen mit Namensnennung, Singen).³⁴ Ein positiver Einfluss dieses und ähnlicher Programme auf die globale Kognition wurde durch ein Cochrane Review bestätigt.³⁵ Das Programm ist in einer kulturell adaptierten deutschen Übersetzung erhältlich.³⁶ Versuche, dieses Programm für Einzelbehandlungen zu adaptieren³⁷ bzw. den Effekt durch eine Erhaltungsphase mit wöchentlichen Sitzungen zu festigen,³⁸ waren weniger erfolgreich.

Als kognitive Rehabilitation wird in nicht ganz treffender Weise eine überwiegend in der Frühphase der dementiellen Entwicklung angewandte Strategie zur Abmilderung bzw. Kompensation funktionseller Defizite sowie zur Stabilisierung verbliebener Fähigkeiten bezeichnet. Die Maßnahmen sollten im häuslichen Umfeld erfolgen und sich an individuell festzulegenden Zielen orientieren. Dabei geht es neben der Erhaltung von Elementen der Selbstbestimmung im Alltag auch um soziale Kontakte und gesellschaftliche Teilhabe.^{39,40}

Zahlreiche weitere nicht-pharmakologische Behandlungskonzepte wurden entwickelt, z.B. Bewegungstherapien, Beschäftigungstherapien und psychologische Therapien. Oftmals werden multimodale Ansätze verfolgt. Nach einem Cochrane Review ist von Bewegungstherapien am ehesten ein Nutzen für die Erhaltung der physischen Leistungsfähigkeit und der Fähigkeit zur Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens zu erwarten.⁴¹ Beschäftigungstherapien oder Ergotherapien können am ehesten bei Durchführung in der häuslichen Umgebung und individueller Ausrichtung zum Erhalt der Aktivitäten des täglichen Lebens beitragen.³²

Der Nutzen von Musiktherapie wurde in 2 aktuellen Metaanalysen untersucht.^{42,43} Eine positive Wirkung auf die Stimmungslage und das Wohlbefinden ließ sich nachweisen. Ängste wurden reduziert. Die Effekte waren 4 Wochen nach Therapieende nicht mehr nachzuweisen. Die kognitiven Parameter wurden nicht signifikant beeinflusst.⁴³ Allenfalls in der Subgruppe mit aktiver Musiktherapie war die globale Kognition knapp signifikant besser als ohne diese Intervention.⁴² Interventionen, die auf die Verhaltensprobleme abzielen, werden unten erörtert.

Medikation überprüfen

Es versteht sich, dass Medikamente, die die Kognition beeinträchtigen, abgesetzt werden sollten, sofern keine zwingenden Indikationen vorliegen. Das betrifft in erster Linie zentralnervös dämpfende Medikamente wie Sedativa, Hypnotika und Opioid-Analgetika. Bezüglich des Umgangs mit Anticholinergika besteht kein vollständiger Konsens. Eine Verstärkung des kognitiven Abbaus bei bestehender Alzheimer-Demenz mäßigen Schweregrades durch Anticholinergika konnte in einer prospektiven Kohortenstudie (224 Patienten, 18 Monate) nicht bestätigt werden.⁴⁴ Eine Post-Hoc-Auswertung der erfolglosen 18 monatigen Alzheimer-Therapiestudie mit Nilvadipin zeigte eine stärkere Zunahme der funktionellen Einschränkungen der Subgruppe mit stärkerer anticholinergischer Belastung (142 von 510 Teilnehmern).⁴⁵ Aus Korea wurde berichtet, dass die Therapie mit Cholinesterasehemmern bei stärker anticholinergischer Komedikation frühzeitiger verändert wird (Steigerung auf Maximaldosis, Wechsel zu oder Kombination mit Memantin) als bei nur geringfügiger

anticholinergischer Belastung. Daraus wird auf eine reduzierte Wirksamkeit der Cholinesterasehemmer geschlossen.⁴⁶ Insgesamt sind die Ergebnisse der Beobachtungsstudien widersprüchlich.⁴⁷ Andere Autoren befürworten eine parallele Anwendung, um cholinerge Nebenwirkungen zu reduzieren und eine bessere Aufdosierung der Antidementiva zu ermöglichen.⁴⁸ 2017 wurde eine kleine Pilotstudie mit Donepezil plus Solifenacin publiziert.⁴⁹ In der Kombination kann andererseits eine unerwünschte Verordnungskaskade gesehen werden.⁵⁰

Gelegentlich ermöglicht der Ausgleich von Hör- oder Sehstörungen die Aufrechterhaltung einiger Alltagsfunktionen trotz der reduzierten kognitiven Basis. Durch die Demenz verliert die Behandlung von Begleitkrankheiten nicht an Bedeutung. Die Gewichtung der Behandlungsziele verschiebt sich jedoch zu Gunsten funktioneller Verbesserungen.

Medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Demenz sind verschiedene Medikamente zugelassen. In den überwiegend von den Arzneimittelherstellern finanzierten Studien wurden signifikante Wirkungen nachgewiesen. Deren klinische Relevanz ist jedoch umstritten. In Frankreich werden die Kosten seit dem 1. August 2018 deshalb von der sozialen Krankenversicherung nicht mehr übernommen.⁵¹

Laut Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnung von Cholinesterasehemmern und Memantin zu Lasten der Krankenkassen in Deutschland auf einen Therapieversuch von 24 Wochen Dauer beschränkt (für andere Antidementiva 12 Wochen). Eine anschließende Weiterverordnung ist nur bei dokumentiertem Behandlungserfolg zulässig. Die für die Erfolgskontrolle anzuwendenden Verfahren sind nicht verbindlich vorgegeben. Nach der Darstellung in den „Tragenden Gründen“ zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) über die Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie vom 18. Dezember 2008 ist die Therapie abzusetzen oder durch einen anderen Wirkstoff zu ersetzen, wenn nach sorgfältiger Analyse, unter Einbeziehung der Patienten (soweit noch möglich), der Angehörigen und ggf. des Pflegepersonals bezüglich der kognitiven Defizite und des Alltagsverhaltens sowie in der globalen ärztlichen Beurteilung keine klinisch relevanten Effekte feststellbar sind.

Als MCID, d.h. „minimal clinically important difference“ wird der Schwellenwert der Wirkung bezeichnet, der aus Patientensicht eine Therapieänderung angebracht erscheinen lässt, vorausgesetzt sie geht nicht mit störenden Nebenwirkungen oder übermäßigen Kosten einher.⁵² Zur Validierung ist ein aus Patientensicht relevanter Nutzen heranzuziehen. Das ist bislang für keine der zur Verlaufsbeobachtung bei Demenz verfügbaren Testverfahren erfolgt. Bisher galten statistische Signifikanzprüfungen als ausreichend.⁵³ Auch für die in „Responder-Analysen“ zugrunde gelegte Verbesserung um 4 oder mehr Punkte auf der ADAS-cog-Skala (Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive) nach 24 Wochen fehlt eine entsprechende Validierung. Sogenannte Effektstärken oder standardisierte Unterschiede füllen die Lücke nicht, da sie von der Streuung der Werte in der Studienpopulation abhängen.⁵⁴ Da außerdem der Spontanverlauf im Einzelfall nicht vorhersagbar ist, kann eine quantitative Testung als Verlaufskontrolle nicht gefordert werden.

Cholinesterasehemmer

Die Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind zur symptomatischen Behandlung der klinisch diagnostizierten leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Tacrin wurde vor 15 Jahren wegen seiner Hepatotoxizität aus dem Verkehr genommen. Die Wirksamkeit der Cholinesterasehemmer im Vergleich zu Placebo wurde in einer 2017 veröffentlichten Metaanalyse von 43 randomisierten und kontrollierten Studien (RCTs) mit zusammen 16.106 Teilnehmern bestätigt.⁵⁵ Überwiegend handelte es sich um Patienten mit Alzheimer-Demenz und mittelgradiger kognitiver Einschränkung. Die kognitiven Resultate wurden mittels MMSE oder ADAS-cog evaluiert. Der Mittelwert der Studiendauer betrug 25 Wochen. Der standardisierte mittlere Unterschied (Cohens d) zu Placebo betrug 0,38 und wird somit als gering bis moderat eingeschätzt. Unter Verum kam es häufiger zu Nebenwirkungen und zu Therapieabbrüchen, aber einer geringeren Mortalität. 88 % der Studien waren kommerziell gesponsort.

Es gibt kaum randomisierte Studien, die die verschiedenen Cholinesterasehemmer direkt vergleichen. Daher wurde versucht, ihre Wirksamkeit indirekt im Rahmen von Netzwerkmetaanalysen zu vergleichen. Je nach Auswahlkriterien und analytischer Methodik ergeben sich dabei unterschiedliche Ergebnisse.^{56–59} Klinisch relevante Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Substanzen können nicht als gesichert gelten. Als Konsens kann formuliert werden:^{1,4}

1. Die verfügbaren Cholinesterasehemmer verbessern bei leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz ungefähr in gleichem Maße die kognitiven Parameter um etwa 1 Punkt bei der MMSE-Testung. Das entspricht einer Verzögerung des kognitiven Abbaus um etwa 3 Monate.⁵⁸
2. Bei einschleichender Dosierung ist dafür eine Steigerung in 4–8 Wochen auf die Erhaltungsdosis laut Fachinformation erforderlich (die Startdosis des Rivastigmin-Pflasters – 4,6 mg/24 Stunden – verbessert die kognitiven Parameter nicht).
3. Auch die Aktivitäten des täglichen Lebens werden in geringem Maße positiv beeinflusst.
4. Eine Besserung von Verhaltensstörungen und psychiatrischen Symptomen durch diese Therapie ist nicht zu erwarten.
5. Ein Therapiebeginn bei leichter kognitiver Störung (bei erhaltener Unabhängigkeit in der Verrichtung alltäglicher Aktivitäten = MCI) wird wegen des geringeren und unsicheren Effektes (in Bezug auf die Entwicklung einer Demenz) nicht empfohlen, auch nicht bei Hinweisen auf eine zugrundeliegende Alzheimer-Pathologie.¹⁰

Die einschleichende Dosierung der Cholinesterasehemmer wird wegen der für die Wirkstoffgruppe typischen Nebenwirkungen empfohlen: Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall werden bei 5–33 % der Patienten berichtet.¹ Weitere unerwünschte Wirkungen sind Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Verhaltensstörungen, Bradykardie und Synkopen (gelegentlich mit der Folge einer Schrittmacherimplantation, wenn der Zusammenhang nicht erkannt wird⁶⁰). Bei Langzeittherapie soll es auch häufiger zur Harninkontinenz kommen.⁵⁰ Eine Dosiserhöhung sollte nur bei guter Verträglichkeit erfolgen. Ggfs. muss die niedrigere Dosis beibehalten werden. Beim Wechsel des Wirkstoffs wegen Unverträglichkeit soll erst nach Abklingen der Nebenwirkungen das alternative Präparat erneut stufenweise aufdosiert werden.

Wenn bei der von der Arzneimittel-Richtlinie geforderten Erfolgskontrolle oder bei späteren Verlaufskontrollen der Eindruck einer unzureichenden Wirksamkeit aufkommt, beispielsweise eine Beschleunigung des kognitiven Abbaus gegenüber dem vorangegangenen Zeitraum mit oder ohne Therapie, so kann eine gesteigerte Erhaltungsdosis versucht werden, sofern sie vertragen wird.⁶¹ Die in der jeweiligen Fachinformation angegebene Maximaldosis sollte beachtet werden. Auch Wechsel zu einem anderen Wirkstoff der Gruppe oder von der oralen Gabe von Rivastigmin zur Pflasterapplika-

tion werden empfohlen, obwohl es dazu keine Daten aus kontrollierten Studien gibt.⁶¹ Eine Beendigung der Therapie mit einem Cholinesterasehemmer ist zu prüfen, wenn das Stadium der schweren Demenz (orientierend: MMSE < 10) erreicht wird, da diese Präparate hierfür nicht zugelassen sind.

Als einziger Cholinesterasehemmer ist orales Rivastigmin auch zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom zugelassen.

Memantin

Memantin ist für die Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen. Ein aktuelles Cochrane Review bestätigt, dass in diesen Stadien die Verschlechterung kognitiver Funktionen und der Aktivitäten des täglichen Lebens im Vergleich zu Placebo geringfügig langsamer voranschreitet.⁶³ In den ausgewerteten Studien kam es unter Memantin weniger häufig zu Erregungszuständen. Bei Patienten mit vorangegangenen Erregungszuständen hatte Memantin keinen sicheren Einfluss auf deren erneutes Auftreten oder die kognitiven Parameter. Unerwünschte Wirkungen waren unter Memantin nicht häufiger als unter Placebo. In der Fachinformation werden Schwindel, Kopfschmerzen, Verstopfung, Schläfrigkeit und erhöhter Blutdruck erwähnt. 40 der 44 einbezogenen Studien waren vollständig von Pharmafirmen finanziert. Die Studiendauer betrug überwiegend 24–30 Wochen. Die wesentlichen Ergebnisse waren unabhängig davon, ob Memantin als Monopräparat eingesetzt wurde oder additiv zu einem Cholinesterasehemmer.

Somit stehen bei der Alzheimer-Demenz mittleren Schweregrades vier Alternativen der medikamentösen antidementiellen Therapie zur Verfügung:

- Fortführung des Cholinesterasehemmers,
- Wechsel zu Memantin,
- Kombination eines Cholinesterasehemmers mit Memantin oder

Für die Demenz mit Lewy Körpern gibt es derzeit keine spezifisch zugelassenen Präparate. Bei frontotemporaler Demenz haben Cholinesterasehemmer keine oder nachteilige Wirkungen.⁶² Die Behandlung der vaskulären Demenz zielt auf die verursachenden Gefäßschäden und ihre Risikofaktoren. Berichte über eine Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern bei vaskulärer Demenz beruhen möglicherweise auf einer unzureichenden Abgrenzung der Mischformen.⁶²

- Beendigung der medikamentösen anti-dementiellen Therapie.

Die im Mittel stärkere Wirkung der Cholinesterasehemmer auf die kognitiven Parameter spricht für die Fortführung der Behandlung, sofern dieser im Einzelfall trotz des Übergangs in den mittleren Schweregrad noch als wirksam eingeschätzt wird. Wenn das Fortschreiten dagegen auf einen Wirksamkeitsverlust des Cholinesterasehemmers zurückgeführt wird, ist ein versuchsweiser Wechsel zu Memantin möglich. Die Datenlage bezüglich der Kombination ist widersprüchlich: Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat 2012 einer fixen Kombination aus Donepezil und Memantin wegen der mangelhaften Nachweise des Nutzens die Zulassung verwehrt (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002424/WC500134080.pdf). Eine Metaanalyse zeigte bei den kognitiven Parametern, den Aktivitäten des täglichen Lebens und den psychiatrischen Symptomen keine Vorteile der Kombination aus Cholinesterasehemmer und Memantin im Vergleich zu den Monotherapien.⁶⁴

Bezüglich der Dosierung, weiterer Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Interaktionen der Antidementiva wird auf die Fachinformationen der einzelnen Präparate verwiesen.

Überprüfen und Absetzen

Auch die Wirksamkeit einer Behandlung mit Memantin muss laut AM-Richtlinie nach spätestens 24 Wochen überprüft werden. Die Problematik der Verlaufsbeurteilung wurde bereits im Zusammenhang mit den Cholinesterasehemmern erörtert. Es gibt keine Vergleichsdaten zur Eignung formaler Testverfahren. Auch bei einem progredienten Verlauf unter Therapie in fortgeschrittenen Demenzstadien ist ein residualer Nutzen des Antidementivums nicht auszuschließen. Daraus abzuleiten, die Therapie dürfe nur bei intolerablen Nebenwirkungen oder Interaktionen beendet werden,⁶⁵ ist nicht durch die verfügbare Evidenz aus Studien von überwiegend unter 36 Wochen Dauer begründet. Die in einer Metaanalyse erfassten Studien⁶⁶ vergleichen Behandlungen unterschiedlicher Dauer, nicht jedoch Weiterbehandlung versus Absetzen bei progredientem Verlauf bzw. Erreichen eines fortgeschrittenen Stadiums.

Eine australische Leitlinie⁶⁷ empfiehlt ein versuchsweises Absetzen von Cholinesterasehemmern bzw. Memantin, wenn es unter der Einnahme zu keinem Zeitpunkt zu einer Besserung, Stabilisie-

rung oder Verlangsamung des kognitiven Abbaus gekommen ist, wenn die kognitiven oder funktionellen Aspekte eine signifikante Verschlechterung im Verlauf von 6 Monaten zeigen oder wenn ein fortgeschrittenes bzw. terminales Stadium erreicht ist – mit Hilfsbedürftigkeit bei fast allen Aktivitäten des täglichen Lebens, fehlender Interaktion mit der Umwelt und/oder begrenzter Lebenserwartung. Als weitere mögliche Gründe für einen Absetzversuch werden genannt: Wunsch des Patienten oder der Betreuungsperson, Weigerung oder Unfähigkeit zur Einnahme, unbeeinflussbare Non-Adhärenz, riskante Arzneimittelwechselwirkung, schwere psychomotorische Unruhe und terminale Begleiterkrankung. Der Absetzversuch sollte ausschleichend erfolgen: Halbierung der Dosis alle 4 Wochen bis zur niedrigsten verfügbaren Dosis. Wenn bei 4-wöchentlicher klinischer Kontrolle unter Berücksichtigung der Beobachtungen der Betreuungsperson(en) eine eindeutige Verschlechterung zu erkennen ist, soll der Absetzversuch gestoppt werden.

Weitere Antidementiva

Aufgrund der Listung in der Anlage I der Arzneimittelrichtlinie kann auch Ginkgo biloba Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert 240 mg Tagesdosis) zur Behandlung der Demenz zu Lasten der GKV verordnet werden. Nur für die 240 mg-Dosierung konnte das IQWiG Nutzenbelege finden. Diese betrafen ausschließlich die Aktivitäten des täglichen Lebens. Es wird allerdings einschränkend festgehalten, dass das positive Ergebnis durch zwei in einem besonderen osteuropäischen Versorgungskontext durchgeführte Studien mit einem ausgeprägt psychopathologisch affizierten Patientengut dominiert war und die Übertragbarkeit auf die Situation in Deutschland nicht gewährleistet ist⁶⁸. Die einzige der neueren in der AWMF-Leitlinie erwähnten Studien, die nicht vom Hersteller gespon-

soriert wurde, zeigte keine Überlegenheit des Ginkgo-Präparates gegenüber Placebo in Bezug auf die Kognition und Lebensqualität.⁶⁹ Die 2004 als Ausnahme eingeführte und weiter bestehende Verordnungsfähigkeit ist der gesetzlichen Vorgabe zur Erhaltung der „therapeutischen Vielfalt“ bei den rezeptfreien Arzneimitteln und dem „Bestandsschutz“ zu verdanken.

Arzneimittel mit den Wirkstoffen Pyritinol, Nicergolin und Piracetam sind zur Behandlung von hirngorgisch bedingten Leistungsstörungen auch im Rahmen von dementiellen Syndromen zugelassen. Ihre Anwendung bei Alzheimer-Demenz wird mangels überzeugender Wirksamkeitsnachweise in aktuellen Leitlinien nicht empfohlen.^{10,11}

Neuroleptika bei Demenz

Häufig kommt es bei der Alzheimer-Demenz zu psychiatrischen Symptomen und Verhaltensstörungen. Deren Behandlung kann an dieser Stelle nicht umfassend erörtert werden. Wegen der besonderen Problematik soll auf den Einsatz von Neuroleptika eingegangen werden. In Berliner Seniorenwohnheimen wurde 2008/2009 festgestellt, dass von 304 dementen Bewohnern 52 % Neuroleptika erhielten, unabhängig von der Art der vorliegenden neuropsychiatrischen Symptomatik – Depression, Apathie oder Aggression.⁷⁰

Psychotische Symptome, aggressives und agitiertes Verhalten lassen sich in geringem Maße durch Antipsychotika beeinflussen. Die Wirkung von Quetiapin ist unsicher im Vergleich zu Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol.⁷¹ Die Indikationsstellung ist wegen der häufigeren kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle unter Antipsychotika⁷¹ kritisch zu stellen. Es ist auch mit einer hohen Inzidenz extrapyramidaler Bewegungsstörungen⁷² und mit einer Verschlechterung kognitiver Leistungen durch Neuroleptika zu rechnen.⁷³ Haloperidol (empfohlene

Dosis 0,5 mg/Tag) und Risperidon (initial 0,5 mg zweimal täglich) sind zugelassen zur Behandlung von anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nicht-pharmakologische Methoden nicht ansprechen und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht. Für Risperidon ist die Behandlungsdauer laut Fachinformation auf 6 Wochen begrenzt. Die übrigen atypischen Neuroleptika und zahlreiche klassische Neuroleptika sind nicht zur Behandlung der mit einer Demenz assoziierten psychischen oder Verhaltensstörungen zugelassen.

Dementsprechend wird eine antipsychotische medikamentöse Intervention nur bei Eigen- oder Fremdgefährdung und stark belastenden Erregungszuständen, Halluzinationen oder illusionären Verknüpfungen empfohlen, sofern psychosoziale und umfeldbezogene Maßnahmen nicht ausreichen.¹¹ Es sollte mit der geringstmöglichen Dosis und über einen möglichst kurzen Zeitraum behandelt werden. Die Indikation sollte durch Auslassversuche überprüft werden.

Eine umfassende Aufarbeitung der bis März 2015 veröffentlichten Evidenz zu den nichtmedikamentösen Möglichkeiten der Beeinflussung von psychiatrischen Symptomen und Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz kommt zu dem Ergebnis, dass Musiktherapie die effektivste sensorisch stimulierende Intervention zur Reduzierung von Erregungszuständen und Aggressivität darstellt.⁷⁴ Auch Verhaltensmanagementtechniken, die auf eine Ver-

besserung von Kommunikationsfertigkeiten abzielen und eine Schulung der Betreuungspersonen beinhalten, scheinen Erregungszustände zu reduzieren.⁷⁴ Eine Übersicht der in Pflegeheimen eingesetzten Interventionen hebt hervor, dass häufig nicht auf die Auswahl geeigneter Teilnehmer mit den für die jeweilige Aktivität erforderlichen residuellen Ressourcen geachtet wird.⁷⁵

Fazit

Patienten mit Alzheimer-Demenz und ihre Angehörigen sollten über das zu erwartende weitere Nachlassen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Alltagsbewältigung aufgeklärt werden. Das Fehlen einer medikamentösen Möglichkeit, diesen Prozess aufzuhalten, sollte nicht beschönigt werden. Die beschränkte Wirksamkeit der zur symptomatischen Behandlung verfügbaren Medikamente sollte dargestellt werden, um eine von den Betroffenen mitgetragene Therapieentscheidung zu finden. Notwendige Vorkehrungen für den zu erwartenden weiteren Verlauf sollten frühzeitig erörtert und geplant werden, um die Berücksichtigung einer Willensäußerung des Erkrankten zu ermöglichen. Dem Erkrankten sollte vermittelt werden, dass sich alle Maßnahmen, soweit möglich, am Ziel seines

Wohlbefindens und eines respektvollen Umgangs mit seiner Person orientieren. Stigmatisierungen des Erkrankten und der Rolle des Betreuenden sollten vermieden werden. Der Betreuungsperson sollte vermittelt werden, dass ein auch für sie tragfähiges Arrangement gefunden werden muss und dass dafür Unterstützung in Anspruch genommen werden kann.^{29,31} Eine achtsame Gestaltung der Umgebung des Patienten kann dem Verlust an Lebensqualität entgegenwirken. Die Entwicklung von strukturierten Programmen, die die Versorgungsrealität diesem Ziel näherbringen könnten, verdient Priorität.

Dr. med. Rainer Burkhardt
Facharzt für Innere Medizin, Oldenburg (Oldb.)

Literaturangaben

1. Joe, E. & Ringman, J. M. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. *BMJ* **367**, l6217 (2019).
2. Müller, P., Fendt, M. & Müller, N. G. Pharmakologische Therapie der Alzheimer-Demenz. *Internist* **60**, 761–768 (2019).
3. Burkhardt, R. Orientierungshilfe - CME-Fortbildung: Pharmakotherapie der Demenz. *Niedersächsisches Ärzteblatt* **85** (1), 52–57 (2012).
4. Arvanitakis, Z., Shah, R. C. & Bennett, D. A. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* **322**, 1589–1599 (2019).
5. Nichols, E. *et al.* Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* **18**, 88–106 (2019).
6. Grandal Leiros, B. *et al.* Prevalencia y concordancia entre diagnóstico clínico y anatomopatológico de demencia en una clínica psicogeriátrica. *Neurologia* **33**, 13–17 (2018).
7. Farfel, J. M. *et al.* Alzheimer's disease frequency peaks in the tenth decade and is lower afterwards. *Acta Neuropathol Commun* **7**, 104 (2019).
8. Bennett, D. A. *et al.* Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* **66**, 1837–1844 (2006).
9. American Psychiatric Association *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®*. (Hogrefe Göttingen: 2018).
10. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) S3-Leitlinie "Demenzen" (Langversion – Januar 2016). (2016).at <<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-013.html>>
11. Pink, J., O'Brien, J., Robinson, L. & Longson, D. Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. *BMJ* **361**, k2438 (2018).
12. Lam, K., Chan, W. S., Luk, J. K. & Leung, A. Y. Assessment and diagnosis of dementia: a review for primary healthcare professionals. *Hong Kong Med J* **25**, 473–482 (2019).
13. Culppepper, L., Lam, R. W. & McIntyre, R. S. Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management. *J Clin Psychiatry* **78**, 1383–1394 (2017).
14. Kiefer, M. & Unterberg, A. Differenzialdiagnose und Therapie des Normaldruckhydrozephalus. *Dtsch Arztebl International* **109**, 15–26 (2012).
15. Taipale, H. T. *et al.* Sedative Load among Community-Dwelling People Aged 75 Years and Older. *Drugs Aging* **28**, 913–925 (2011).
16. Penninkilampi, R. & Eslick, G. D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Dementia Associated with Benzodiazepine Use, after Controlling for Protopathic Bias. *CNS Drugs* **32**, 485–497 (2018).
17. Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y. & Zhao, Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* **10**, 0127836 (2015).
18. Wu, C.-S., Ting, T.-T., Wang, S.-C., Chang, I.-S. & Lin, K.-M. Effect of Benzodiazepine Discontinuation on Dementia Risk. *Am J Geriatr Psychiatry* **19**, 151–159 (2011).
19. Azumi, M., Ishizuka, S., Fujii, M. & Sasaki, H. Antipsychotics and cognitive function. *Psychogeriatrics* **11**, 79–82 (2011).
20. Dauphinot, V., Mouchoux, C., Veillard, S., Delphin-Combe, F. & Krolak-Salmon, P. Anticholinergic drugs and functional, cognitive impairment and behavioral disturbances in patients from a memory clinic with subjective cognitive decline or neurocognitive disorders. *Alzheimers Res Ther* **9**, 58 (2017).
21. Wang, Y.-C. *et al.* Cumulative use of therapeutic bladder anticholinergics and the risk of dementia in patients with lower urinary tract symptoms: a nationwide 12-year cohort study. *BMC Geriatr* **19**, 380 (2019).
22. Richardson, K. *et al.* Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* **361**, k1315 (2018).
23. Gray, S. L. *et al.* Exposure to Strong Anticholinergic Medications and Dementia-Related Neuropathology in a Community-Based Autopsy Cohort. *J Alzheimers Dis* **65**, 607–616 (2018).
24. Iadecola, C. *et al.* Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* **73**, 3326–3344 (2019).
25. Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F. & Aarsland, D. Lewy body dementias. *Lancet* **386**, 1683–1697 (2015).
26. Sacuiu, S. F. Chapter 8 - Dementias. *Handbook of Clinical Neurology* **138**, 123–151 (2016).
27. Draper, B. & Withall, A. Young onset dementia. *Intern Med J* **46**, 779–786 (2016).
28. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189–198 (1975).
29. Vann, A. S. Ten Things You Should Do When the Diagnosis is Alzheimer's. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* **26**, 93–96 (2011).
30. Berwig, M. *et al.* Individualized support for informal caregivers of people with dementia—effectiveness of the German adaptation of REACH II. *BMC Geriatr* **17**, 286 (2017).
31. Lee, M., Ryoo, J. H., Crowder, J., Byon, H. D. & Williams, I. C. A systematic review and meta-analysis on effective interventions for health-related quality of life among caregivers of people with dementia. *J Adv Nurs* **76**, 475–489 (2020).
32. Zucchella, C. *et al.* The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. *Front Neurol* **9**, 1058 (2018).

33. Bahar-Fuchs, A., Martyr, A., Goh, A. M., Sabates, J. & Clare, L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Datab Syst Rev* **3**, CD013069 (2019).
34. Rai, H., Yates, L. & Orrell, M. Cognitive Stimulation Therapy for Dementia. *Clin Geriatr Med* **34**, 653–665 (2018).
35. Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. & Orrell, M. and Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Datab Syst Rev* **2**, CD005562 (2012).
36. Aguirre, E. *et al. Kognitive Stimulationstherapie. Ein evidenzbasiertes Gruppenprogramm für Menschen mit Demenz. Aufbaukurs mit Querverweisen zum Basiskurs.* (Dortmund: Verlag Modernes Lernen: 2018).
37. Orrell, M. *et al.* The impact of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) on cognition, quality of life, caregiver health, and family relationships in dementia: A randomised controlled trial. *PLOS Med* **14**, e1002269 (2017).
38. Orrell, M. *et al.* Maintenance cognitive stimulation therapy for dementia: single-blind, multicentre, pragmatic randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* **204**, 454–461 (2014).
39. Clare, L. Rehabilitation for people living with dementia: A practical framework of positive support. *PLOS Med* **14**, e1002245 (2017).
40. Clare, L. *et al.* Individual goal-oriented cognitive rehabilitation to improve everyday functioning for people with early-stage dementia: A multicentre randomised controlled trial (the GREAT trial). *Int J Geriatr Psychiatry* **34**, 709–721 (2019).
41. Forbes, D., Forbes, S., Blake, C., Thiessen, E. & Forbes, S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Datab Syst Rev* **4**, CD006489 (2015).
42. Fusar-Poli, L., Bieleninik, Ł., Brondino, N., Chen, X.-J. & Gold, C. The effect of music therapy on cognitive functions in patients with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging Ment Health* **22**, 1103–1112 (2018).
43. Steen, J. van der *et al.* Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Datab Syst Rev* **7**, CD003477 (2018).
44. Fox, C. *et al.* The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's Dementia-the Laser-AD study. *Age Ageing* **40**, 730 (2011).
45. Dyer, A. H. *et al.* Is Ongoing Anticholinergic Burden Associated With Greater Cognitive Decline and Dementia Severity in Mild to Moderate Alzheimer's Disease? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2019).doi:10.1093/geronol/glz244
46. Ah, Y.-M., Suh, Y., Jun, K., Hwang, S. & Lee, J.-Y. Effect of anticholinergic burden on treatment modification, delirium and mortality in newly diagnosed dementia patients starting a cholinesterase inhibitor: A population-based study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **124**, 741–748 (2019).
47. López-Álvarez, J., Sevilla-Llewellyn-Jones, J. & Agüera-Ortiz, L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci* **13**, 1309 (2019).
48. Moss, D. E. Is Combining an Anticholinergic with a Cholinesterase Inhibitor a Good Strategy for High-Level CNS Cholinesterase Inhibition? *J Alzheimers Dis* **71**, 1099–1103 (2019).
49. Chase, T. N., Farlow, M. R. & Clarence-Smith, K. Donepezil plus Solifenacin (CPC-201) treatment for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* **14**, 405–416 (2017).
50. Hogan, D. B. Long-Term Efficacy and Toxicity of Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Alzheimer Disease. *Can J Psychiatry* **59**, 618–623 (2014).
51. Walsh, S., King, E. & Brayne, C. France removes state funding for dementia drugs. *BMJ* **367**, l6930 (2019).
52. Molnar, F. J., Man-Son-Hing, M. & Fergusson, D. Systematic Review of Measures of Clinical Significance Employed in Randomized Controlled Trials of Drugs for Dementia. *J Am Geriatr Soc* **57**, 536–546 (2009).
53. Ioannidis, J. P. A. The Proposal to Lower P Value Thresholds to .005. *JAMA* **319**, 1429–1430 (2018).
54. Shabbir, S. H. & Sanders, A. E. Clinical Significance in Dementia Research: A Review of the Literature. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* **29**, 492–497 (2014).
55. Blanco-Silvente, L. *et al.* Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients. *Int J Neuropsychopharmacol* **20**, 519–528 (2017).
56. Cui, C.-C., Sun, Y., Wang, X.-Y., Zhang, Y. & Xing, Y. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **98**, e16091 (2019).
57. Dou, K.-X. *et al.* Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther* **10**, 126 (2018).
58. Knight, R., Khondoker, M., Magill, N., Stewart, R. & Landau, S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* **45**, 131–151 (2018).
59. Liang, J. *et al.* Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clin Interv Aging* **13**, 2061–2073 (2018).
60. Gill, S. S. *et al.* Syncope and Its Consequences in Patients With Dementia Receiving Cholinesterase Inhibitors: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med* **169**, 867–873 (2009).

61. Blesa, R., Toriyama, K., Ueda, K., Knox, S. & Grossberg, G. Strategies for Continued Successful Treatment in Patients with Alzheimer's Disease: An Overview of Switching Between Pharmacological Agents. *Curr Alzheimer Res* **15**, 964–974 (2018).
62. Noufi, P., Khoury, R., Jeyakumar, S. & Grossberg, G. T. Use of Cholinesterase Inhibitors in Non-Alzheimer's Dementias. *Drugs Aging* **36**, 719–731 (2019).
63. McShane, R. *et al.* Memantine for dementia. *Cochrane Datab Syst Rev* **3**, CD003154 (2019).
64. Tsoi, K. K. F. *et al.* Combination Therapy Showed Limited Superiority Over Monotherapy for Alzheimer Disease: A Meta-analysis of 14 Randomized Trials. *J Am Med Dir Assoc* **17**, 863.e1 – 863.e8 (2016).
65. Hausner, L. & Frölich, L. Medikamentöse Therapie der Alzheimer-Demenz mit Antidementiva. *Dtsch Med Wochenschr* **144**, 156–160 (2019).
66. O'Regan, J., Lanctôt, K. L., Mazereeuw, G. & Herrmann, N. Cholinesterase Inhibitor Discontinuation in Patients With Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychiatry* **76**, 1424–31 (2015).
67. Reeve, E. *et al.* Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust* **210**, 174–179 (2019).
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht. *IQWiG-Berichte* **39**, (2008).
69. McCarney, R. *et al.* Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* **23**, 1222–1230 (2008).
70. Majic, T. *et al.* The Pharmacotherapy of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. *Dtsch Arztebl International* **107**, 320–327 (2010).
71. Tampi, R. R., Tampi, D. J., Balachandran, S. & Srinivasan, S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. *Ther Adv Chronic Dis* **7**, 229–245 (2016).
72. Calsolaro, V., Antognoli, R., Okoye, C. & Monzani, F. The Use of Antipsychotic Drugs for Treating Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol* **10**, 1465 (2019).
73. Vigen, C. L. P. *et al.* Cognitive Effects of Atypical Antipsychotic Medications in Patients With Alzheimer's Disease: Outcomes From CATIE-AD. *Am J Psychiatry* **168**, 831–839 (2011).
74. Abraha, I. *et al.* Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open* **7**, e012759 (2017).
75. Wang, G., Albayrak, A. & Cammen, T. J. van der A systematic review of non-pharmacological interventions for BPSD in nursing home residents with dementia: from a perspective of ergonomics. *Int Psychogeriatr* **31**, 1137–1149 (2019).