

Der Nervenarzt

Organ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde,
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft

Elektronischer Sonderdruck für

T. Bschor

Ein Service von Springer Medizin

Nervenarzt 2013 · 84:370–373 · DOI 10.1007/s00115-012-3693-4

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

**H.-J. Gertz · G. Stoppe · B. Müller-Oerlinghausen · L.G. Schmidt · C. Baethge · C. Hiemke · K. Lieb ·
T. Bschor**

Antipsychotika zur Behandlung neuropsychiatrischer Störungen bei Demenz

Nervenarzt 2013 · 84:370–373
DOI 10.1007/s00115-012-3693-4
Online publiziert: 15. Dezember 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

H.-J. Gertz¹ · G. Stoppe² · B. Müller-Oerlinghausen³ · L.G. Schmidt⁴ · C. Baethge⁵ · C. Hiemke⁶ · K. Lieb⁷ · T. Bschor⁸

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universität Leipzig

² Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

³ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin

⁴ Gemeinschaftspraxis Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie, Schweinfurt/Unterfranken

⁵ Medizinisch-Wissenschaftliche Redaktion des Deutschen Ärzteblattes, Köln

⁶ Neurochemisches Labors der Psychiatrischen Klinik, Universität Mainz

⁷ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz

⁸ Abteilung für Psychiatrie, Schlosspark-Klinik, Berlin

Antipsychotika zur Behandlung neuropsychiatrischer Störungen bei Demenz

Demenzsyndrom

Mit dem Begriff Demenz wird ein Syndrom bezeichnet, welches definiert ist als eine Störung von mehreren kognitiven Funktionen, die ausreichend schwer ist, um die Bewältigung von Alltagsaufgaben zu beeinträchtigen. Demenzsyndrome sind damit definitionsgemäß bereits relativ fortgeschrittene Störungen. Neben den kognitiven Beeinträchtigungen werden Demenzsyndrome kompliziert durch eine Vielzahl neuropsychiatrischer Störungen, die den verschiedenen Schweregraden der Demenz mit einer gewissen Regelmäßigkeit zugeordnet werden können. Typische frühe Symptome sind sozialer Rückzug, Apathie, Ängstlichkeit. Ihr Auftreten geht häufig der Demenzdiagnose voraus. In fortgeschrittenen Demenzstadien können Wahngedanken, Irritierbarkeit, Enthemmung, Wandern (ständiges Umherlaufen), stereotype Handlungen und Aggressivität auftreten [1, 14].

Neuropsychiatrische Symptome treten bei Demenz häufig auf. Etwa 90% aller Demenzkranken entwickeln in einem Zeitraum von 5 Jahren neuropsychiatrische Symptome. Die Häufigkeitsangaben zu den einzelnen Symptomen schwanken allerdings erheblich:

- Wahn 3–54%,
- Halluzinationen 1–39%,
- Depression 8–74%,

- Ängstlichkeit 7–69%,
- Apathie 17–84%,
- Aggressivität und Unruhe 48–82%,
- körperliche Aggressionen 11–44% [25].

Die häufigsten Ursachen des Demenzsyndroms sind die Spätstadien der Alzheimer-Krankheit. Andere wichtige Ursachen sind die vaskuläre Enzephalopathie (vaskuläre Demenz), die frontotemporale Demenz und die Demenz mit Lewy-Körperchen. Diese den Demenzen zugrunde liegenden Krankheiten haben zum Teil relativ charakteristische neuropsychiatrische Symptome zur Folge und werden durch diese diagnostiziert.

Behandlungsbedarf

Symptome wie Wahn und Halluzinationen rufen bei Patienten Angst, Besorgnis oder auch Wut hervor. Andere neuropsychiatrische Symptome wie zunehmende Inaktivität, Apathie und Desinteresse der Kranken irritieren mehr die Angehörigen als die Patienten selbst. Gleiches gilt für übertriebene motorische Aktivitäten, stereotypen Bewegungen und ständiges Umherlaufen. Enthemmung und verbal oder physisch aggressives Verhalten haben ein besonders hohes Belastungspotenzial für pflegende Angehörige, wenn sie in einer Lebensgemeinschaft mit dem Patienten

wohnen. Der Wunsch nach rasch wirksamer Therapie wird daher nicht nur von den Patienten, sondern auch von Angehörigen und Pflegepersonal an die behandelnden Ärzte herangetragen.

Verschreibungshäufigkeit von Antipsychotika

Da der Bedarf an wirksamen Behandlungsstrategien sehr groß ist, erscheint die Gabe von Antipsychotika (AP) besonders naheliegend und einfach. Das Verordnen eines Medikaments stellt keine Ansprüche an eine Bedingungsanalyse des auffälligen Verhaltens, an Kommunikation mit Patient, Angehörigen oder Pflegepersonal. Offenbar werden daher neuropsychiatrische Symptome bei Demenz großzügig mit AP behandelt. Dies scheint ein internationales Phänomen zu sein. Systematische generalisierbare Daten zur Häufigkeit von Antipsychotikaverordnungen bei Patienten mit Demenz fehlen, dennoch gibt es viele Anhaltspunkte für eine hohe Verschreibungshäufigkeit.

Der Beitrag ist eine Stellungnahme der AG Psychiatrie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zum Einsatz von Neuroleptika (Antipsychotika) bei Patienten mit Demenz. Alle Autoren sind Mitglied der AG Psychiatrie der AkdÄ.

In Italien und Spanien werden in Pflegeheimen um die 20% der Demenzkranken mit AP behandelt [12], für die USA finden sich Angaben um 25% [15]. Banerjee [4] schätzt, dass in Großbritannien etwa ein Viertel aller Demenzkranken Antipsychotika erhalten.

Würde man diese Zahlen auf Deutschland übertragen, dann würden von den etwa 1 Mio. Demenzkranken 250.000 Patienten Antipsychotika erhalten. In der Schweiz wurde eine Verschreibungshäufigkeit von Neuroleptika bei demenzten Pflegeheimbewohnern von 45% gefunden. Siebzig Prozent derjenigen, die Neuroleptika erhielten, bekamen diese während des gesamten Zeitraums ihres Aufenthaltes im Pflegeheim verordnet [18]. In einer Leipziger Studie [21] erhielten 42% der Altenheimbewohner und 59% der Altenpflegeheimbewohner Psychopharmaka, an erster Stelle Antipsychotika, in zweiter Linie Benzodiazepine. Wittmann et al. [23] fanden in einer Erhebung in 30 deutschen psychiatrischen Kliniken, dass 77% der stationär behandelten Patienten mit Demenz am Stichtag Neuroleptika erhielten, bei 49% der Patienten wurde mehr als ein Neuroleptikum verordnet. Diese Zahlen waren im Verlauf eines Jahres relativ stabil. Dabei fanden sie ab 2004 einen relativen Rückgang der Verordnung von Risperidon und Olanzapin, während im gleichen Zeitraum die Verordnung von Quetiapin zunahm. Interessant ist, dass AP möglicherweise recht undifferenziert und ohne klare Indikationen eingesetzt werden. So fanden Majic et al. [17] keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Behandlung mit AP zwischen Demenzpatienten mit Depression oder Apathie und solchen mit Aggressivität. Zuletzt berichteten Huber et al. [10] in einer Auswertung von Krankenkassendaten unter anderem über 8017 Pflegeheimbewohner mit Demenz im mittleren Alter von 83,6 Jahren. Von diesen erhielten 51,6% Antipsychotika – und damit doppelt so häufig wie nichtdemente Bewohner – vor allem Melperon, Pipamperon und Risperidon.

Nutzen der Antipsychotikabehandlung

Der hohen Verschreibungshäufigkeit von AP entspricht keinesfalls eine hohe, zuverlässig nachgewiesene Wirksamkeit in der Indikation neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz. Banerjee nennt in seinem Report für das britische Gesundheitsministerium die Wirksamkeit „minimal“ [4]. Die Effektstärke wird für die meisten atypischen Antipsychotika bei Messinstrumenten, die neuropsychiatrische Symptome global bewerten, mit 0,1–0,2 angegeben [4]. In einer neueren Metaanalyse [16] ergaben sich geringe globale Effekte von Antipsychotika zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz für Aripiprazol und Risperidon. Allerdings waren für auch Risperidon von den 6 analysierten randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) 2 Studien negativ. Geringere Wirksamkeit weisen Olanzapin und Quetiapin in dieser Indikation auf.

Bezogen auf die einzelnen Symptomkomplexe der neuropsychiatrischen Symptome bei Demenz, ist die Studienlage sehr unterschiedlich. Die meisten Studien liegen im Bereich agitiertes Verhalten/Aggression vor. Für diese Indikation ist die Wirksamkeit von Risperidon am besten belegt. Eine Chochran-Analyse, die 15 bzw. 9 RCTs einbezog, kam zu dem Ergebnis, dass Risperidon in dieser Indikation einem Placebo überlegen ist [3]. Positive Wirksamkeitsnachweise in der Indikation Aggression bei Demenz gibt es außerdem für Aripiprazol (2,5–15 mg/Tag), nicht aber für Quetiapin (bis 600 mg/Tag) und Olanzapin (bis 10 mg/Tag, [20]). Wahn und Halluzinationen können wirksam mit Haloperidol (2–3 mg/Tag) und insbesondere Risperidon (bis 2 mg/Tag) behandelt werden. Die Ergebnisse zu Aripiprazol sind widersprüchlich. Keine Wirksamkeit konnte für Quetiapin und Olanzapin gezeigt werden [3, 9, 20].

Auf das Symptom Apathie als Verhaltensstörung bei Demenz wirken Antipsychotika nur in geringem Maße [5]. Insgesamt ist die Studienlage für diese spezielle Indikation unzureichend, ebenso wie für Indikationen wie ständiges Wandern, stereotypische Bewegungsabläufe oder Schreien.

Zugelassen in der Indikation neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz sind lediglich Risperidon und Melperon.

Für Risperidon ist die Indikation eingeschränkt auf Demenz vom Alzheimer-Typ zur Behandlung

1. schwerer chronischer Aggressivität, durch die die Patienten sich selbst und andere gefährden,
2. psychotischer Symptome, durch die die Patienten erheblich beeinträchtigt werden.

Melperon ist zur Behandlung von Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen zugelassen.

Nachteile von Antipsychotika

Eine Reihe unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) von Antipsychotika, die auch oder besonderes bei Patienten mit Demenz auftritt, ist lange bekannt, insbesondere bei sog. typischen Neuroleptika. So sind Alter und eine vorbestehende Hirnschädigung (also auch eine neurodegenerative oder vaskuläre Erkrankung) relevante Risikofaktoren für das Auftreten eines extrapyramidal-motorischen Syndroms infolge der Gabe von Neuroleptika, insbesondere sind hier die Akathisie, Dyskinesien und das Parkinson-Syndrom zu nennen. Bei einigen sog. atypischen Neuroleptika sind diese Risiken geringer, aber nicht ganz zu vernachlässigen. Sedierung und Müdigkeit kann ein erwünschter Effekt in einer Behandlung sein. Die mögliche Verschlechterung kognitiver Leistungen und das erhöhte Sturzrisiko sind zu beachten. Ein wenig beachtetes Risiko von Melperon ist die relevante Hemmung des Zytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6.

Aufgeschreckt wurden die Verordner von Antipsychotika bei Demenzkranken durch Berichte einer Zunahme von zerebrovaskulären UAW. 2002 wurde bekannt, dass in klinischen Studien in den mit Risperidon behandelten Gruppen zerebrovaskuläre UAW häufiger auftraten als unter Placebo [24]. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) gab 2003 eine entsprechende Warnung heraus. 2004 gab die European Medicines Agency (EMA) eine Mitteilung

über ein erhöhtes Risiko von zerebrovasculären UAW und eine erhöhte Mortalität unter Olanzapin in der Indikation Verhaltensstörung bei Demenz heraus. 2005 ergänzte die FDA eine Warnung für Aripiprazol bez. zerebrovasculärer UAW, einschließlich Schlaganfällen [4]. Schneider et al. [19] errechneten in einer Metaanalyse von verschiedenen RCTs, dass die Mortalität unter Gabe atypischer Neuroleptika um den Faktor 1,7 gegenüber Placebo erhöht war. Zerebrovasculäre UAW häufen sich möglicherweise in den ersten Wochen der Behandlung. Aber auch die sog. typischen Neuroleptika erhöhen die Mortalität, wie die Analyse umfangreicher Versicherungsdaten in den USA zeigte [22].

Banerjee [4] kam unter Berücksichtigung verschiedener Metaanalysen zu einer anschaulichen Zusammenfassung der aktuellen Datenlage: Wenn 1000 Patienten mit Verhaltensstörungen bei Demenz mit atypischen Neuroleptika behandelt werden, führe das dazu, dass

- 91–200 eine signifikante Besserung erfahren,
- 10 zusätzliche Todesfälle eintreten,
- 18 zusätzliche zerebrovasculäre UAW eintreten, von denen die Hälfte schwer sein kann,
- keine zusätzlichen Stürze oder Frakturen auftreten.

Bedeutsam ist, dass diese Abschätzungen für eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Monaten gelten. Geht man von einer Behandlung von über 2 Jahren aus, dann sind 167 zusätzliche Todesfälle zu erwarten und damit eine sehr erhebliche Risikoestergerung [2].

Nutzen-Risiko-Abschätzung

Trotz der erwiesenen nur geringen Wirksamkeit von AP in der Indikation neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz waren in einer Umfrage 82% der Ärzte der Meinung, die AP würden in dieser Indikation gut helfen („work well“). Dieser Ansicht waren auch die Krankenschwestern, obwohl Ärzte und Krankenschwestern in der Mehrzahl meinten, an erster Stelle in der Therapie neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz müssten nichtpharmakologische Verfahren ste-

hen [7]. Bei nüchterner Betrachtung findet sich eine geringe Wirksamkeit bei relativ hohen Risiken.

Praktisches Vorgehen

Identifizierung der behandlungsbedürftigen Symptome

Beim Auftreten neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz ist es zunächst wichtig, die einzelnen Symptome klar zu benennen. Nicht alle Verhaltensstörungen bei Demenz sind behandlungsbedürftig. Es ist wichtig, zu analysieren, ob der Patient durch die Verhaltensstörung beeinträchtigt wird oder ob Angehörige oder Pflegepersonal eine Behandlung wünschen, weil diese sich von dem Symptom gegebenenfalls gestört oder in ihren Arbeitsabläufen beeinträchtigt fühlen. Die Wünsche und Bedürfnisse von Angehörigen oder Pflegenden sind gegenüber den mutmaßlichen Bedürfnissen der Kranken sorgfältig abzuwägen. Symptome wie ständiges Umherwandern, stereotype Bewegungen oder ständig sich wiederholende gleiche Fragen sind nicht per se behandlungsbedürftig, auch wenn sich die Umgebung sehr gestört fühlen kann.

Verhaltensanalyse und sozial- oder milieuthapeutische Maßnahmen

Es besteht in der internationalen Literatur ebenso wie in den Leitlinien Übereinstimmung (z. B. S3-Leitlinie Demenz), dass nichtpharmakologische Interventionen und Lösungsversuche an erster Stelle in der Behandlung neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz stehen. Vor jeder Behandlung einer neuropsychiatrischen Störung bei Demenz ist es notwendig, eine Verhaltensanalyse durchzuführen: Unter welchen Bedingungen entsteht das unerwünschte Verhalten (auslösende Faktoren), wodurch wird es begünstigt oder provoziert. Lassen sich Faktoren benennen, durch die das störende Verhalten aufrecht erhalten wird? Gibt es Konstellationen, in denen es nicht auftritt? Das Spektrum auslösender und aufrechterhaltender Bedingungen reicht von schlechter Beleuchtung oder räumlicher Beengtheit über Harnverhalt und Schmerzen bis hin zu lange schwelenden Partnerkonflik-

Nervenarzt 2012 · 84:370–373
DOI 10.1007/s00115-012-3693-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

H.-J. Gertz · G. Stoppe ·
B. Müller-Oerlinghausen · L.G. Schmidt ·
C. Baethge · C. Hiemke · K. Lieb · T. Bschor

Antipsychotika zur Behandlung neuropsychiatrischer Störungen bei Demenz

Zusammenfassung

Bei geringer Wirksamkeit hat die Gabe von Antipsychotika zur Behandlung neuropsychiatrischer Störungen bei Demenz eine hohe Rate unerwünschter Wirkungen. Die Risiken sind zum Teil schwerwiegend und schließen eine erhöhte Rate zerebrovasculärer Ereignisse sowie eine erhöhte Mortalität ein. Wenngleich neuropsychiatrische Symptome bei Demenzen sehr häufig sind, besteht der Eindruck, dass Antipsychotika möglicherweise zu häufig ohne klare Indikation und vor allen Dingen zu lange verordnet werden. Antipsychotika sollen erst nach Ausschöpfung aller nichtpharmakologischen Interventionsmöglichkeiten eingesetzt werden. Unverzichtbar sind eine präzise Definition des Behandlungsziels und eine konsequente Therapiekontrolle.

Schlüsselwörter

Demenz · Neuropsychiatrische Symptome · Neuroleptika · Antipsychotika · Nebenwirkungen

Antipsychotics for treatment of neuropsychiatric disorders in dementia

Summary

Antipsychotics, when used to treat neuropsychological symptoms associated with dementia, are associated with low effectiveness but a high risk of side effects. Some of these unwanted effects are severe and include an increased rate of cerebrovascular events and increased mortality. Although neuropsychiatric symptoms are frequently associated with dementia, it appears that antipsychotics are often used without clear indications and for too long time periods. Antipsychotics should be used only when all non-pharmacological strategies have failed. A clear definition of the treatment target in advance and a continuous monitoring of the therapy are mandatory.

Keywords

Dementia · Neuropsychiatric symptoms · Neuroleptics · Antipsychotics · Side effects

ten oder personellen Mängeln in Heimen. Gegebenenfalls lassen sich durch das bessere Verstehen der Bedingungen der Verhaltensstörungen Lösungen durch Veränderungen der Umgebung, des Personaleinsatzes oder durch die Schaffung großzügiger Bewegungsmöglichkeiten erreichen [6, 13].

Auch eine systematische, gestufte Schmerzbehandlung kann zu einem Rückgang von Unruhe bei Heimbewohnern mit mittelschwerer und schwerer Demenz führen [11].

Einsatz von AP als letzte Option unter strenger Therapiekontrolle

Sollte nach diesen Vorüberlegungen der Einsatz eines Neuroleptikums dennoch für notwendig erachtet werden, dann ist die eindeutige Definition eines Zielsymptoms unverzichtbar, weil nur so eine adäquate Therapiekontrolle möglich ist.

Ein Neuroleptikum kann für die Behandlung eines festgelegten Zielsymptoms einige Wochen eingesetzt werden, bis entschieden werden kann, ob die Behandlung erfolgreich ist oder nicht. Ist die Behandlung nicht erfolgreich, d. h. geht das festgelegte Zielsymptom nicht in der erwarteten Weise zurück, gibt es keinen Grund, das Neuroleptikum in gleicher Weise weiter zu verordnen. Eine ausreichende Dosis ist allerdings Voraussetzung für die Beurteilung der Wirksamkeit im Einzelfall. Dabei ist zu beachten, dass die Dosierungsempfehlungen für Anti-psychotika für die Behandlung von Demenzkranken deutlich unter denen jüngerer Erwachsener liegen. In der Regel ist es sinnvoll mit der niedrigst möglichen Dosis zu beginnen, z. B. mit Risperidon 0,5 mg/Tag und die Dosis dann langsam zu steigern. Es sollte bei Nichtwirksamkeit ein Behandlungsversuch mit einem anderen Antipsychotikum gemacht werden. Für die Kombination mehrerer Antipsychotika zur Behandlung neuropsychiatrischer Störungen bei Demenz gibt es keinerlei Begründung. Durch eine kurze Behandlungsdauer können die Risiken gering gehalten werden.

Andere Psychopharmaka, welche ebenfalls zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz eingesetzt werden, sind insbesondere Acetylcholinesterasehemmer und Memantine sowie Antide-

pressiva. Ihre Anwendung ist nicht Gegenstand dieser Stellungnahme. Für Einzelheiten sei auf die S3-Leitlinie „Demenzen“ verwiesen [8].

Korrespondenzadresse

PD Dr. T. Bschor

Abteilung für Psychiatrie, Schlosspark-Klinik
Heubnerweg 2, 14059 Berlin
bschor@schlosspark-klinik.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: GS hat Vortragshonorare erhalten sowie ein Beraterhonorar von der Firma Lilly. CH hat ohne persönliche Honorierung Vorträge auf Veranstaltungen gehalten, die von den Firmen AstraZeneca, Bristol-Meyers Squibb, Pfizer, Lilly oder Servier unterstützt wurden und die Firma Servier beraten. Er ist Geschäftsführer der psiac GmbH, die ein selbst entwickeltes, internetbasiertes Programm für Arzneimittelwechselwirkungen vertreibt. TB hat in den letzten 5 Jahren Vortragshonorare der Firmen Lilly, BMS, Servier, AstraZeneca und Lundbeck sowie eine Kongressreiseunterstützung der Firma AstraZeneca angenommen. HJG, BMO, LGS, CB, KL geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aalten P, Verhey FR, Boziki M et al (2008) Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25:1–8
2. Ballard C, Hanney M, Theodoulou M et al (2009) The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 8:151–157
3. Ballard C, Waite J (2006) The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003476
4. Banerjee S (2009) The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. A report for the Minister of State for Care Services, London
5. Berman K, Brodaty H, Withall A, Seeher K (2012) Pharmacologic treatment of apathy in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 20:104–122
6. Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg) (2006) Rahmeneempfehlungen zum Umgang mit herausforderndem Verhalten bei Menschen mit Demenz in der stationären Altenhilfe. Witten
7. Cohen-Mansfield J, Jensen B, Resnick B, Norris M (2012) Knowledge of and attitudes toward non-pharmacological interventions for treatment of behavior symptoms associated with dementia: a comparison of physicians, psychologists, and nurse practitioners. *Gerontologist* 52:34–45
8. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Hrsg) (2009) S3-Leitlinie „Demenzen“. Bonn

9. Devanand DP, Marder K, Michaels KS et al (1998) A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 155:1512–1520
10. Huber M, Kölsch M, Rapp MA, Wulff I et al (2012) Antipsychotic drugs predominate in pharmacotherapy of nursing home residents with dementia. *Pharmacopsychiatry* 45:182–188
11. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R et al (2011) Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ* 343. DOI 10.1136/bmj.d4065
12. IMS Health (2009) Issues Bulletin: The Use of Medicines in Dementia Care. IMS, London
13. Jessen F, Spottke A (2010) Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz. *Nervenarzt* 81:815–822
14. Jost BC, Grossberg GT (1996) The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc* 44:1078–1081
15. Kamble P, Chen H, Sherer J, Aparasu RR (2008) Antipsychotic drug use among elderly nursing home residents in the United States. *Am J Geriatr Pharmacother* 6:187–197
16. Maher A, Maglione M, Bagley S et al (2011) Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306:1359–1369
17. Majic T, Pluta JP, Mell T et al (2010) The pharmacotherapy of neuropsychiatric manifestations of dementia: a cross-sectional study in 18 homes for the elderly in Berlin. *Dtsch Arztebl Int* 107:320–327
18. Lustenberger I, Schüpbach B, Gunten A, Mosimann U (2011) Psychotropic medication use in Swiss nursing homes. *Swiss Med Wkly* 141:13254
19. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P (2005) Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 294:1934–1943
20. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS (2006) Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 14:191–210
21. Stelzner G, Riedel-Heller S, Sonntag A et al (2001) Determinanten des Psychopharmakagebrauchs in Alten- und Altenpflegeheimen. *Z Gerontol Geriatr* 34:306–312
22. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al (2005) Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 353:2335–2341
23. Wittmann M, Hausner H, Hajak G, Haen E (2010) Folgen neu erkannter Arzneimittelrisiken auf die Antipsychotikaverordnung bei Demenzerkrankten. *Psychiatr Prax* 37:68–70
24. Wooltorton E (2002) Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials *CMAJ* 167:1269–1270
25. Zuidema S, Koopmans R, Verhey F (2007) Prevalence and predictors of neuropsychiatric symptoms in cognitively impaired nursing home patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 20:41–49