

# AKTUELLE PHARMAKOTHERAPIE BEI DEMENZEN

Dr. med. Georg Lell



# Pharmakotherapie demenzieller Symptome

- ▣ Möglichkeiten und Grenzen der Pharmakotherapie bei Demenz

# Demenz: Definition

- ▣ Das dementielle Syndrom verläuft gewöhnlich chronisch, einhergehend mit einer deutlichen Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, geistige Auffassung, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen.
- ▣ Störung der Emotionen, Reizbarkeit, Apathie
  - Mit Beeinträchtigung in den persönlichen Aktivitäten des täglichen Lebens. Dauer über 6 Monate.

# Ätiologie dementieller Erkrankungen

Ätiologie	rel. Anteil in%
Alzheimer-Demenz	50 – 60
Vaskuläre Demenz	5 – 15
Gemischte Demenz (vaskulär + Alzheimer)	10 – 20
Frontotemporale Demenz (Morbus Pick)	5 – 10
Lewy-Körperchen Demenz und Parkinson-D.	5 – 10
Normaldruck-Hydrozephalus	< 5
Alkoholtoxische Demenz	5 – 10
Sonstige metabolisch und nutritiv bedingte Demenzen (Vit. B12, Folsäure, Schilddrüsen-Unterfunktion)	< 5

# Schweregradeinteilung demenzieller Syndrome

## Klinische Symptomatik

## Punkte im MMST

Keine	28 - 30
□ nur subjektive Beschwerden ( Klagen über Vergesslichkeit, MCI)	25 - 27
□ Erste erkennbare kognitive Symptome	19 - 24
□ Kognitive und nicht-kognitive Symptome in verschiedenen Bereichen, Abhängigkeit von Hilfspersonen	11 - 18
Mobilitätsreduktion, Sprachver- lust, Pflegebedürftigkeit	< 11

# GRUNDLAGEN DER PHARMAKOLOGISCHEN DEMENZTHERAPIE

- Vermeiden/ Absetzen von Medikamenten mit anticholinergem Wirkung. Diese verschlechtern kognitive Defizite und Verhaltensstörungen und können Delirien bzw. psychotische Symptome hervorrufen.
- Therapie mit Antidementiva
- Therapie mit anderen Psychopharmaka  
(Antidepressive, Neuroleptika, Anxiolytika, Stimmungsstabilisierer, Benzodiazepine)

# Medikamente mit hoher anticholinerger Wirkung

Viele vor allem ältere Antidepressiva und niedrigpotente Antipsychotika zeigen zum Teil ausgeprägte anticholinerge Eigenschaften. Bei älteren und vor allem Demenzkranken kann dies zu erheblichen Komplikationen (u. a. Delir, Herzrhythmusstörungen, Blasenfunktionsstörungen) führen. Beispiele: Amitriptylin, Imipramin, Promethazin, Thioridazin usw.

Geringer ausgeprägt, aber auch vorhanden ist die anticholinerge Wirkung atypischer Antipsychotika, Butyrophenone, neuerer Antidepressiva wie z. B. Mirtazapin oder Venlafaxin. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer haben praktisch keine anticholinerge Wirkung (z.B. Citalopram)

# Antidementiva

- ▣ Antidementiva sind zentral wirksame Substanzen, die die Hirnleistung im Rahmen einer Demenz in den Bereichen Gedächtnis, Konzentration, Auffassungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Urteilsvermögen und Orientierung verbessern können, die Beeinträchtigung in den Alltagsaktivitäten mildern können oder die Verschlechterung der genannten Symptome hinauszögern können.



# Antidementiva

## Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Zugelassen bei erst- bis zweitgradiger Demenz vom Alzheimer-Typ bzw. Parkinson-Demenz

Donepezil (Aricept): Dosierung 1 x 5 bis 1 x 10mg/d

Galantamin (Reminyl): Dosierung 8 bis 16mg/, in retardierter Zubereitung 1 x tägliche Verabreichung

Rivastigmin (Exelon): Dosierung 3 bis 9,5mg, in Pflasterform 1 x tägliche Verabreichung

# Antidementiva

Memantin (Axura bzw. Ebixa)  
NMDA-Rezeptorantagonist.

Memantin blockiert die Wirkung pathologisch erhöhter Glutamatkonzentrationen

zugelassen bei mittelgradiger bis schwerer Demenz vom Alzheimer Typ.

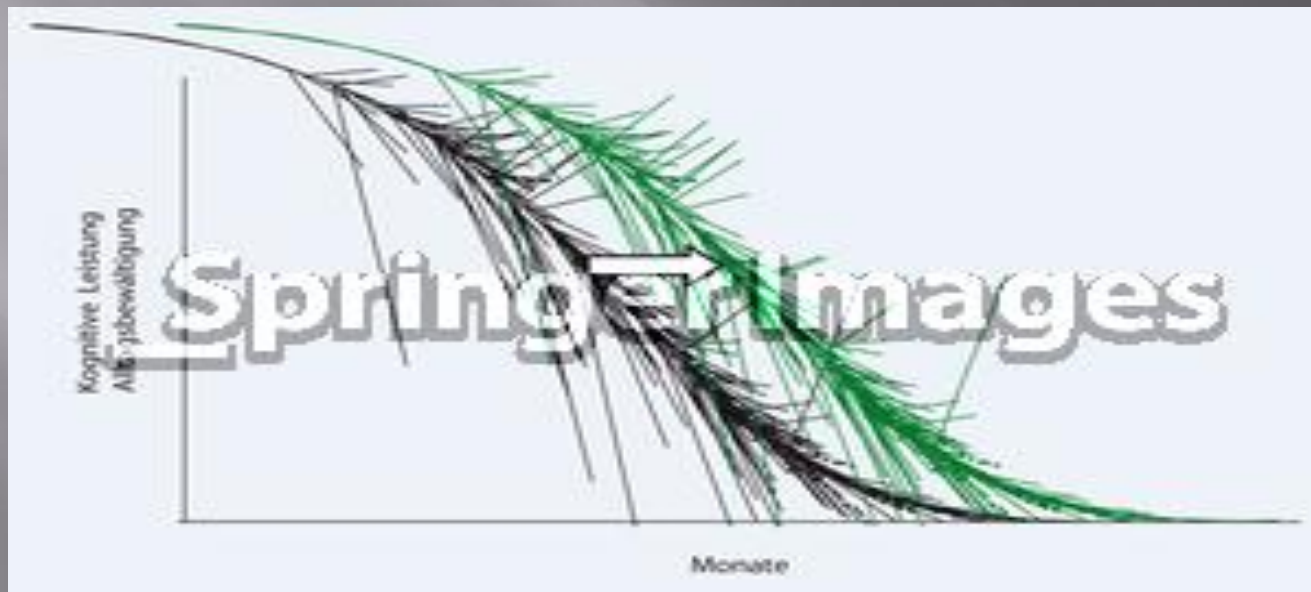
Dosierung: 5 bis 20mg/Tag, je nach Zubereitung in ein- oder zweimaliger Gabe

Kontraindiziert bei schwerer Nierenfunktionsstörung

# Antidementiva

In Einzelfällen kann die Kombination eines Acetylcholininhibitors mit Memantin durch additive Effekte mit Steigerung der antidementiven Wirksamkeit sinnvoll sein

# Wirkung von Antidementiva



# Kontraindikation von Acetylcholinesterase-Inhibitoren

- ▣ Bradykardie, kranker Sinusknoten
- ▣ Asthma bronchiale, COPD
- ▣ Florides Magen- oder Duodenalulkus
- ▣ Obstruktion der Blase bzw. der ableitenden Harnwege
- ▣ Evtl. Epilepsie

# Nebenwirkungen der Antidementiva

- ▣ Im Allgemeinen sind AChE-I. und Memantin bei Beachtung der Kontraindikationen gut verträglich. Zu den meist harmlosen Nebenwirkungen gehören Appetitlosigkeit, Übelkeit (durch die verstärkte gastrointestinale Acetylcholin-Aktivität), Müdigkeit und Schlafstörungen. Bei Unverträglichkeit einer Substanz sollte auf eine andere gewechselt werden.

# Demenzassoziierte psychische Störungen

- ▣ Angst
- ▣ Depression
- ▣ Unruhe
- ▣ Schlafstörungen, Tag-Nacht-Umkehr
- ▣ Wahn
- ▣ Halluzinationen
- ▣ Aggressivität

# Pharmakotherapie der demenzassoziierten Verhaltensstörungen

- ▣ Erster Schritt: nicht-medikamentöse Maßnahmen
- ▣ Vor einer symptomspezifischen Behandlung mit Antipsychotika oder Antidepressiva sollte bei leichter ausgeprägten Verhaltensstörungen ein Behandlungsversuch mit AChE-I oder Memantin stehen. Auf diese Weise kann bei leicht ausgeprägten Verhaltensstörungen teilweise eine ausreichende Besserung erreicht werden, bei schwerer Ausprägung können Antipsychotika oder Antidementiva eingesetzt werden.



# Pharmakotherapie von Wahn und Aggressivität bei Demenz

- ▣ Die atypischen Antipsychotika Risperidon (für die Indikation formal zugelassen) und Olanzapin zeigen bisher den besten Wirksamkeitsbeleg. Alternativ Quetiapin bei Pat. mit Parkinson-Syndrom als „off label“.
- ▣ Bei älteren Patienten mit Demenz besteht für alle Antipsychotika ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Erkrankungen!!

# Pharmakotherapie von Aggressivität und Unruhe

- ▣ Bei neuroleptikarefraktären Verhaltensstörungen **Carbamazepin** oder **Valproat**

# Motorische Stereotypien

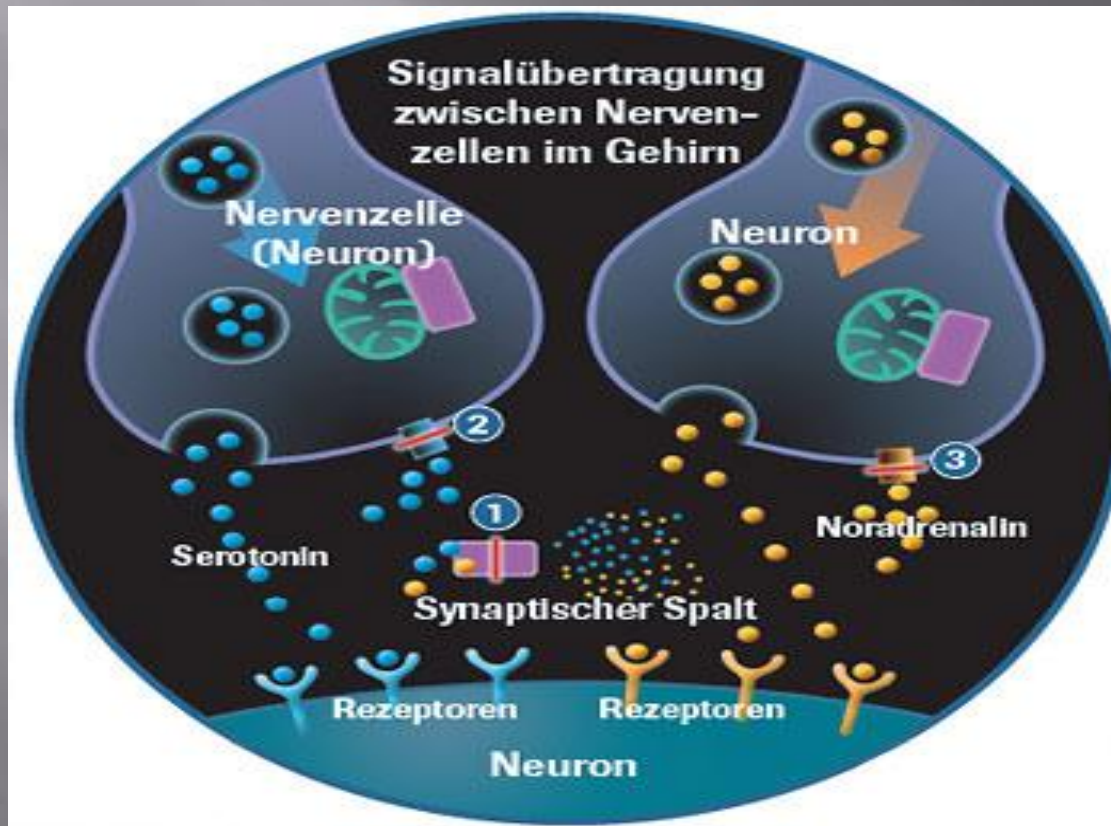
- ▣ Ständiges Schreien, Bewegungsunruhe, Agitation

medikamentöse Behandlung mit Tiaprid, Melperon oder Pipamperon. Bei Bedarf ein möglichst kurz wirkendes Benzodiazepin (z.B. Lorazepam 0,5 bis 1mg)

# Pharmakotherapie von Depressionen

- ▣ Wegen anticholinerger Nebenwirkung keine tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva
- ▣ Gut verträglich sind selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren wie Citalopram, Escitalopram oder Sertralin.
- ▣ Bei zusätzlichen neuropathischen Schmerzen Duloxetin in einer Dosierung von 30 bis 60mg/d

# Wirkmechanismus von Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern



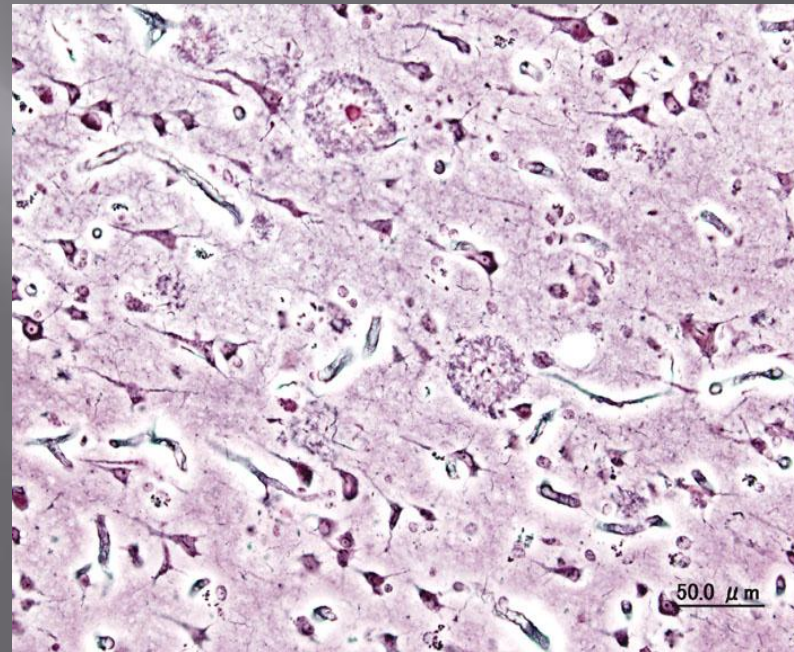
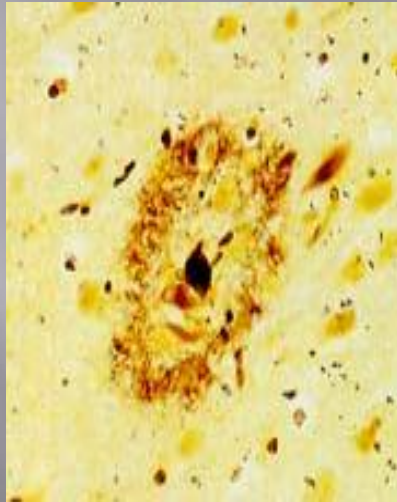
# Pharmakotherapie von Depressionen

- ▣ Alternativ Venlafaxin in einer Dosierung von 75 bis 225mg/d, wirksam auch bei Angstsymptomatik
- ▣ Mirtazapin als sedierendes Antidepressivum (durch antihistaminerge Wirkung) bei Schlafstörungen

# Pharmakotherapie von Schlafstörung

- ▣ Etablierung eines exakten Tagesrhythmus mit klar abgegrenzten Aktivitäts- und Schlafphasen
- ▣ Konsequente Lichtregie: tagsüber für helle Beleuchtung sorgen, nachts für Dunkelheit
- ▣ Niederpotente Neuroleptika wie Dipiperon oder Melperon zur Schlafanbahnung
- ▣ Sedativa: Zolpidem, Zopiclon
- ▣ Clomethiazol (Distraneurin) bei (nächtlichen) Unruhe- und Verwirrheitszuständen

# In Entwicklung befindliche Therapieansätze





# In Entwicklung befindliche Therapieprinzipien

- ▣ Aktive Immunisierung mit Amyloid  $\beta$ -Fragmenten verminderte bei Mäusen die Ausprägung seniler Plaques
- ▣ Verbesserte die gedankliche Aktivität der Tiere
- ▣ Entsprechende Therapiestudien bei Menschen ergaben Todesfälle durch Meningoenzephalitis.

# In Entwicklung befindliche Therapieansätze

- ❖ Passive Immunisierung gegen Amyloid- $\beta$  mit monoklonalen Antikörpern (Bapineuzumab).  
Derzeit Phase III-Studien, Ergebnisse 2014
- ❖ Inhibition der  $\beta$  -Sekretase durch monoklonale Antikörper
- ❖ Derzeit Phase III Studien

# Protektive Faktoren

- ▣ Körperliche Aktivität
- ▣ Soziale Beziehungen
- ▣ Geistige Aktivität
- ▣ Gewichtsnormalisierung, ausgewogene Ernährung
- ▣ Behandlung internistischer Erkrankungen
- ▣ Cave Alkohol- und Nikotinabusus

HEY, DU HATTEST  
DEINE 15 MINUTEN  
RUHM!



▣ Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit