

# Demenz - Medikamentöse Therapie



## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Unterversorgung in der Therapie von Alzheimer Erkrankten

- Die mittlere Krankheitsdauer bei der Alzheimer-Demenz beträgt mehr als 7 Jahre<sup>1</sup>
- Die mittlere medikamentöse Behandlungsdauer beträgt 4,5 Monate<sup>2</sup>
- Die Patienten werden also nur während eines kurzen Teils der langen Krankheitsdauer medikamentös behandelt



<sup>1</sup> Fitzpatrick AL., et al. J. Neurol. Sci. 2005; 229-230:43-9

<sup>2</sup> Singh G., et al. J. Am. Geriatr. Soc. 2005; 53:1269-70

Durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, kurz IQWiG, wurde eine positive Nutzenbewertung für den Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern zur Behandlung der Alzheimer-Demenz gegeben. Trotzdem ist eine Diskrepanz zwischen Dauer des Krankheitsverlaufs und mittlerer medikamentöser Behandlungsdauer zu verzeichnen. Obwohl die mittlere Krankheitsdauer ab Diagnosestellung bei der Alzheimer-Demenz mehr als sieben Jahre beträgt, erfolgt die medikamentöse Behandlung mit einem Acetylcholinesterasehemmer durchschnittlich lediglich über 4,5 Monate.

Ein besonderes Problem besteht aus nachvollziehbaren Gründen in der Einnahmезuverlässlichkeit. Roe et al. konnten in einer kleineren Untersuchung zeigen, dass nach sechs Monaten lediglich noch 63% der Patienten die Therapie fortsetzten, wobei 14% dieser Patientengruppe die Therapie für sechs oder mehr Wochen unterbrochen hatten.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Fehlversorgung verursacht auch hohe Kosten

- Studien der Barmer Ersatzkasse:
  - Analyse der Abrechnungsdaten von 21.500 Alzheimer Patienten
  - Versorgungskosten von antideMENTIV behandelten Patienten: 7.028 Euro/Jahr
  - Psychopharmaka behandelte Patienten: 13.459 Euro/Jahr
  - Unbehandelte Patienten: 8.818 Euro/Jahr
  - Nur 7% der Patienten werden leitliniengerecht behandelt
  - 1/3 der Patienten waren unbehandelt



Arzteblatt 5. Juni 2009

Die Analyse der Daten von 21.500 Alzheimer-Patienten der Barmer Ersatzkasse hat ergeben, dass die jährlichen Therapiekosten antideMENTIV behandelter Patienten signifikant unter den Therapiekosten unbehandelter Patienten lag, wobei die Gruppe der Unbehandelten über 30% betrug und lediglich 7% aller erfassten Patienten leitliniengerecht behandelt wurden.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Anwendung in der Praxis

#### Behandeln lohnt sich, um...

- Kognitive Fähigkeiten zu stabilisieren
- Alltagskompetenz zu erhalten
- Den Krankheitsverlauf zu verzögern
- Angehörige zu entlasten
- Den Umgang mit der Erkrankung zu verbessern
- Vorhandene Ressourcen zu nutzen
- Möglichst langer Verbleib in der vertrauten Umgebung



Durch das IQWiG wurde eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien für Acetylcholinesterasehemmer und Memantin zur Behandlung der Alzheimer-Demenz durchgeführt. Das Institut kam zu der Aussage, dass die Medikamente einen patienten-relevanten Einfluss auf

1. die Besserung von Alltagsfunktionen
2. die Besserung von begleitenden psychopathologischen Symptomen
3. die Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit
4. die Besserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität
5. die Vermeidung einer vollständigen Pflegebedürftigkeit und die Reduktion von Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen hat.

Es ergibt sich auch ein Benefit für den Umgang mit den Erkrankten, sprich eine Entlastung der Angehörigen.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Therapiebestandteile

	Eingesetzte Mittel und Verfahren
Allgemeinmedizinische Basistherapie	Behandlung von körperlichen Begleitkrankheiten und Behinderungen (z. B. Exsikkose)
Verbesserung und Stabilisierung von kognitiver Leistung und Alltagsbewältigung	Antidementiva



A. Kurz, K. Jendroska, aus: Demenzen, K. Beyreuther et al., Thieme 2002

Die medikamentöse Therapie setzt sich aus unterschiedlichen Bausteinen zusammen. Bedingt durch das hohe Lebensalter, in dem die sich die Demenz manifestiert, bestehen bei den Betroffenen meist eine Vielzahl unterschiedlicher Co-Morbiditäten. Dies macht selbstverständlich eine allgemeinmedizinische Basistherapie zur Behandlung von körperlichen Begleiterkrankungen und Behinderungen notwendig. Als zweiter Baustein erfolgt die Therapie mit einem Antidementivum. Sie dient der Verbesserung der kognitiven Leistung und Alltagsbewältigung.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Therapiebestandteile

	Eingesetzte Mittel und Verfahren
Milderung oder Behebung nicht kognitiver Symptome	Antidepressiva Neuroleptika Antiepileptika Anxiolytika
Beeinflussung des Krankheitsverlaufs	Keine gesicherten Therapiestrategien



A. Kurz, K. Jendroska, aus: Demenzen, K. Beyreuther et al., Thieme 2002

Wesentliche weitere Therapiebestandteile stellen die Antidepressiva, Neuroleptika, Antiepileptika und Anxiolytika dar. Die Untersuchung von 2808 ambulant betreuten Alzheimer-Patienten aller Schweregrade konnte Symptomcluster identifizieren, die besonders häufig nachzuweisen waren. Besonders häufig fielen affektive Symptome (Depression, Angst, Hyperaktivität, Agitiertheit, Enthemmung, Irritierbarkeit), psychotische Symptome (Halluzinationen, Wahn, nächtliche Unruhe) und Apathie auf. Alle diese Symptome führen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und machen eine spezifische Therapie notwendig.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

Antidementiva können oral (Kapseln, Tropfen) oder als Pflaster angewendet werden

Oral



Pflaster  
(transdermal)



Zur Therapie mit Antidementiva stehen mittlerweile unterschiedliche Applikationsformen zur Verfügung.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Medikamentöse Therapie

#### (Acetyl)cholinesterase – Hemmer

- Rivastigmin
- Donepezil
- Galantamin

#### NMDA – Rezeptorantagonist

- Memantin

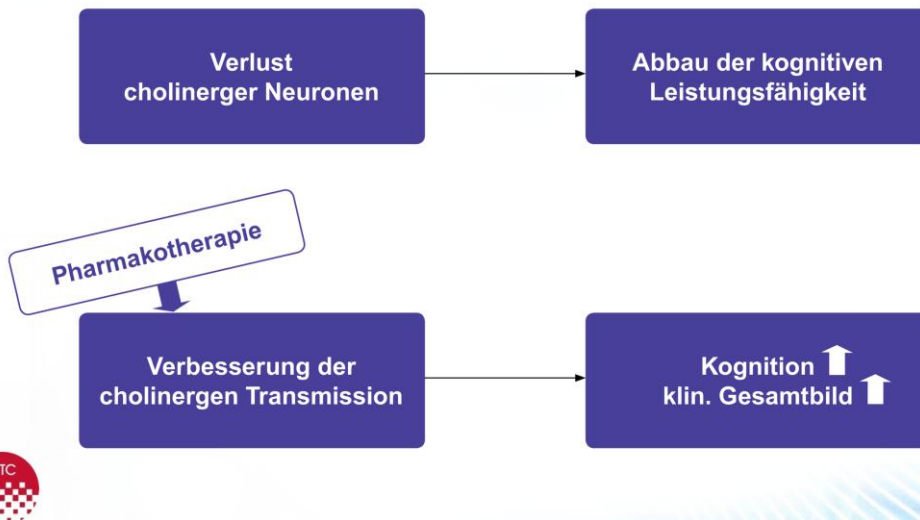


Acetylcholinesterasehemmer und nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonisten stehen derzeit zur medikamentösen Behandlung der Alzheimer-Demenz zur Verfügung. Der pharmakologische Therapieansatz beruht auf der Regulation der bei der Alzheimer-Demenz veränderten Neurotransmission.



## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Alzheimer-Krankheit: Das cholinerge Prinzip

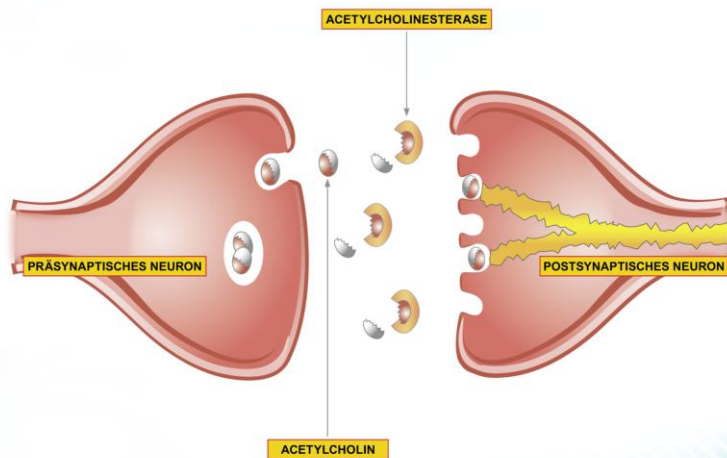


Heute praktizierte Therapieansätze basieren auf dem neuropathologisch nachgewiesenen Verlust von cholinergen Neuronen. Diese liegen ganz überwiegend im Nucleus basalis von Meynert und haben einen Einfluss auf die Gedächtnisleistung. Infolge des Verlustes cholinergischer Neurone tritt der Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit auf. Unter der Hypothese des zentralen cholinergen Defizits eingesetzte Hemmstoffe der Cholinesterase führen zur Verbesserung der Neurotransmission bei Alzheimer-Kranken. Für die Cholinesterasehemmer Rivastigmin, Donepezil, Galantamin konnte in Studien die signifikante Wirksamkeit mit verzögertem kognitiven Abbau und verbesserten Alltagsaktivitäten nachgewiesen werden.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Wirkprinzip Cholinesterase-Hemmung (I)

**ohne** Hemmung: reduzierte Neurotransmission  
(Informationsübertragung im Nervensystem)



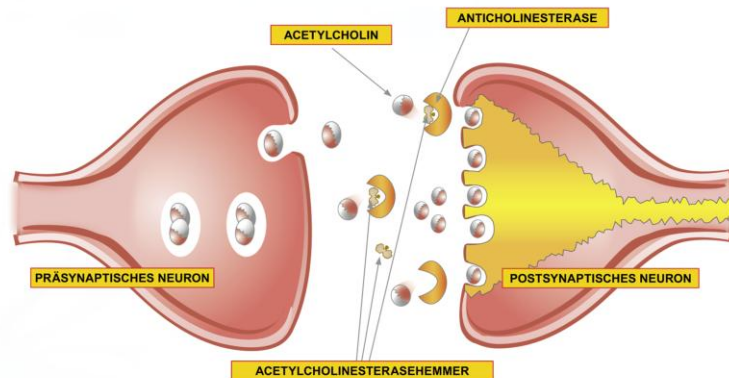
Auf dieser Folie wird das Prinzip der Acetylcholinfreisetzung aus dem präsynaptischen Neuron und der Einfluss der Acetylcholinesterase auf die Konzentration des Neurotransmitters im synaptischen Spalt dargestellt.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Wirkprinzip Cholinesterase-Hemmung (II)

mit Hemmung: verbesserte Neurotransmission

(Informationsübertragung im Nervensystem)

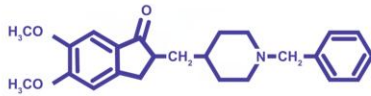


Gelingt es, die Enzymaktivität der Acetylcholinesterase durch einen entsprechenden Hemmstoff zu reduzieren, steigt die Konzentration des Acetylcholins im synaptischen Spalt und ermöglicht somit eine verbesserte Neurotransmission.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Cholinesterasehemmer, 2. Generation

#### Donepezil:



- Erstzulassung 1996 (USA), 1997 (D)
- Reversible selektive AChE-Inhibition
- Halbwertszeit 70-80 Std.
- Verstoffwechslung über die Leber
- Indikation: Leichte bis mittelschwere Alzheimer Demenz
- NW sehr häufig:  
Übelkeit, Durchfälle, Kopfschmerzen
- NW häufig u. a.:  
Appetitlosigkeit, Wadenkrämpfe, Harninkontinenz
- 5-10 mg/tgl., Dosissteigerung auf 10 mg n. 4 Wo.
- Auch als Schmelztablette
- Einmalgabe, abends

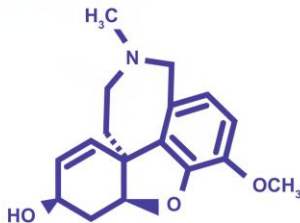


Wirksam bei leichter bis mittelschwerer AD  
Langzeitstudien bis 4,9 Jahren

Nachdem Cholinesterasehemmer der 1. Generation zur schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen wie Leberschädigung und gastro-intestinalen Beschwerden mit Schmerzen, Durchfall, Erbrechen und Übelkeit in erheblichem Ausmaß geführt hatten, stehen nun Medikamente der 2. Generation zur Verfügung. Der Wirkstoff Donepezil erhielt die Zulassung auf dem deutschen Markt 1992. Es ist ein reversibler selektiver Acetylcholinesterase-Inhibitor mit dem für Acetylcholinesterase-Inhibitoren-typischen gastro-intestinalen und kardialen Nebenwirkungsprofil. Die Einnahme erfolgt einmal täglich. Zur Vermeidung unangenehmer Nebenwirkungen wird das Medikament über vier Wochen eindosiert und dann in der zugelassenen täglichen Maximaldosis von 10 mg verabreicht.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Cholinesterasehemmer, 2. Generation



#### Galantamin:

- Erstzulassung 2001 (D, USA)
- Reversible AChE-I Inhibition & Modulation des nikotinischen ACh-Rezeptors
- Verstoffwechslung über die Leber, Ausscheidung über die Niere
- Halbwertszeit: 7,5 Std.
- Indikation: Leichte bis mittelschwere Alzheimer Demenz
- NW sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen
- NW häufig u.a.: Appetitlosigkeit, Durchfälle, Wadenkrämpfe
- Beginn mit 8 mg, Dosissteigerung um 8 mg alle 4 Wochen
- Erhaltungsdosis: 16 bis 24 mg
- 2x tgl. oder 1x tgl. retardiert
- Auch in flüssiger Form

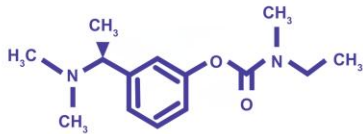
Wirksam bei leichter bis mittelschwerer AD  
Langzeitstudien bis 4 Jahre



Ein weiterer Cholinesterasehemmer der 2. Generation ist das Galantamin. Auf dem deutschen und US-amerikanischen Markt wurde es 2001 zugelassen. Zugelassen ist Galantamin ebenfalls für leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz. Die Einnahme der retardierten Hartkapsel erfolgt einmal täglich, die Steigerung der Dosis in 8 mg-Schritten in vierwöchentlichen Abständen bis auf eine Maximaldosis von 24 mg. Alternativ zur Kapsel steht ein Saft zur Verfügung, der allerdings eine zweimal tägliche Einnahme notwendig macht.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Cholinesterasehemmer, 2. Generation



#### Rivastigmin:

- Ersterzulassung 2000 (USA), 1998 (D)
- pseudo-irreversibel AChE-I (hirnregionale Selektivität), zusätzlich BuChE-Inhib.
- Halbwertszeit 0,6 - 2 Std.
- Verstoffwechslung über die Acetylcholinesterase und renale Ausscheidung
- Indikation: Leichte bis mittelschwere Alzheimer Demenz & Parkinson Demenz
- NW sehr häufig: Übelkeit, Durchfälle, Schwindel, Appetitlosigkeit
- NW häufig u.a.: Schwitzen, Bauchschmerzen & Hautirritationen bei Pflaster
- 3-12 mg/tgl., Dosissteigerung um 1,5 mg alle 2 Wo. oder als Pflaster (s.u.)
- Auch als Flüssigkeit und Pflaster

Wirksam bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer und Parkinson Demenz, kaum Wechselwirkungen

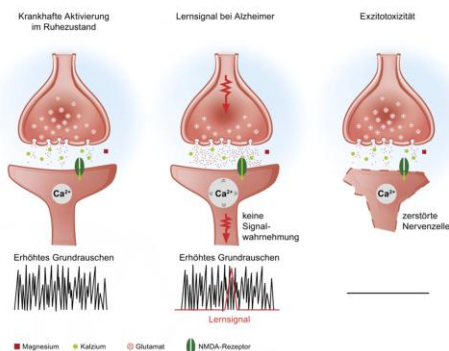


Ein weiterer Cholinesterasehemmer der 2. Generation ist das Rivastigmin, das 1998 in Deutschland zugelassen wurde. Rivastigmin steht sowohl als Kapsel, als auch als transdermales Pflaster zur Verfügung. Die Einnahme von Rivastigmin in Kapselform erfolgt initial mit 1,5 mg 2 x täglich. Nach frühestens zwei Wochen sollte eine Aufdosierung auf 3 mg 2 x täglich erfolgen. Eine weitere Steigerung um jeweils 1,5 mg morgens und abends bis auf eine Maximaldosis von 12 mg ist möglich.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Memantine

#### Gestörte Glutamatvermittelte Nervenübertragung und die Folgen



#### Wirkmechanismus:

- Memantine bindet am NMDA-Rezeptor
  - Rezeptor wird blockiert
  - Erhöhter Calciumeinstrom wird »gebremst«
  - Grundrauschen wird vermindert
  - Eingehende (Lern-) Signale werden wieder wahrgenommen

Wirksam bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer Demenz, gute Verträglichkeit

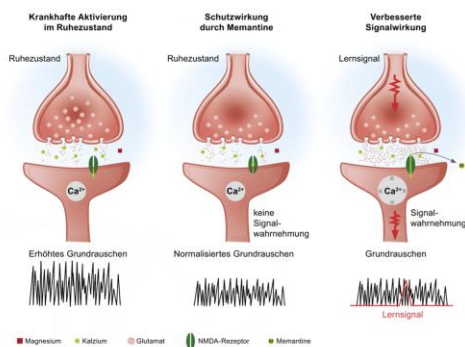


Zusammenfassend stehen zur Therapie der Alzheimer-Demenz im Wesentlichen zwei unterschiedliche Substanzklassen mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Verfügung. Die Bindung des nicht-kompetitiven Glutamatantagonisten Memantine an den NMDA-Rezeptor führt zu einer Verbesserung der Neurotransmission durch einen reduzierten Calciumeinstrom nach intrazellulär und wirkt damit der toxisch wirkenden Übererregung des Glutamatsystems entgegen, zu dem es im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung kommt. Die Medikamente Axura und Ebixa haben die Zulassung zur Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Beide zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit aus.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Memantine

#### Gestörte Glutamatvermittelte Nervenübertragung und die Folgen



- Erstzulassung zur Therapie der Alzheimer Demenz Mai 2002 (D)
- Hemmung der pathologisch erhöhten Glutamatkonzentration
- Halbwertszeit 60 - 100 Std.
- Verstoffwechslung ohne Cytochrom p-450 System und renale Ausscheidung
- Indikation: Moderate bis schwere Alzheimer Demenz
- NW: insgesamt gering
- NW häufig u.a.: Schwindel, Kopfschmerz
- Beginn mit 5 mg morgens und wöchentliche Dosissteigerung um 5 mg auf 20 mg/Tag (Starterpackung)
- Auch flüssig



Benkert; Hippius: Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie; 7. Auflage 2009

Im Mai 2002 wurde die Substanz Memantine zur Behandlung der mittelschweren Alzheimer-Demenz in Europa zugelassen. Seit August 2002 ist es unter den Handelsnamen Axura und Ebixa im Handel verfügbar. Das bis zu diesem Zeitpunkt erhältliche Präparat Akatinol-Memantine der Firma Merz wurde zu dem Zeitpunkt nach mehr als 10 Jahren vom Markt genommen. Es hatte die Zulassung zur Therapie der leichten bis mittelschweren Hirnleistungsstörung. Zu Beginn der Behandlung werden 5 mg 1 x täglich eingenommen, in wöchentlichen Abständen wird die Dosis um 5 mg bis auf 20 mg Gesamtdosis gesteigert. Neben der Tablettenform stehen auch Tropfen zur Verfügung. Bezüglich der ad on-Behandlung mit Memantine ergänzend zur Therapie mit einem Acetylcholinesterasehemmer existieren zwei multizentrische Studien. Während eine Studie, die den Effekt bei Demenzkranken mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz untersucht hat, zu einem positiven Ergebnis für die Kombinationstherapie kam, ergab die zweite Studie, die Demenzkranke mit leichter bis mittelschwerer Demenz untersucht hat, keine Wirksamkeit von Memantine. Zusammenfassend ergibt sich Evidenz dafür, dass die ad on-Behandlung mit Memantine bei Patienten, die Donepezil erhalten, der Monotherapie mit Donepezil bei schwerer Alzheimer-Demenz (Minimental Status Test: 5-9 Punkte) überlegen ist. Für die leichte Demenz kann die ad on-Therapie nicht empfohlen werden, für die mittelschwere Demenz kann keine Therapieempfehlung gegeben werden.



## Demenz - Medikamentöse Therapie

**Blablabla mit Memantine:  
Signal wird nicht geschirmt,  
Signal wird nicht erkannt**



## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Andere Substanzen

#### Kein überzeugender Wirksamkeitsnachweis

- Co-dergocrin
- Ginkgo biloba
- Nicergolin
- Nimodipin
- Piracetam
- Pyritinol



Über die beiden besprochenen Wirkstoffgruppen hinaus existiert eine Vielzahl weiterer anderer Therapeutika, für die sich aber keine überzeugende Evidenz hinsichtlich einer Wirksamkeit bei der Alzheimer-Demenz erbringen ließ.

## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Grundsätze einer erfolgreichen antidementiven Therapie

- Grundsätzliches:
  - Ein früher Therapiebeginn verspricht größere Therapieeffekte
  - Nur eine dauerhafte und ausreichend dosierte Therapie zeigt Effekte
  - Das Absetzen der Therapie bedingt den Verlust der zuvor gewonnenen therapeutischen Nutzens
  - Das Fortschreiten der Erkrankung kann grundsätzlich nicht verhindert werden



## Demenz - Medikamentöse Therapie

### Grundsätze einer erfolgreichen antidementiven Therapie?

- Grundsätzliches:
  - Psychopharmaka können eingespart werden
  - Verhaltensauffälligkeiten können reduziert werden
  - Einweisungen in Pflegeeinrichtungen können reduziert werden
  - Belastung für Angehörige können reduziert werden

