

Gerontopsychiatrie/ Antidementiva

Jens Wiltfang

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen

Definition der Demenz (ICD-10)

Symptome

Beeinträchtigung höherer kortikaler Funktionen einschließlich:

- Gedächtnis (Kurz- und Langzeit)
- Denken
- Orientierung
- Rechnen
- Lernfähigkeit
- Sprache
- Urteilsvermögen

Ausprägungsgrad

Beeinträchtigung in den zentralen persönlichen Aktivitäten des täglichen Lebens;
sonst: **Leichte Kognitive Beeinträchtigung**
(„Mild Cognitive Impairment“, MCI)

Dauer der Symptomatik

Mindestens 6 Monate

Ausschlusskriterien

Bewusstseinsstörungen

Verlauf

Chronisch, fortschreitend

Einteilung der Demenzerkrankungen

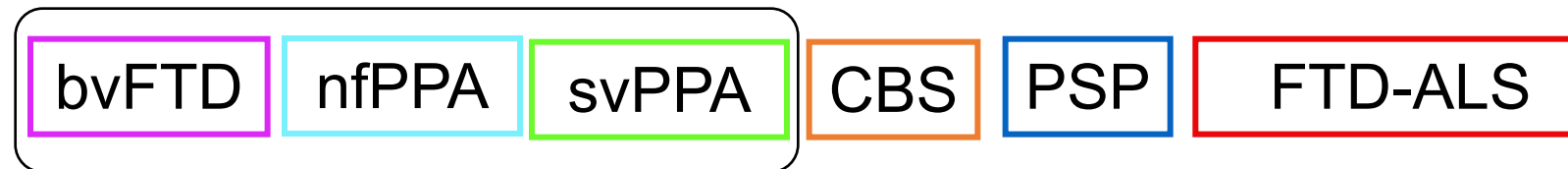
Häufige primär-progrediente Demenzerkrankungen

- Alzheimer-Demenz (AD) (mit 50-60% häufigste Demenzerkrankung)
- Vaskuläre Demenzen (VD)
- Mischdemenzen (primär AD-VD)
- Lewy-Körperchen-Demenz (LBD)
- Parkinson-Demenz (PD)
- Häufige Demenzen bei jungen Alten (≤ 65 Jahre): Frontotemporale Demenzen (bvFTD) und Primär Progressive Aphasien (aus der Gruppe der FTLD)

Sekundäre Demenzen bei primär nicht-demenziellen Grunderkrankungen (>70),
u.a.

- chronische HIV-Enzephalitis
- Normaldruckhydrozephalus
- Schilddrüsenerkrankungen

Phänotypen der Frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD): Klinische Syndrome

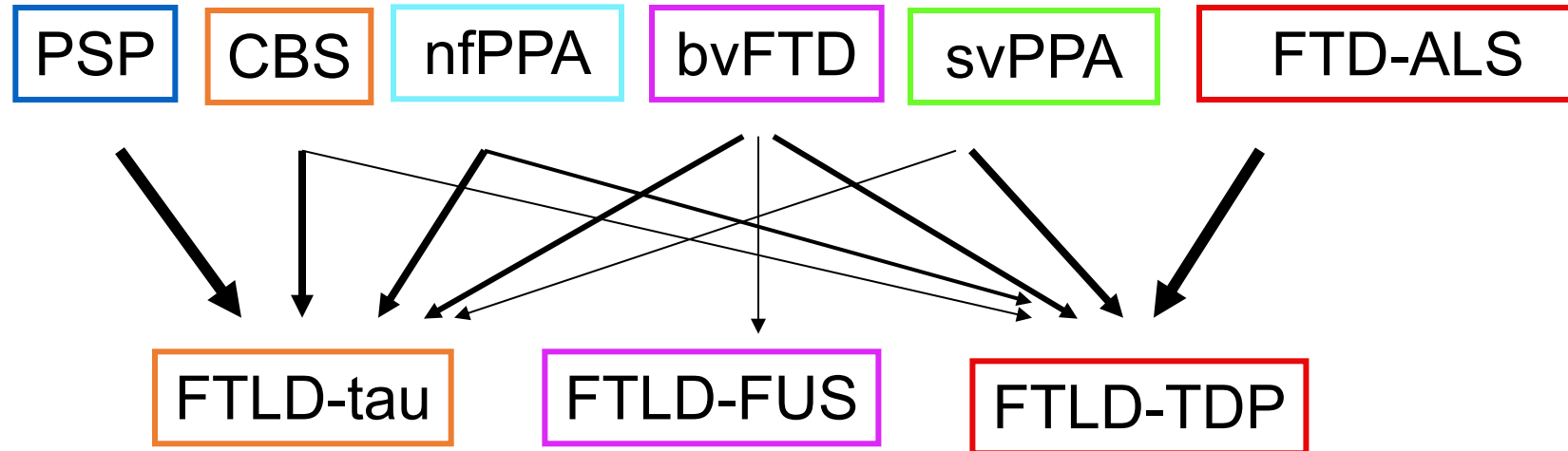


- Verhaltensvariante der FTD (bvFTD)
- Progrediente nicht-flüssige Aphasie (nfPPA)
- Semantische Variante der PPA (svPPA)
- Corticobasales Syndrom (CBS)
- Progrediente supranukleäre Parese (PSP)
- FTD mit Amyotropher Lateralsklerose (FTD-ALS)

Klinische Prägnanztypen der FTLD

- Leitsymptom **frühe Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen**:
behaviorale Variante der Frontotemporalen Demenz (bvFTD)
- Leitsymptom **frühe Störung der Sprachkompetenz**:
Primär Progressive Aphasien mit den Subphänotypen
 - (i) nicht flüssige (agrammatische) Variante (nfPPA)
 - (ii) semantische Variante (svPPA)
 - (iii) *logopenische Variante (lpPPA): eher Subphänotyp der Alzheimer-Demenz (Gorno-Tempini et al., Neurology, 2011)*
- Leitsymptom **frühe Störung der Motorik**:
Corticobasales Syndrom (CBS)
Progrediente supranukleäre Parese (PSP)
FTD mit Amyotropher Lateralsklerose (FTD-ALS)

Phänotypen der FTLD: Molekulare Befunde



FTLD-tau: Akkumulation des Mikrotubulus-assoziiertem Tau-Protein

FTLD-FUS: Ablagerung des „Fused in Sarcoma Protein“

FTLD-TDP: Ablagerung des TAR DNA-bindendes Protein 43 (TDP-43)

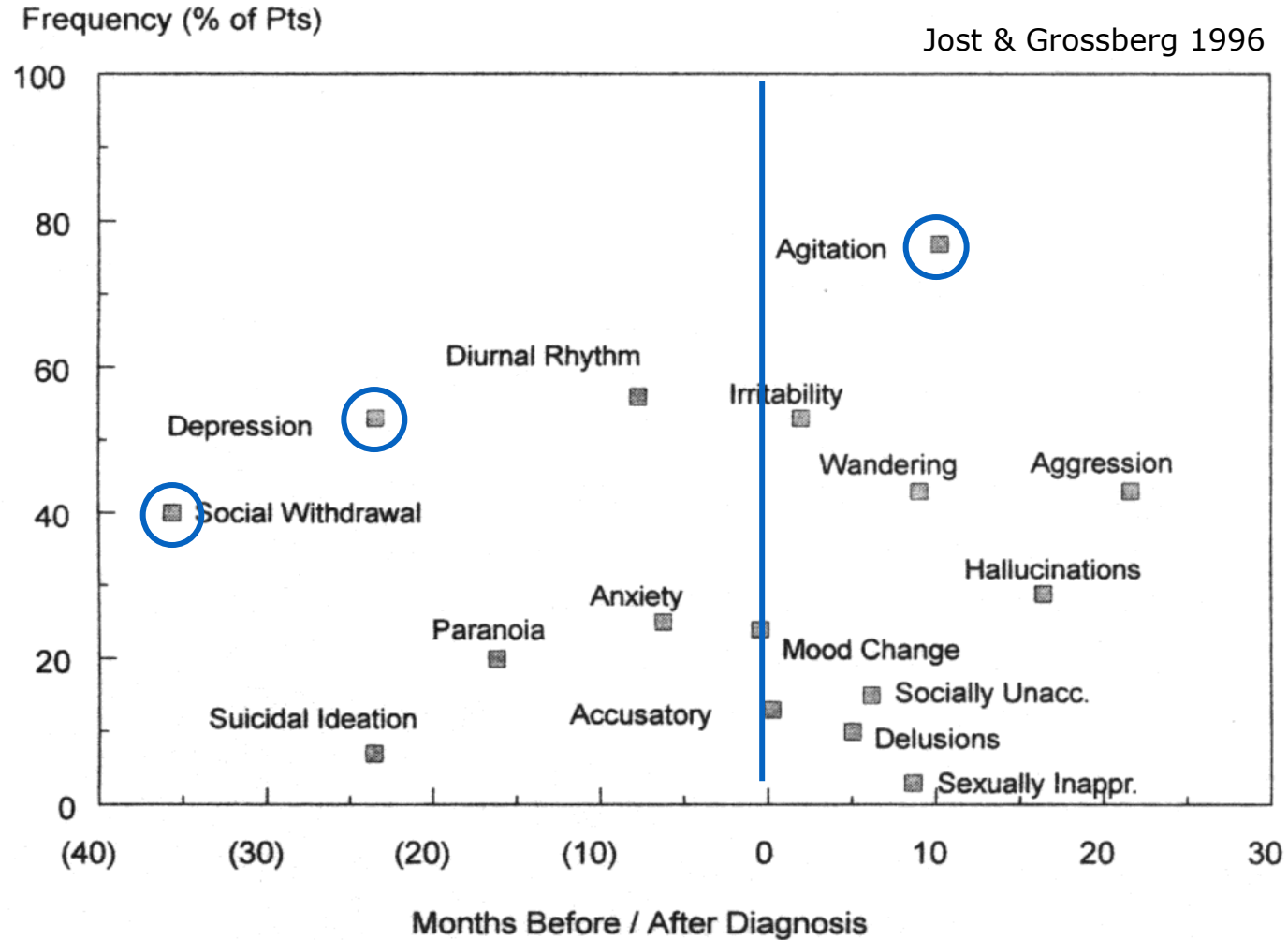
Internationale Konsensuskriterien für die Verhaltensvariante einer FTD

1. Langsam **progrediente** Störung
- 2A. Früh auftretende Verhaltensstörung, Hauptmerkmal **Disinhibition**
- 2B. Früh auftretende Symptome einer **Apathie** oder Trägheit
- 2C. Früh auftretender **Verlust von Sympathie** oder Empathie
- 2D. Früh auftretende **perseverative, stereotype oder zwanghaft, ritualisierte Verhaltensmuster**
- 2F. Typisches **neuropsychologisches Profil**
 - Störung exekutiver Leistungen
 - Relativ intakte Leistungen im episodischen Gedächtnis
 - Relativ intakte visuokonstruktorische Leistungen
3. Störung der **Alltagsfunktionen**
4. Bildgebung mit bvFTD vereinbar (frontale und/oder anterior temporale Atrophie bzw. Hypoperfusion/Hypometabolismus)
5. Ausschlusskriterien:
 - keine andere neurodegenerative oder psychiatrische Erkrankung
 - keine widersprechenden Biomarker-Befunde


Schweregradeinteilung der Demenzen

- MMSE 26-20: Leichte Demenz
 - MMSE 19-10: Mittelschwere Demenz
 - MMSE 9-0: Schwere Demenz
-
- Cave: Der MMSE berücksichtigt nicht adäquat alle Domänen der Störung höherer kortikaler Funktionen und vor allem das Vorliegen nicht-kognitiver Störungen
 - Abhängig von Sprachkompetenz und Bildungsniveau
 - Für bestimmte Demenzen (beispielsweise FTD) weitgehend ungeeignet
 - Die Schweregradeinteilung sollte unter Berücksichtigung der gesamten vorliegenden Information getroffen werden

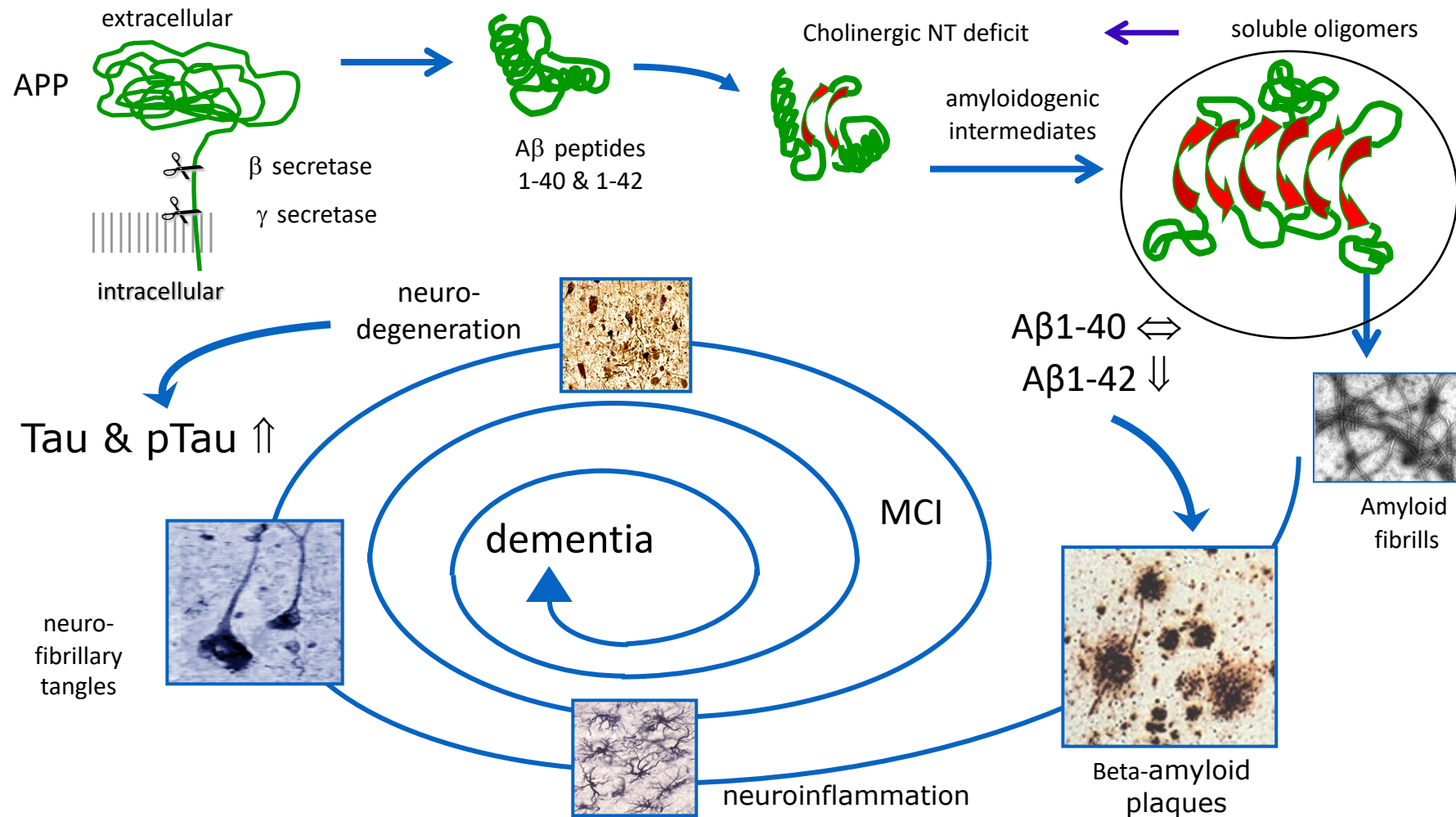
Nicht-kognitive Symptome im Krankheitsverlauf



Klinische Relevanz der Demenz

- Etwa 1,5 Millionen Demenzerkrankungen in Deutschland
- Alzheimer-Demenz (AD): mehr als 70 Demenzerkrankungen, aber etwa jede 2. Demenz ist AD oder Demenz mit AD-Beteiligung!
- Prävalenzrate der Demenzen stark altersabhängig:
65-69-jährige: < 2% 80-84-jährige: 8-13% > 90 Jahre: 25-42%
- Demographische Veränderungen der Altersstruktur:
1910 ⇒ 2000
jünger als 65 Jahre: +13%
älter als 65 Jahre: vervierfacht
älter als 80 Jahre: verzehnfacht

- Geschätzte Zunahme von Alzheimer-Demenzerkrankungen:
2000 ⇒ 2020: mindestens 50%

Molecular pathophysiology of Alzheimer's Dementia: The Amyloid Cascade Hypothesis



Symptomatische Therapie der Alzheimer-Demenz

- Hemmung der (Acetyl)cholinesterase (AChE)
- Antagonismus der Glutamat-Neurotoxizität

Das cholinerge Neurotransmitterdefizit bei AD

Bartus et al., 1982 Science 217(4558):408-14; Whitehouse et al., 1982 Science 5;215(4537):1237-9; Cummings and Back, 1998 Am J Geriatr Psychiatry 6 (2 Suppl 1):S64-78; Perry et al., 1978 Br Med J. 1978 2 (6150):1457-9

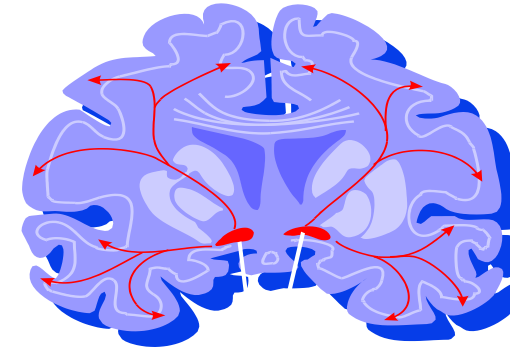
Progredienter Verlust
cholinergener Neurone



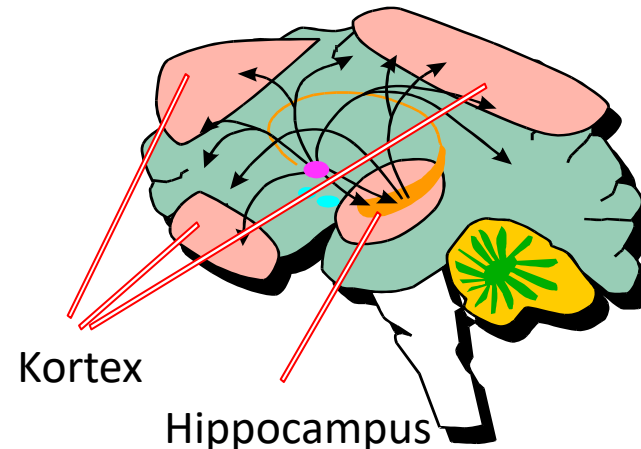
Progrediente Abnahme
des verfügbaren Acetylcholin



Beeinträchtigung von
Verhalten und
Kognition



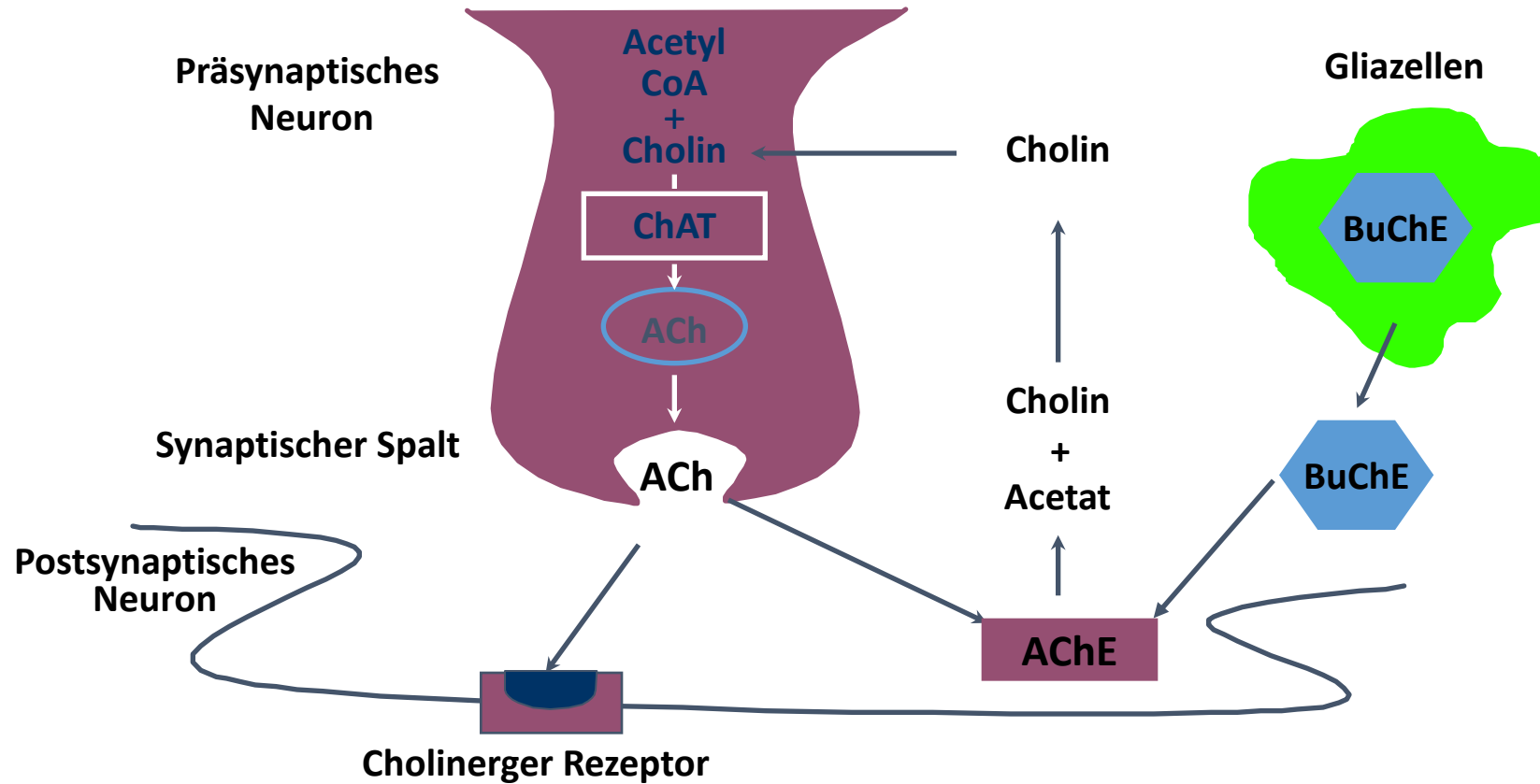
Nucl. basalis Meynert



Kortex

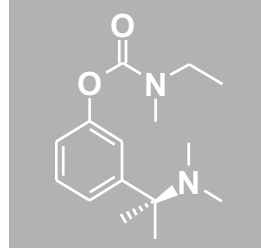
Hippocampus

Cholinerge Funktion bei AD

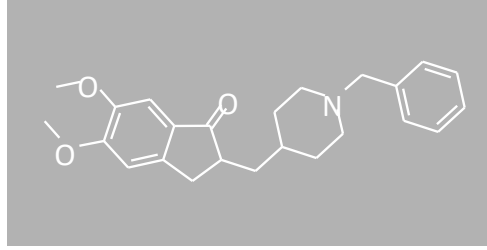


AChE = acetylcholinesterase; BuChE = butyrylcholinesterase;
ChAT = choline acetyltransferase; CoA = coenzyme A.

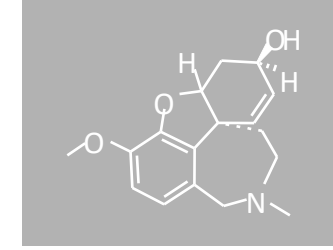
Enzymhemmung und Rezeptormodulation der 3 Acetylcholinesterase-Inhibitoren



Rivastigmin



Donepezil



Galantamin

Enzym-Hemmung

AChE

Ja

Ja

Ja

BChE

Ja

Nein

Nein

Modulation von

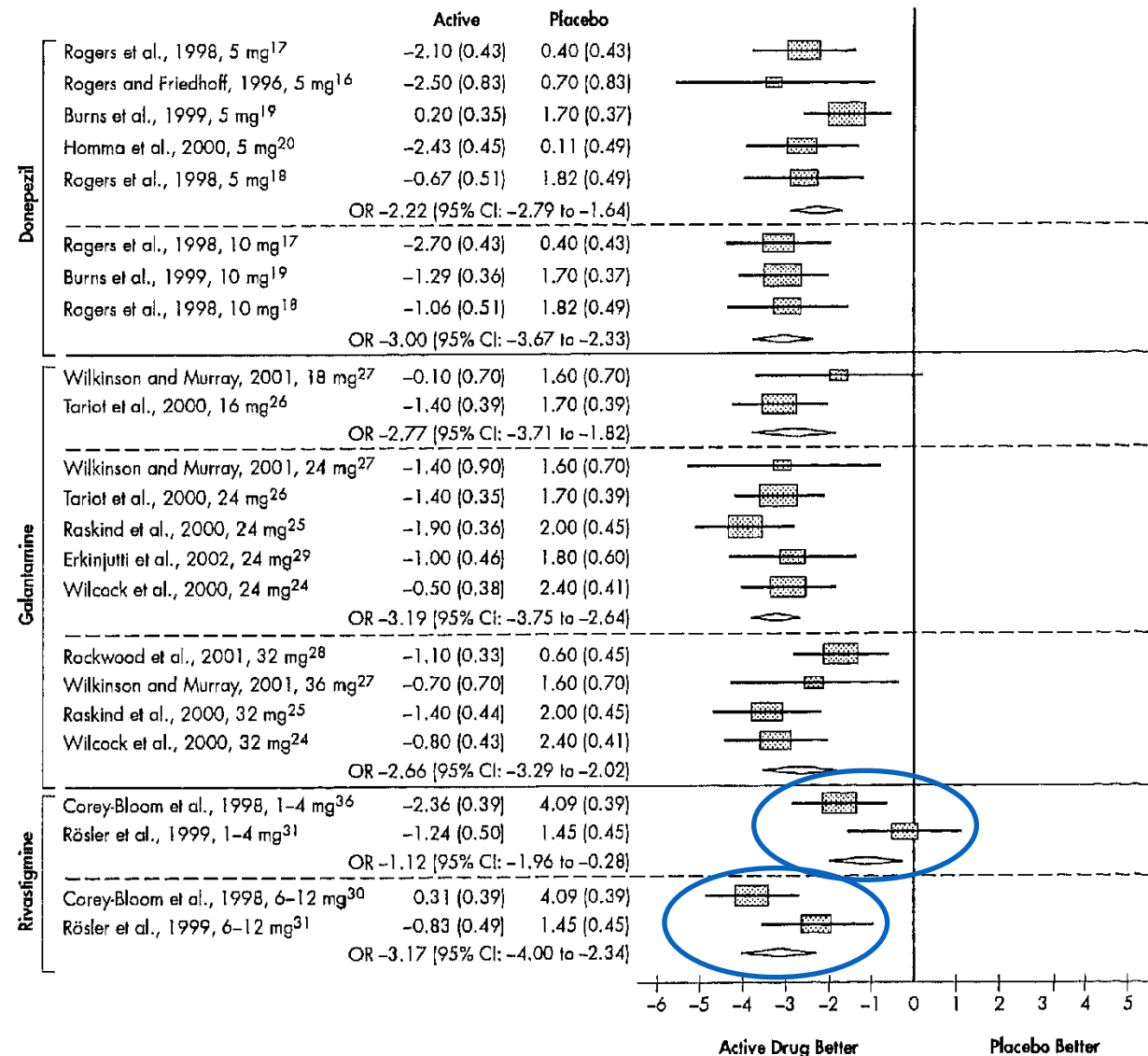
Nikotinrezeptoren

Nein

Nein

Ja

FIGURE 1. Change from baseline in the ADAS-Cog

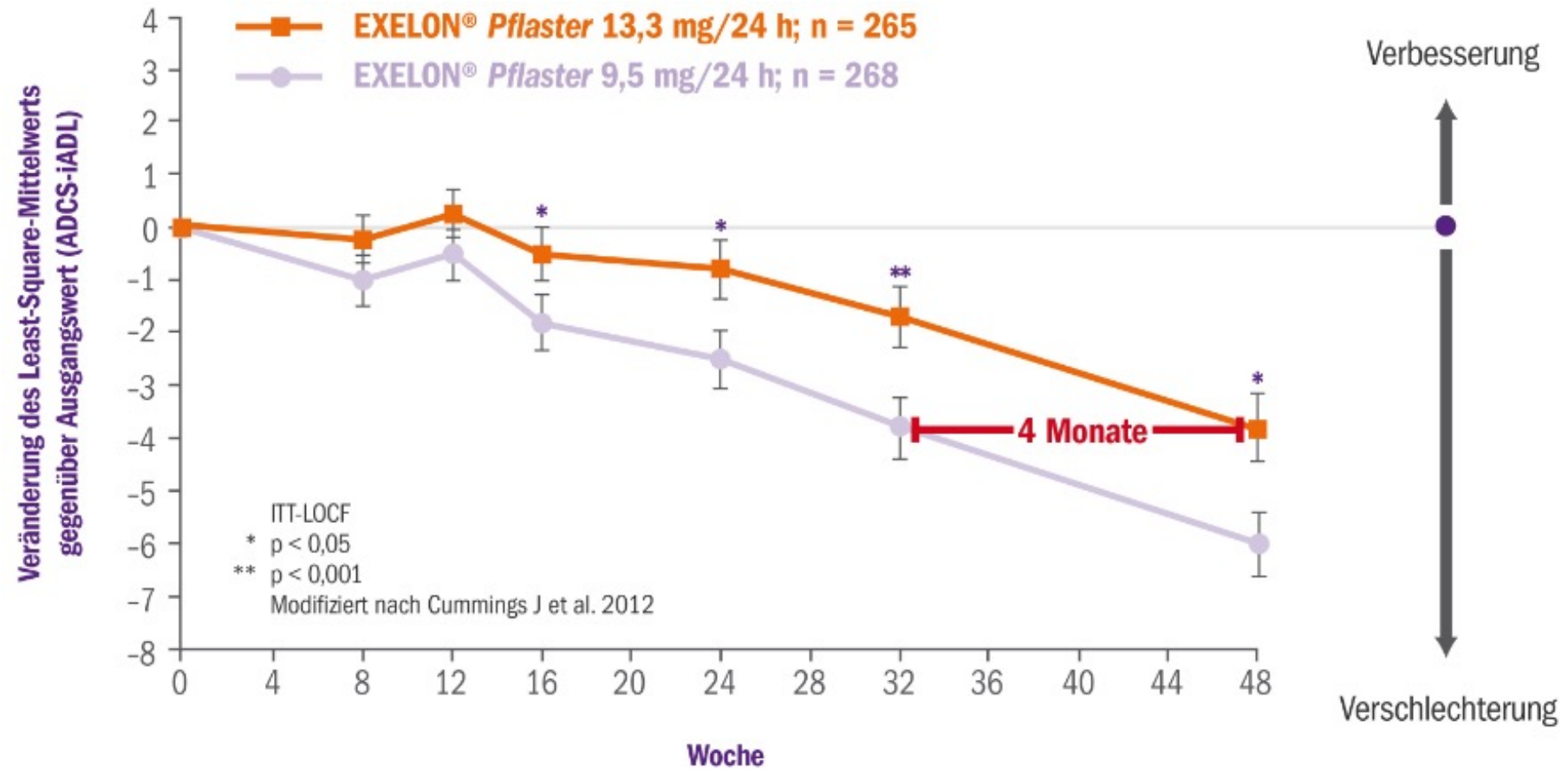


Note: Values are net treatment effect over placebo. Lines are 95% confidence intervals; shaded boxes represent sample size generated from standard error. ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale, OR: odds ratio.

Metaanalyse zu Cholinesterase- hemmern

Ritchie et al. 2004

OPTIMA-Studie: ADCS-iADL



Übersicht zur Darreichungsform und Zieldosis der Acetylcholinesterasehemmstoffe

Präparat	Applikation	Einnahmefrequenz	Tägliche Startdosis	tägliche Maximaldosis	Minimale tägliche Dosis mit Wirksamkeitsnachweis	Zugelassen für leichte AD	Zugelassen für mittelschwere AD	Zugelassen für schwere AD	Zugelassen für Parkinson-Demenz
Donezepil	Tabletten (5 & 10 mg) Schmelztabl. (5 & 10 mg)	1 x tägl.	5 mg abends	10 mg	5 mg	✓	✓	(✓)	
Galantamin	Retardierte Hartkapseln (8, 16, 24 mg) Lösung (1 ml entspr. 4 mg)	1 x tägl.	8 mg retard morgens	24 mg	16 mg	✓	✓		
		2 x tägl.	4 mg morgens & abends						
Rivastigmin	Hartkapseln (1,5 & 3 & 4,5 & 6 mg)	2 x tägl.	1,5 mg morgens & abends	12 mg	6 mg	✓	✓		✓
	Lösung (1ml entspr. 2 mg)	2 x tägl.	morgens & abends		6 mg				
	Transdermale Plaster (4,6 mg/24 h; 9,5 mg/24h; 13,3 mg/24h)	1 x tägl.	4,6 mg/24h	9,5 13,3 mg (nach 6 Monaten 9,5 mg und klinischer Progredienz)	9,5 mg				

Bezüglich Details zu Aufdosierung, Dosierungshinweisen bei Komorbidität, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und potenziellen Interaktionen mit anderen Medikamenten wird auf die Fachinformationen verwiesen

S3-Leitlinie

- Acetylcholinesterase-Hemmer bei leichter und mittelschwerer AD wirksam (B):
 - Alltagsaktivitäten
 - Kognitive Funktionen
 - ärztl. Gesamteindruck
- Höchste verträgliche Dosis geben (A)
- Keine Hinweise für Unterschiede in der Wirkung – daher Auswahl an Neben- bzw. Wechselwirkungen orientieren (B)

A = „soll“; B = „sollte“, 0 = „kann“

S3-Leitlinie

- ACh-Hemmer können bei Verträglichkeit im leichten und mittleren Stadium fortlaufend gegeben werden (B)
- Absetzen der ACh-Hemmer ist mit Verschlechterung der Demenz assoziiert. Absetzversuch nur bei Zweifel an einem günstigen Nutzen-Nebenwirkungs-Verhältnis (0)
- Bei Zweifel an einem günstigen Nutzen-Nebenwirkungs-Verhältnis auf einen anderen Ach-Hemmer umsetzen (B)

A = „soll“; B = „sollte“, 0 = „kann“

S3-Leitlinie

- Hinweise für Wirksamkeit von Donepezil bei schwerer Alzheimer-Demenz auf
 - Kognition
 - Alltagsaktivitäten
 - Klin. Gesamteindruck
- und von Galantamin auf
 - Kognition
- Wenn ein Pat. in das schwere Stadium eintritt, kann er weiterbehandelt werden bzw. die Behandlung des schweren Stadiums kann empfohlen werden (B; Ib)

A = „soll“; B = „sollte“, 0 = „kann“

Memantin

- Zulassung für mittel- bis schwergradige Alzheimer Demenz
Dosis: 10 bis 20 mg/d
- Nicht kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist

Glutamaterge Neurotransmission

- Bei AD besteht im **mittelschweren bis schweren Demenzstadium** eine erhöhte NMDA-vermittelte glutamaterge Neurotoxizität
- Glutamaterge Neurotransmission wird u.a. über sogenannte NMDA-Rezeptoren vermittelt; wichtig für zentrale kognitive Funktionen, u.a. Merkfähigkeit
- Blockierung des NMDA-Rezeptors ist damit ein Therapieansatz, aber: hochaffine NMDA-Antagonisten zeigen psychotomimetische Nebenwirkungen



Therapeutischer Konflikt

Memantin

- Memantin ist ein niederaffiner NMDA-Antagonist
- Memantin blockiert nicht die physiologische glutamaterge Neurotransmission, sondern nur die Überstimulation bei NMDA-vermittelter Neurotoxizität
- Die gefürchteten psychotomimetischen Nebenwirkungen hochaffiner NMDA-Antagonisten fehlen
- Die neuroprotektive und antidementive Wirkung bei AD ist zwischenzeitlich gut gesichert
- Memantin ist auch für die Behandlung der schweren AD zugelassen

Darreichungsform und Zieldosis von Memantin

Präparat	Applikation	Einnahmeintervall	Tägliche Startdosis	tägliche Maximaldosis	Minimale tägliche Dosis mit Wirksamkeitsnachweis	Zugelassen für leichte AD	Zugelassen für mittelschwere AD	Zugelassen für schwere AD
Memantin-HCL	Tabletten (10 & 20 mg) Für die Aufdosierung (5 & 15 mg) Lösung (1ml oder 20 Trpf., entspricht 10 mg)	1 x oder 2 x tägl. 2 x tägl.	5 mg	20 mg (Kreatininclearance 60 ml/min/1,73m ²) 10 mg (Kreatininclearance 40-60 ml/min/1,73m ²)	20 mg		✓	✓

Bezüglich Details zu Aufdosierung, Dosierungshinweisen bei Komorbidität, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und potenziellen Interaktionen mit anderen Medikamenten wird auf die Fachinformationen verwiesen

S3-Leitlinie: Alzheimer-Demenz (AD)

- Add-on von Memantin zu Donepezil kann erwogen werden (0); Daten widersprüchlich
- Nicht bei leichter bis mittelschwerere AD (MMST 15-22) (A; Ib)
- Keine überzeugende Evidenz für mittelschwere AD (MMST 10-14)

A = „soll“; B = „sollte“, 0 = „kann“

S3-Leitlinie: Alzheimer-Demenz (AD)

- Memantin bei schwerer AD wirksam (B):
 - Alltagsaktivitäten
 - Kognitive Funktionen
 - klin. Gesamteindruck
- Nicht bei leichter AD (A; Ib)

A = „soll“; B = „sollte“, 0 = „kann“

Ginkgo Biloba

Ginkgo Biloba wird häufig zur Behandlung von kognitiver Störung und Demenz eingesetzt. Das Extrakt EGb 761 ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von "hirnorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen bei demenziellen Syndromen".

Das IQWiG kommt unter Einschluss von 6 RCTs zu dem Schluss, dass es für das Therapieziel "Aktivitäten des täglichen Lebens" einen Beleg für einen Nutzen von Ginkgo Biloba, Extrakt EGb 761, bei Verwendung einer hohen Dosis von 240 mg täglich gibt ¹⁵⁶.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt bei Anwendung von Ginkgo-Biloba-Präparaten, zumindest eine eingehende Gerinnungsanamnese zu erheben, da es Hinweise für eine erhöhte Blutungsneigung, z.B. in Kombination mit einem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom gibt. Diese bestehe ebenfalls bei der gleichzeitigen Einnahme von Aspirin ¹⁵⁸.

EGb 761 ist als Over-the-counter (OTC)-Präparat verfügbar. Es ist erstattungsfähig für die Behandlung der Demenz in der Dosis von 240 mg.

42 Es gibt Hinweise für die Wirksamkeit von Ginkgo Biloba EGb 761 auf Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz und nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen. Eine Behandlung kann erwogen werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene Ia, Leitlinienadaptation MOH 2007

S3-Leitlinie: Alzheimer-Demenz (AD)

Antidementiva ohne ausreichenden Wirksamkeitsnachweis:

- Vitamin E (A; Ib)
- Nichtsteroidale Antiphlogistika (Rofecoxib, Naproxen, Diclofenac, Indomethacin) (A; Ia)
- Hormonersatztherapie (B)
- Piracetam, Nicergolin, Hydergin, Phosphatidylcholin (Lecithin), Nimodipin, Cerebrolysin, Selegilin (A; Ia/Ib)

S3-Leitlinie: Vaskuläre Demenz

- Behandlung vaskulärer Risikofaktoren und Grunderkrankungen, die zu vaskulären Schädigungen führen
- Keine Evidenz für medikamentöse Therapie, die den regelhaften Einsatz rechtfertigt (0)
- Hinweis auf die Wirkung von Ach-Hemmern und Memantin insbesondere auf exekutive Funktionen bei subkortikaler vaskulärer Demenz; Behandlung im Einzelfall kann erwogen werden (0; Ib)
- Thrombozytenfunktionshemmer nicht zur primären Demenzbehandlung indiziert (zur Prävention einer zerebralen Ischämie siehe Schlaganfallleitlinie der DGN) (0)

Mischdemenz

50 Es gibt gute Gründe, eine gemischte Demenz als das gleichzeitige Vorliegen einer Alzheimer-Demenz und einer vaskulären Demenz zu betrachten. Folglich ist es gerechtfertigt, Patienten mit einer gemischten Demenz entsprechend der Alzheimer-Demenz zu behandeln.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene IV, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

Frontotemporale Demenz

51 Es existiert keine überzeugende Evidenz zur Behandlung kognitiver Symptome oder Verhaltenssymptome bei Patienten mit frontotemporaler Demenz. Es kann keine Behandlungsempfehlung gegeben werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

Parkinson-Demenz

- Rivastigmin Kps. wirksam bei leichter und mittelschwererer Parkinson-Demenz (B)
- Hinweise für Wirksamkeit von Donepezil auf Kognition und klin. Gesamteindruck (B)
- Rivastigmin-Pflaster und Donepezil sind Off Label

Lewy-Körperchen-Demenz

- Keine belegte bzw. zugelassene Therapie (0; Ia)
- Hinweise für Wirksamkeit von
 - Rivastigmin auf Verhaltenssymptome (0; Ia),
 - Donepezil auf Kognition, klin. Gesamteindruck und Verhaltenssymptome (0; Ia);
 - Memantin auf klin. Gesamteindruck und Verhaltenssymptome (0; Ia)
- Off-Label-Behandlung

Pharmakologische Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen

- Vor dem Einsatz von Psychopharmaka psychopathologischen Befund erheben
- Einsatz von Psychopharmaka nur wenn psychosoziale Interventionen nicht effektiv, nicht ausreichend oder nicht verfügbar sind
- Bei Eigen- oder Fremdgefährdung
- Bei Gabe von atypischen Neuroleptika (z.B. Risperidon) die Patienten und/oder den gesetzlichen Betreuer über das erhöhte kardiovaskuläre Risiko aufklären und die Einwilligung schriftlich dokumentieren lassen

Generelle Probleme bei der psychopharmakologischen Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen (I)

- Erhöhte Empfindlichkeit des extrapyramidalen Systems (z.B. bei Gabe hochpotenter NL)
- Erhöhte Empfindlichkeit des cholinergen Systems (anticholinerges Delir bei Verwendung von trizyklischen Antidepressiva, anticholinergen niedrigpotenten Antipsychotika oder Biperiden). Anticholinerge Medikamente verschlechtern die Kognition
- Orthostatische Dysregulation bei Verwendung von niedrigpotenten Antipsychotika, trizyklischen Antidepressiva oder MAO-Hemmern (vor allem bei Kombination dieser Medikamente)
- Kardiale Probleme, insbesondere Herzrhythmusstörungen

Generelle Probleme bei der psychopharmakologischen Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen (II)

- Sedierende Medikamente möglichst vermeiden, da verschlechterte Kognition und erhöhte Sturzgefahr
- Für ältere Patienten nicht geeignete Medikamente: PRISCUS-Liste (www.priscus.net)
- In der Regel muss beim älteren Patienten deutlich niedriger dosiert werden (Lithium: in der Regel halbe Dosierung!)
- Multipharmazie bei Multimorbidität: Der Patient und seine Bezugspersonen verlieren die Übersicht, besonders bei Behandlung durch mehrere Ärzte
- Erhöhte Empfindlichkeit für Blutbildschäden
- Paradoxe Reaktion (Unruhe) und Sturzgefahr bei Benzodiazepinen

Generelle Empfehlungen zur Behandlung von psychischen und Verhaltensstörungen bei Demenz

Bei starker Unruhe/Erregung, Delir, psychotischer Symptomatik:

- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr: eine der häufigsten Ursachen für psychomotorische Erregung und Delir bei älteren Patienten ist die Exsikkose, bedingt durch zu geringe Trinkmenge; beispielsweise bei unbehandelter Depression oder unerkannten Schmerzen
- Cave erhöhtes Schlaganfallrisiko

Globale Wirkung von Antidementiva auf Verhaltenssymptome

Statement der Leitlinien-Kommission 2016

- Global werden Verhaltenssymptome durch die Gabe von Galantamin und eventuell von Donezepil bei leichter bis mittelschwerer AD positiv beeinflusst
- Bei mittelschwerer bis schwerer Demenz gibt es keinen Hinweis für einen positiven Effekt von Acetylcholinesterase-Hemmern auf Verhaltenssymptome
- Memantin beeinflusst Verhaltenssymptome bei moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz mit geringer Effektstärke
- Zur Behandlung psychotischer Symptome bei Lewy-Körperchen- und Parkinson-Demenz gibt es für Rivastigmin Hinweise für Wirksamkeit
- Bei Lewy-Körperchen-Demenz Hinweise für Wirkung von Memantin auf Verhaltenssymptome

Generelle Probleme von Antipsychotika bei Demenz

- Sehr wahrscheinlich mit erhöhtem Risiko für Mortalität und zerebrovaskuläre Nebenwirkungen assoziiert: Schriftlich dokumentierte Aufklärung durchführen, ggf. durch den rechtlichen Vertreter bestätigen lassen
- Höchstes Risiko Haloperidol, niedrigstes Quetiapin
- Risiko in den ersten Behandlungswochen am höchsten
- Risiko für beschleunigte kognitive Verschlechterung
- Behandlung mit der geringstmöglichen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum
- Lewy-Körperchen- und Parkinson-Demenz: klassische und viele atypische Neuroleptika kontraindiziert wegen Verstärkung von Parkinsonsymptomen/EPMS und Somnolenzattacken. Einsetzbar: Clozapin; mit geringerer Evidenz Quetiapin

Behandlung von Psychosen bei Demenz

- Psychotische Symptome (Wahn, Halluzinationen) mit Risperidon behandeln (0,5-2 mg) (B; Ia)
- Hinweise für Wirkung von Aripiprazol 10 mg; Datenlage heterogen (0; Ib)
- Keine Evidenz für andere atypische Antipsychotika (außer Clozapin und Quetiapin bei Lewy/Parkinson)

Pharmakologische Delirbehandlung

- Hyperaktiv, hypoaktiv, Mischformen
- Häufige und häufig nicht erkannte Komplikation bei Demenz
- Prävention: Vermeidung delirogener Medikamente, ausreichende Flüssigkeitsaufnahme, Früherkennung komorbider Erkrankungen (z.B. Infektionen, Typ 2 Diabetes)
- Primär Behandlung des Auslösers, sekundär ggf. symptomatische pharmakologische Behandlung
- Behandlung mit Antipsychotika (0; Expertenkonsens)
- Risperidon (0,5-4 mg) und Quetiapin sollten gegenüber Haloperidol (<3mg) bevorzugt eingesetzt werden
- Keine Antipsychotika mit anticholinergen UAW

Affektive Symptome: Depression

Antidementiva

- Übersichtsarbeit zu RCTs leitet aus sekundären Endpunktanalysen des NPI-Einzelitems Depression eine Wirksamkeit von Donezepil auf depressive Symptome bei mittelschwer bis schwer Demenzkranken ab
- Ansonsten keine Hinweise auf antidepressive Effekte von Antidementiva

Antidepressiva

- Hinweise für Wirksamkeit (B; Ib)
- Bei Ersteinstellung und Umstellung keine TZA

Angstsymptomatik

- Behandlung einer Angstsymptomatik bei Demenz mit Antidepressiva und Pregabalin gemäß S3-Leitlinie Demenz vertretbar. Allerdings existieren keine RCTs für die pharmakologische Behandlung von Angst bei Demenz
- Benzodiazepine und Antipsychotika zur Behandlung von Angstsymptomatik bei Demenz nur bei sehr ausgeprägter und quälender Angstsymptomatik im Einzelfall

Agitiertes Verhalten/Aggressivität (I)

- Keine überzeugende Wirkung von ACh-Inhibitoren
- Haloperidol zur Behandlung von Agitation nicht empfohlen (kein Wirknachweis) (A; Ia)
- Hinweise von Wirksamkeit von Haloperidol bei Aggressivität (geringer Effekt). Kann erwogen werden (Cave: EPMS; zerebrovaskuläre Ereignisse, erhöhte Mortalität)
- Bei Agitation/Aggressivität Risperidon bevorzugen (B; Ia)
- Alternativ: Aripiprazol (0; Ia) – Off Label
- Nicht: Olanzapin (anticholinerge UAW, heterogene Datenlage (A; Ia/Ib))

Agitiertes Verhalten/Aggressivität (II)

- Hinweise von Wirksamkeit von Carbamazepin bei Agitation/Aggressivität; bei fehlendem Ansprechen anderer Therapien (cave: Interaktionen) – Off Label (0; Ib)
- Hinweise von Wirksamkeit von Citalopram bei Agitation (0; Ib) – Off Label
- Nicht: Valproat (B; Ib)


Gesteigerte Psychomotorik

- Begrenzter Therapieversuch mit Risperidon (0; II)

Apathie, Schlafstörungen, Disinhibition/Enthemmung, Euphorie, Appetit- und Essstörungen

- Keine Behandlungsempfehlungen aus Studien ableitbar
- Ernährung mittels perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG): Keine RCTs; nach bisheriger Datenlage keine positive Beeinflussung von Überlebenszeit, klin. Symptomen, Infektionen, Decubitus
- Patientenverfügungen beachten

Wechselwirkungen der Antidementiva

Wirkstoff	Ww mit Psychopharmaka (Beispiele)	Ww mit anderen Medikamenten (Beispiele)	Cytochrom-P450	Halbwertszeit
Donepezil	Antidepressiva (Bupropion, Duloxetin, Moclobemid, SSRI); Antipsychotika (Melperon)	Anticholinergika (Biperiden); beta-Blocker (Atenolol); Pilzmittel (Ketoconazol); Antiepileptika (Carbamazepin)	2D6 & 3A4,5,7	70h
Galantamin	Antidepressiva (Bupropion, Duloxetin, Moclobemid, SSRI); Antipsychotika (Melperon)	Anticholinergika (Biperiden); beta-Blocker (Atenolol); Pilzmittel (Ketoconazol); Antibiotika (Erythromycin); Virustatika (Ritonavir); Herzmedikamente (Digoxin, Amiodaron, beta-Blocker, Calciumkanal-Blocker); Arzneimittel, die die QTc-Zeit verlängern	2D6 & 3A4,5,7	6-8h
Rivastigmin		Anticholinergika (Biperiden); beta-Blocker (Atenolol)	primär renal	1-2h*
Memantin	Antipsychotika	Anticholinergika (Biperiden); Parkinsonmittel (Amantadin); Gerinnungshemmer (Warfarin, Phenprocoumon); Potenziell epileptogene Medikamente	primär renal	60-100h

* Wirkdauer im Gehirn bedingt durch prolongierte Hemmung der Azetylcholinesterase ca. 10 h

Prototypische Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen der Antidementiva

Wirkstoff	Nebenwirkungen	Anwendungsbeschränkungen
Donepezil Galantamin Rivastigmin	<p>Sehr häufig & häufig Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust; Kopfschmerz; Müdigkeit; vermehrtes Schwitzen; Tremor; Gewichtsverlust; Agitiertheit; Verwirrtheit; Schwindel; Harnwegsinfektionen; Exantheme; Juckreiz</p> <p>Gelegentlich bis selten und sehr selten Synkopen; Erregungszustände; Krampfanfälle; Halluzinationen Magen-Darm-Blutung; Magengeschwür; Hepatitis; Herzrhythmusstörung; EPS</p>	<p>Herzrhythmusstörung; kardiale Erregungsleitungsstörung; Angina pectoris, Asthma bronchiale, Magengeschwüre & Behandlung mit Medikamenten, die peptische Ulzera verursachen: u.a. Diclofenac, Ibuprofen; Nierenfunktionsstörung: Galantamin & Rivastigmin</p>
Memantine	<p>Häufig Kopfschmerz; Schläfrigkeit; Schwindel; Obstipation; Müdigkeit</p> <p>Gelegentlich Verwirrtheit; Halluzinationen; Erbrechen;</p> <p>Sehr selten Krampfanfälle</p>	<p>Schwere Nierenfunktionsstörungen; Epilepsie; erhöhte zerebrale Anfälligkeit Harnwegsinfekt;</p>

Fallbeispiel (I)

- 75-jähriger Patient, Überweisung in die Gerontopsychiatrie aus der Chirurgie. Dort „nicht mehr führbar“ wegen „Halluzinationen, Gereiztheit, psychomotorischer Unruhe“, der Patient sei „psychotisch/paranoid weil er komische Dinge sieht“
- Initiale Aufnahme in die Chirurgie wegen operativer Versorgung von Oberarmfraktur nach Sturz. OP und die ersten 3 Tage post-OP komplikationslos. Gut eingestellter Insulin-pflichtiger Typ-2-DM, Ein- und Durchschlafstörungen seit Jahren; ausser Insulinmedikation wird von den chirurgischen Kollegen keine weitere Vormedikation angegeben. Die übrige somatische Vorgeschichte ist unauffällig.

Fallbeispiel (II)

- Bei psychiatrischer Aufnahme gibt der Patient an: „Sehe draußen vor dem Fenster Soldaten in glänzenden Ritterrüstungen, bewegen sich aber nicht, sind eigentlich viel zu klein. So etwas gibt es doch nicht, oder? Ich glaube, ich spinne, deshalb haben die mich in die Psychiatrie geschickt!“
- Im weiteren psychopathologischen Befund Hinweis auf ausgeprägte Ein- und Durchschlafstörungen und psychomotorische Unruhe, aber kein Hinweis auf inhaltliche oder formale Denkstörungen, keine Bewusstseinsstörungen, orientierend kein Hinweis auf kognitive Störungen, keine offensichtlichen affektiven Störungen. Auffällig ist die vergleichsweise isoliert im Vordergrund stehende Sinnestäuschung. Was liegt vor?
- Pseudohalluzinationen im Rahmen iatrogenen Entzugs von Benzodiazepinen, die bei Insomnie über Jahrzehnte zu einer „low-dose“ Benzodiazepinabhängigkeit geführt hatten. Nach Gabe von 2 mg Diazepam prompte Remission der Symptomatik.

Nr.	4
Frage	Zur Behandlung einer Alzheimer-Demenz zugelassene Medikamente der 1. Wahl wirken vorwiegend über folgenden Mechanismus:
(A)	Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin
(B)	Hemmung des enzymatischen Abbaus von Acetylcholin
(C)	Blockade der Wiederaufnahme von Serotonin
(D)	Antagonist am Histaminrezeptor
(E)	Antioxidative Effekte

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!