



3 Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

K. Fassbender¹ · L. Frölich²

¹ Neurologische Klinik, Universität des Saarlandes, Homburg

² Abteilung Gerontopsychiatrie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim

Leitlinien zur „Pharmakotherapie neurodegenerativer Demenzen“

Ein Update

Zusammenfassung

In diesem Artikel werden die evidenzbasierten pharmakotherapeutischen Optionen für die häufigsten neurodegenerativen Demenzen dargestellt. Ziel ist es, aus der relevanten Studienlage abgeleitete Empfehlungen für die fachärztliche neurologische, psychiatrische und geriatrische Praxis der Versorgung von Demenzpatienten zu geben. Der Text bezieht sich auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2009 (Federführung: K. Fassbender), die S3-Leitlinie der DGN/Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN, Federführung: G. Deuschl, W. Maier) und die neueste Überarbeitung der European Federation of Neurological Societies/European Neurological Society (EFNS-ENS) -Leitlinie (Sorbi et al., Eur J Neurol 19:1159–1179, 2012). Hier adressierte neurodegenerative Demenzen sind die Alzheimer-Krankheit, die frontotemporalen Demenzen und die Demenz vom Lewy-Körper-Typ. Spezifische Aussagen zur Behandlung der Demenz bei M. Parkinson und den vaskulären Demenzen finden sich in gesonderten Leitlinien. Ein analoger Artikel zu psychosozialen Interventionen wurde kürzlich in *Der Nervenarzt* publiziert (Kurz, Nervenarzt 84:93–103, 2013).

Schlüsselwörter

Pharmakotherapie · Demenz · Alzheimer-Krankheit · Frontotemporale Demenz · Demenz vom Lewy-Körper-Typ

Die Prävalenz neurodegenerativer Demenzen nimmt exponentiell altersabhängig zu

Etwa zwei Drittel der Demenzen entfallen auf die Alzheimer-Krankheit

Die verfügbaren antidementiven Pharmaka wirken symptomatisch und sind von moderater Effektivität

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrages sind Sie in der Lage,

- den wissenschaftlichen Hintergrund und die Evidenz der Therapien für neurodegenerative Demenzen zu verstehen,
- die Effektivität der verschiedenen Antidementiva hinsichtlich kognitiver und nichtkognitiver Symptome zu beurteilen,
- das Nebenwirkungsspektrum der relevanten Pharmaka zu kennen,
- die Pharmakotherapie der kognitiven und nichtkognitiven Symptome in die Praxis umzusetzen.

Hintergrund

Neurodegenerative Demenzen sind die häufigsten altersabhängigen neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen: Ihre Prävalenz nimmt exponentiell altersabhängig zu, von ca. 2% unter den 65- bis 69-Jährigen, auf 10–17% unter den 80- bis 84-Jährigen und auf über 30% unter den 90-Jährigen [1, 2, 3, 4, 5]. Etwa zwei Drittel der Demenzen entfallen auf die Alzheimer-Krankheit (AD), gefolgt von vaskulären Demenzen, die 15–20% der Fälle ausmachen, und einer Restgruppe zahlreicher sonstiger Ursachen mit jeweils geringerem Einzelvorkommen [6]. Blieben die altersspezifischen Prävalenzzahlen und die bisherige Bevölkerungsentwicklung in den nächsten Jahren unverändert, würde die Krankenzahl noch vor 2050 die Marke von 2 Mio. überschreiten [7]. Neben dem damit verbundenen erheblichen individuellen Leid stellen sie auch eine zunehmend in der Öffentlichkeit wahrgenommene **gesundheitsökonomische Problematik** dar. Die direkten Gesamtkosten werden in Deutschland auf mindestens 6,5 Mrd. EUR pro Jahr geschätzt (Statistisches Bundesamt 2002), wobei die Kosten für Pflege anteilmäßig eine überragende Rolle spielen [7].

Zurzeit gibt es noch keine kausalen Therapien. Die verfügbaren antidementiven Pharmaka wirken symptomatisch und sind von moderater Effektivität, dennoch stellen sie einen wichtigen Baustein in der Demenzbehandlung dar. Zukünftige kausale Strategien zur Behandlung der AD richten sich wahrscheinlich hauptsächlich gegen die Synthese und Aggregation von Amyloidpeptid oder Tau-Protein und deren ungünstigen zellulären Folgen. Da bei den neurodegenerativen Demenzen von einer **präklinischen Vorlaufzeit** der pathophysiologischen Ereignisse von Jahrzehnten ausgegangen werden muss, werden in Zukunft vor allem Interventionen zum Zeitpunkt der Manifestation erster Symptome (Sekundärprävention) oder noch früher (Primärprävention) von Bedeutung sein.

Guidelines on “pharmacotherapy of neurodegenerative dementia” · An update

Summary

This article presents the evidence-based pharmacotherapeutic options for the most common forms of neurodegenerative dementia. The aim is to present the recommendations derived from the relevant studies on the neurological, psychiatric and geriatric practice of treatment for dementia patients. The text is derived from the 2009 guidelines of the German Society of Neurology (DGN, lead management: K. Fassbinder), the S3 guidelines of the DGN/German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics (DGPPN, lead management: G. Deuschl and W. Maier) and the latest amendments of the European Federation of Neurological Societies/European Society of Neurology (EFNS-ENS, Sorbi et al. Eur J Neurol 19:1159–1179, 2012) guidelines. The forms of neurodegenerative dementia addressed are Alzheimer’s disease, frontotemporal dementia and Lewy body dementia. Specific statements on the treatment of dementia in Parkinson’s disease and vascular dementia can be found in separate guidelines. An analogous article on psychosocial interventions was recently published in *Der Nervenarzt* (Kurz, Nervenarzt 84:93–103, 2013).

Keywords

Pharmacotherapy · Dementia · Alzheimer’s disease · Frontotemporal dementia · Lewy body dementia

Neurodegenerative Demenzen werden in drei klinische Schweregrade eingeteilt: leicht, mittel, schwer. Die einzelnen Stadien sind aber nur unscharf voneinander abgrenzbar, was daran liegt, dass in die Beurteilung kognitive Defizite, Verhaltensstörungen und Defizite in den Alltagsaktivitäten (ADL) eingehen. Durch Anwendung psychometrischer Screening-Verfahren lässt sich dieses Problem nur scheinbar lösen. Trotzdem wird in der Praxis zur Schweregradeinteilung oft der Mini-Mental-Status-Test (MMST) eingesetzt, der z.B. nicht-kognitive Störungen oder ADL Defizite gar nicht erfasst und für andere Demenzformen außer der Alzheimer-Demenz gut geeignet ist:

- MMST 20 bis 26 Punkte: leichte Demenz, hierbei besteht meist Hilfsbedürftigkeit für komplexe ADL, aber die basalen ADL Funktionen sind unbeeinträchtigt
- MMST 10 bis 19 Punkte: moderate/mittelschwere Demenz, hierbei können komplexe ADL nicht mehr selbständig ausgeübt werden und für basale ADL Funktionen besteht oft Hilfsbedürftigkeit
- MMST weniger als 10 Punkte: schwere Alzheimer-Demenz, hierbei können auch basale ADL nicht mehr selbständig ausgeübt werden.

Andere kognitive Tests, z.B. Demtect, WMS-r delayed recall, ADAScog, sind zur Schweregradeinteilung noch weniger geeignet, und ADL-Skalen sind in der Praxis zu wenig bekannt, berücksichtigen auch nicht die die Verhaltensstörungen und für eine Stufeneinteilung existieren keine anerkannten cut-off Werte.

Was gibt es Neues?

Therapie der AD (prodromales Stadium bis schwere Demenz)

Die Rivastigmin-Hochdosis-Pflaster-Therapie ermöglicht häufig eine Behandlung mit Vorteilen hinsichtlich der Konstanz der Wirkspiegel und der Compliance des Patienten.

Neue Studien zu *Ginkgo biloba* bei Alzheimer-Krankheit mit neuropsychiatrischen Symptomen geben Hinweise auf mögliche positive Effekte bei AD.

Es gibt weiterhin keine Studien zu einer verzögernden Wirkung auf die Konversion von einem „mild cognitive impairment“ (MCI) zur Demenz mit Acetylcholinesterase-Hemmern.

Acetylcholinesterase-Hemmer sind auch bei schwerer Demenz wirksam, aber gegenwärtig in Europa nicht zugelassen.

Therapie der anderen neurodegenerativen Demenzen (FTD, DLBD)

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit der Acetylcholinesterase Hemmer bei den verschiedenen Formen der frontotemporalen Demenz (FTD). Auch eine neue kontrollierte Studie mit Memantin war negativ.

Bei Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLBD) ist eine Wirksamkeit von **Donepezil** nachgewiesen, die Wirksamkeit von Donepezil, Rivastigmin und Memantin bei gemischten Populationen von DLBD und Parkinson-Demenz konnte ebenfalls belegt werden.

Sekundärprophylaxe von neurodegenerativen Demenzen

Es gibt Hinweise darauf, dass die Supplementierung mit Folsäure eine prophylaktische Bedeutung gegen kognitiven Abbau haben könnte.

Darüber hinaus ist Vitaminsubstitution ohne Nachweis von Vitaminmangelzuständen nicht effektiv zur Prophylaxe und Therapie der Demenzen. Im Gegensatz zur Vitamingabe kann generell eine vitaminreiche **ausgewogene Nahrung** als Prophylaxe empfohlen werden.

Symptomatische Therapie von Verhaltensstörungen bei neurodegenerativen Demenzen

Eine Neuroleptikatherapie sollte zurückhaltend und nur bei klarer Indikation durchgeführt werden und, wenn unumgänglich, so kurz und niedrig dosiert wie möglich sein.

Eine Rivastigmin-Hochdosis-Pflaster-Therapie hat Vorteile hinsichtlich der Wirkspiegelkonstanz und der Patient compliance

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit der Acetylcholinesterase-Hemmer bei den verschiedenen Formen der FTD

Eine Neuroleptikatherapie sollte zurückhaltend durchgeführt werden

Hemmstoffe der Cholinesterase sollen an den Synapsen und im Interzellulärraum das lokale cholinerge Defizit verringern

Die Nebenwirkungen sind u. a. abhängig von der Geschwindigkeit der Aufdosierung

Hinsichtlich Veränderungen in kognitiven Skalen zeigt keine Substanz eine eindeutig überlegene Wirkung

Vor dem Beginn der Behandlung demenzassoziierter Verhaltensstörungen mit Neuroleptika sollen mit Patienten und Angehörigen die potenziellen **vaskulären Nebenwirkungen** besprochen werden.

Demenz bei Alzheimer-Krankheit

Acetylcholinesterase-Hemmstoffe

Seit Jahrzehnten ist das cholinerge Defizit bei der AD bekannt. Hemmstoffe der Cholinesterase sollen an den Synapsen und im Interzellulärraum das lokale cholinerge Defizit verringern. Die drei Cholinesterase-Hemmstoffe Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD zugelassen [8] und in ihrem patientenbezogenen Nutzen anerkannt [9]. Obwohl die Effekte insgesamt moderat sind, liegt für jede der heute zur Verfügung stehenden Substanzen eine ausreichende Evidenz vor [10, 11, 12]. Die Wirksamkeit bezieht sich auf kognitive Leistungen, Verhaltensauffälligkeiten, das klinische Globalurteil sowie die Belastung pflegender Angehöriger. Es wird diskutiert, dass eine sonst in diesen Stadien der AD häufig erforderliche adjuvante Medikation mit Neuroleptika, Antidepressiva und Anxiolytika eingespart werden könnte [8].

Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen sind u. a. abhängig von der Geschwindigkeit der Aufdosierung sowie pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanzen. Sie können bei sehr langsamem Aufdosieren in aller Regel für sämtliche Substanzen gut kontrolliert werden. Die häufigsten Nebenwirkungen für alle Substanzen sind **Übelkeit**, Erbrechen und Durchfall, teils auch Benommenheit, Kopfschmerz, **Gewichtsverlust** und Muskelkrämpfe. Die Nebenwirkungen sind in der Regel transient und sollten nicht vorschnell zu einem Absetzen der Medikamente führen.

Merke: Acetylcholinesterase-Hemmer sind wirksam in Hinsicht auf die Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, auf die Besserung kognitiver Funktionen und auf den ärztlichen Gesamteindruck bei der leichten bis mittelschweren AD und eine Behandlung wird empfohlen (Empfehlungsgrad B, S3-Leitlinie Deutsche Gesellschaft für Neurologie/Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neuroheilkunde [DGN/DGPPN] 2009). Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden (Empfehlungsgrad A, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Auch für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung wurde in klinischen Studien positive Wirkungen einer cholinergen Substitution nachgewiesen [13, 14], allerdings besteht hierfür in Europa wegen kontrovers eingeschätzter klinischer Relevanz keine Zulassung.

Merke: Es gibt Hinweise für eine Wirksamkeit von Donepezil- und Rivastigmin-Pflaster bei AD im schweren Krankheitsstadium auf Kognition, Alltagsfunktionen und klinischen Gesamteindruck und für Galantamin auf die Kognition. Die Weiterbehandlung vorbehandelter Patienten, die in das schwere Stadium eintreten, oder die probatorische erstmalige Behandlung von Patienten im schweren Stadium kann empfohlen werden (Empfehlungsgrad B, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Vergleich der Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Kontrollierte Head-to-head-Studien an großen Patientenzahlen liegen nicht vor. Hinsichtlich Veränderungen in kognitiven Skalen, insbesondere die Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAScog), zeigt keine der Substanzen gegenüber einer anderen eine eindeutig überlegene Wirkung [15]. Die Auswahl richtet sich demnach vor allem nach den möglichen Nebenwirkungen und den pharmakodynamischen/pharmakokinetischen Eigenschaften der Medikamente. Im Einzelfall kann die Möglichkeit zur Einmalgabe (Donepezil, Galantamin), die Zubereitung als Lösung (Galantamin, Rivastigmin), Pflaster (Rivastigmin) von Bedeutung sein.

Merke: Die Auswahl eines Acetylcholinesterase-Hemmers sollte sich primär am Neben- und Wechselwirkungsprofil orientieren, da keine ausreichenden Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verfügbaren Substanzen vorliegen (Empfehlungsgrad B, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Antiglutamaterge Therapie

Die Mehrzahl der exzitatorischen Neurone der Hirnrinde ist glutamaterg. Glutamat und Glycin führen mittels des N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptors zur Öffnung von Kalziumkanälen. Bei Erkrankung von Nervenzellen kann es zu einem erhöhten Kalziumeinstrom und Schädigung von Nervenzellen kommen (**Exzitotoxizität**). Memantin bindet an den NMDA-Kanal nicht in Ruhe, sondern erst nach Aktivierung und ermöglicht so, dass kleine, physiologische Mengen Glutamat zwar noch die normale Aktion induzieren können, aber hohe Konzentrationen nicht mehr zu einer als ungünstig aufgefassten Überaktivierung führen. Memantin ist lang wirksam, wird renal ausgeschieden und beeinflusst nicht das Zytochrom-P450-System. Memantin ist für die AD im mittleren und schweren Stadium (Mini-Mental-Status-Test [MMST]: 0–20 Punkte) zugelassen. Grundlage waren zwei Studien, in denen sich signifikante Effekte auf der Severe-Impairment-Battery-Skala des **geistigen Leistungsvermögens**, der Alzheimer's-Disease-Cooperative-Study(ADCS)-Skala der **Alltagsbewältigung** sowie der Clinician-Interview-Based-Impression-of-Change(CIBIC)-plus-Skala des **ärztlichen Gesamteindrucks** fanden [16, 17]. Memantin scheint zudem eine geringe positive Wirkung auf Störungen des Erlebens und Verhaltens auszuüben [18]. Die Wirksamkeit im mittleren bis schweren Stadium wurde in späteren Studien bestätigt. In einer amerikanischen Studie zeigte Memantin im leichten bis mittleren Stadium der AD positive Ergebnisse [19], während sich diese jedoch nicht in einer weiteren, europäischen Studie reproduzieren ließen, weshalb eine Zulassung für das leichte Stadium nicht erteilt wurde. Auch für eine Anwendung bei Patienten mit einem vermutlichen Vorstadium der AD, der „mild cognitive impairment“ (MCI) vom amnestischen Typ, existiert zurzeit keine Grundlage. Die Wirksamkeit von Memantin bei DLBD [20] ist noch unklar, es gibt erste Hinweise für eine eher ungünstige Wirkung bei dieser Erkrankung.

Direkte Vergleichsstudien von Memantin und Acetylcholinesterase-Hemmer liegen nicht vor. Zur Langzeitwirkung und eventuellen Progressionsverzögerung liegen ebenfalls keine Daten vor. Auch zur Wirkung von Memantin bei anderen degenerativen Demenzen gibt es keine Evidenz.

Nebenwirkungen. Memantin ist insgesamt gut verträglich. Eher seltene Nebenwirkungen sind Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen und Obstipation. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden. Regelmäßige Laborkontrollen sind nicht notwendig.

Merke: Memantin ist wirksam auf die Kognition, Alltagsfunktion und den klinischen Gesamteindruck bei Patienten mit moderater bis schwerer AD und eine Behandlung wird empfohlen (Empfehlungsgrad B, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009). Bei leichtgradiger AD ist eine Wirksamkeit von Memantin auf die Alltagsfunktion nicht belegt. Es findet sich ein nur geringer Effekt auf die Kognition. Eine Behandlung von Patienten mit leichter AD mit Memantin wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Therapieevaluation, Umsetzen, Absetzen und Kombinationsbehandlung

Prädiktive Kriterien für das Ansprechen des einzelnen Patienten auf die unterschiedlichen Antidementiva sind bislang nicht bekannt. Es gibt allerdings Hinweise dafür, dass bei anamnestischen Angaben, die auf ein Therapieversagen hinweisen, ein Wechsel des Präparats erfolgreich sein kann [21, 22].

Evidenz zu der Frage, wann Acetylcholinesterase-Hemmstoffe abgesetzt werden sollen, gibt es ebenfalls nicht. Therapieunterbrechungen sollten nach Möglichkeit vermieden werden. Eine Therapieevaluation der Antidementiva ist im Einzelfall mit den kognitiven oder nichtkognitiven Skalen nur begrenzt oder nicht möglich. Gründe hierfür sind u. a. die geringe Reliabilität der gängigen Testverfahren oder die ungenügende Vorhersagbarkeit der individuellen Verläufe. Zudem ist die Zunahme der Demenzsymptomatik Bestandteil der Erkrankung auch unter Therapie, sodass Besserung oder Stabilität der Zielparameter nur vorübergehend erwartet werden können. Studien zur Wertigkeit des Überschreitens bestimmter Korridore von Testergebnissen als Anhaltspunkt für Therapieentscheidungen fehlen. Pragmatischerweise ist – nach Abstimmung mit Betroffenen und Angehörigen – ein Absetzversuch empfehlenswert, wenn aus klinischer Warte deutliche Zweifel an einem günstigen Verhältnis aus Nutzen zu Nebenwirkungen auftreten ; z. B. erhebliche Nebenwirkungen, sehr rasche Verschlechterung von Kognition, ADL („activities of daily living“), Gesamteindruck in

Memantin bindet an den NMDA-Kanal nicht in Ruhe, sondern erst nach Aktivierung

Memantin ist für die AD im mittleren und schweren Stadium zugelassen

Memantin ist insgesamt gut verträglich

Eine Therapieevaluation der Antidementiva mit kognitiven oder nichtkognitiven Skalen ist nur begrenzt möglich

Ein Absetzversuch ist empfehlenswert, wenn deutliche Zweifel an einem günstigen Verhältnis aus Nutzen zu Nebenwirkungen auftreten

Eine Add-on-Behandlung mit Memantin bei AD im leichten bis oberen mittelschweren Bereich wird nicht empfohlen

Eine Empfehlung für die Einnahme von Vitamin E kann nicht gegeben werden

Die Datenlage zur Wirksamkeit von Piracetam, Nicergolin, Hydergin oder Nimodipin ist unzureichend

Souvenaid zeigt positive Effekte auf die Gedächtnisleistung im WMS-r delayed recall

Verlaufsuntersuchungen oder unerwünschte Vigilanzsteigerung (z. B. mit Antriebssteigerung mit erheblicher Unruhe).

Merke: Acetylcholinesterase-Hemmer können bei guter Verträglichkeit im leichten bis mittleren Stadium fortlaufend gegeben werden (Empfehlungsgrad B, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009):

Ein Absetzversuch kann vorgenommen werden, wenn Zweifel an einem günstigen Verhältnis aus Nutzen zu Nebenwirkungen auftreten (Empfehlungsgrad B, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Wenn Zweifel an einem günstigen Verhältnis von Nutzen zu Nebenwirkungen eines Acetylcholinesterase-Hemmers auftreten, kann das Umsetzen auf einen anderen Acetylcholinesterase-Hemmer erwogen werden (Empfehlungsgrad B, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Eine Zulassung für die Kombination von Acetylcholinesterase-Hemmern mit Memantin liegt in Deutschland zurzeit nicht vor, ist aber auch nicht erforderlich. In einer Studie fand sich eine Add-on-Wirksamkeit von Memantin bei Donepezil-vorbehandelten Patienten [23]. Die Verträglichkeit war gut; in einzelnen Fällen trat Verwirrtheit auf. Andere Studien zur Add-on-Therapie zeigten keine signifikanten Effekte im leichten bis mittleren Demenzstadium [24].

Merke: Eine Add-on-Behandlung mit Memantin bei Patienten, die Donepezil erhalten, ist der Monotherapie mit Donepezil bei schwerer AD (MMST: 5–9 Punkte) überlegen. Eine Add-on-Behandlung kann erwogen werden (Empfehlungsgrad C, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009). Für eine Add-on-Behandlung mit Memantin bei Patienten mit einer AD im leichten bis oberen mittelschweren Bereich (MMST: 15–22 Punkte), die bereits einen Acetylcholinesterase-Hemmer erhalten, wurde keine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer gezeigt. Sie wird daher nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Antioxidanzien und Substanzen mit unklarem oder breitem Wirkmechanismus

Antioxidanzien

Trotz einer positiven randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 2000 U Vitamin E pro Tag [25] ist die Gabe von Vitamin E keine etablierte Behandlung der AD. Die Studie ist umstritten, da die Untersuchungsgruppen sich zu Beginn der Studie hinsichtlich ihres Schweregrades unterschieden und bei Vitamin-E-behandelten Patienten vermehrt Stürze auftraten. In Metaanalysen haben sich zudem die zunächst berichteten positiven Effekte nicht bestätigt [26]. Da in diesen Metaanalysen bei Patienten, die chronisch wegen unterschiedlichen Erkrankungen mit über 400 IU Vitamin E pro Tag behandelt wurden, die Mortalität erhöht war [27], kann eine Empfehlung für die Einnahme von Vitamin E nicht gegeben werden. Auch in der neuesten großen klinischen Studie mit Memantin und Vitamin E an Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD und Acetylcholinesterase-Behandlung ergab sich keine Wirksamkeit von Memantin in der Kombinationsbehandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren. Jedoch schien eine langfristige augmentative Behandlung von Vitamin E zu Acetylcholinesterase-Inhibitoren die ADL-Verschlechterung von Demenzpatienten um etwa 20% jährlich zu verzögern. Therapiestudien mit anderen Antioxidanzien (z. B. Idebenone, Liponsäure, Selegilin) waren bislang negativ.

Kommentar: Die Datenlage zu Vitamin E ist auch nach neuesten Daten heterogen, sodass derzeit keine Empfehlung abgegeben werden kann, bis weitere Forschungsergebnisse vorliegen.

Substanzen mit unklarem oder breitem Wirkmechanismus

Zur Wirksamkeit von Piracetam, Nicergolin, Hydergin oder Nimodipin liegen für Kollektive dementer Patienten ohne differenzialdiagnostische Zuordnung zwar positive Ergebnisse vor, eine Übertragung auf spezifische Erkrankungen wie die AD ist jedoch nicht möglich. Evidenz und/oder Studienqualität zum Wirknachweis dieser Substanzen sind unzureichend, weshalb sie – bis zum Vorliegen kontrollierter Studien mit modernem Design – angesichts der vorliegenden Evidenz für andere Medikamente nicht empfohlen werden.

Merke: Die Evidenz für eine Wirksamkeit von Piracetam, Nicergolin, Hydergin, Phosphatidylcholin (Lecithin), Nimodipin, Cerebrolysin und Selegilin bei AD ist unzureichend. Eine Behandlung wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Souvenaid

Souvenaid ist eine medizinische Ergänzungsnahrung (CDP [„cytidine diphosphate“]-Cholin, Uridin, ω -3-Fettsäure, B-Vitamine), die den Aufbau von Zellmembranen unterstützen soll. Eine voran-

gegangene klinische Studie über 12 Wochen an Patienten mit leichter AD (Mini-Mental-State-Examination [MMSE]: 24) hatte positive Effekte auf die Gedächtnisleistung (Wechsler Memory Scale-Revised [WMS-r] delayed recall), aber nicht auf den ADAScog gezeigt. In einer größeren Studie (n=259) an einer vergleichbaren Patientenpopulation (leichte AD, MMSE: 25) zeigten sich im primären Outcome (Neuropsychological Test Battery [NTB] Memory Domain Score) eine Überlegenheit gegenüber Placebo und im sekundären Outcome Hinweise für **biologische Effekte** (Elektroenzephalographie[EEG]-Peak-Frequenz, Gesamtkonnektivität). Eine weitere multizentrische Langzeitstudie, die die Verzögerung der Entwicklung einer Demenzsymptomatik bei MCI-Patienten untersucht (EU-geförderte LipiDiDiet-Studie), ist derzeit im Gange.

Kommentar: Souvenaid stellt eine potenziell interessante Option zur Unterstützung der medikamentösen Therapie der AD dar. Da es sich um eine medizinische Ergänzungsnahrung handelt, ist das Produkt nicht rezeptierbar und nicht erstattungsfähig.

Ginkgo-biloba-Präparation EgB761

Ginkgo biloba wird häufig zur Behandlung von kognitiver Störung und Demenz eingesetzt. Das Extrakt EgB761 ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung „hirnorganisch bedingter geistiger Leistungseinbußen bei demenziellen Syndromen“. Das Cochrane-Institut kommt aufgrund einer Metaanalyse von 2009 [28] an über 36 placebokontrollierten randomisierten Studien aller Dosierungen und Untersuchungszeiträume zu dem Schluss, dass die Ergebnislage zur Wirksamkeit noch Unklarheiten aufweist.

Kommentar: Die Datenlage zu Ginkgo-biloba-Präparaten ist heterogen, allerdings sind seit der S3-Leitlinie der DGN/DGPPN 3 neue Studien zu EgB761 bei leichter bis mittelschwerer AD mit vaskulärer Komponente erschienen, die auf eine Wirksamkeit von Ginkgo biloba auf Kognition und Gesamteindruck hinweisen. Weitere Studien sind erforderlich.

Experimentelle „kausale“ Therapieansätze

Aus den Erkenntnissen der molekularen Neurobiologie haben sich neue Therapieansätze ergeben. Die therapeutischen Strategien konzentrieren sich dabei in erster Linie auf den Amyloid- und Tau-Protein-Stoffwechsel, aber auch auf Stoffwechsellaskaden, die zur Apoptose oder Neurodegeneration führen. Therapeutische Angriffspunkte sind hier die Hemmung der Amyloid-Bildung, die Hemmung der A β -induzierten Neurotoxizität oder Hemmung der Tau-Protein-Ablagerung. Am erfolgversprechendsten wird immer noch die aktive Immunisierung gegen A β als Antigen oder die Gabe von spezifischen monoklonalen Antikörpern (**passive Immunisierung**) angesehen. Diese Therapieansätze haben sich in transgenen Mausmodellen bewährt, haben sich jedoch bislang noch nicht auf den Menschen übertragen lassen.

Kommentar: Die Studien mit Bapineuzumab zeigten keine klinische Wirksamkeit, auch Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Wirkungen. Rückblickend zeigten sich auch schon in den biomarkerbezogenen Studien der Phase II keine Wirkungen in Bezug auf den vermuteten Wirkmechanismus (Amyloid-Level im Liquor). Die Studien mit Solanezumab ergaben in der Primärauswertung ebenfalls keine klinische Wirksamkeit, allerdings zeigten sich in Subgruppenanalysen der leichten AD-Fälle Hinweise auf plausible klinische Wirkungen. Die Entwicklung von Solanezumab wird derzeit weiter betrieben.

Als Konsequenz aus den negativen Ergebnissen der derzeit abgeschlossenen Therapiestudien v. a. mit Antikörpern wird versucht, anhand der neuen diagnostischen Konzepte geeignete Patienten zielgerichteter zu definieren, z. B. mit Biomarkern im Sinne einer „präklinischen“ (asymptomatischen) AD mit nachgewiesener Amyloid-Pathologie (über Liquor- oder Amyloid-Imaging). Für klinische Studien an diesen Populationen erhofft man sich eine Maximierung der Effekte von Anti-Amyloid-Therapiestrategien auf die Krankheitsprogression. Darüber hinaus haben prospektive Therapiestudien mit antientzündlichen Substanzen (Prednison, Ibuprofen, Diclofenac, Indomethacin, Hydroxychloroquin und Rofecoxib) und Substitution mit Östrogenen – im Gegensatz zu vielversprechenden epidemiologischen Studien – bislang noch keine positiven Effekte gezeigt. Sie können demnach weder zur Prävention noch zur Behandlung der neurodegenerativer Demenzen empfohlen werden.

Merke: Es gibt keine überzeugende Evidenz für eine Wirksamkeit von nichtsteroidalen Antiphlogistika (Rofecoxib, Naproxen, Diclofenac, Indomethacin) auf die Symptomatik der AD. Eine Behandlung der AD mit diesen Substanzen wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Das Extrakt EgB761 ist zugelassen für „hirnorganisch bedingte geistige Leistungseinbußen bei demenziellen Syndromen“

Die Datenlage zu Ginkgo-biloba-Präparaten ist heterogen

Therapeutische Angriffspunkte sind die Hemmung der Amyloid-Bildung oder der Tau-Protein-Ablagerung

Die Studien mit Bapineuzumab zeigen keine klinische Wirksamkeit

Therapiestudien mit antientzündlichen Substanzen zeigen bislang keine positiven Effekte

Störungen des Erlebens und Verhaltens werden symptomorientiert mit nichtmedikamentösen Maßnahmen und Neuroleptika behandelt

Methylphenidat zeigt einen marginal positiven Effekt auf risikoreiche Verhaltensweisen

Bei Inkontinenz ist ein Kontinenztraining angezeigt

Acetylcholinesterase-Hemmer können einen positiven Einfluss auf Störungen des Erlebens und Verhaltens ausüben

Die Mehrzahl der Patienten toleriert den Einsatz von Acetylcholinesterase-Hemmern

Frontotemporale Demenz mit Sonderformen (semantische Demenzen, primär progressive Aphasie)

Es gibt keine in klinischen Studien belegte oder zugelassene medikamentöse Therapie zur Beeinflussung der Demenzsymptomatik und deren Verlauf. Störungen des Erlebens und Verhaltens werden symptomorientiert mit nichtmedikamentösen Maßnahmen und mit Neuroleptika behandelt [29, 30]. Für motorische Unruhe und zwanghafte Verhaltensweisen wurden, zunächst auf der Grundlage von Fallberichten, **Serotoninwiederaufnahmehemmer** (SSRI) empfohlen. Inzwischen liegen kleinere placebokontrollierte Studien zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei FTD vor. Das atypische Antidepressivum Trazodon zeigte in einer nichtkontrollierten Studie bei FTD-Patienten eine Reduktion von Reizbarkeit, Agitiertheit, depressiver Symptomatik und vermehrtem Appetit [31]. Als längerfristig einsetzbare „**mood stabilizer**“ sind im Einzelfall auch Valproat, Carbamazepin oder Lamotrigin zu erwägen.

Merke: Es existiert keine überzeugende Evidenz zur Behandlung von kognitiven Symptomen oder Verhaltenssymptomen bei Patienten mit frontotemporaler Demenz. Es kann keine Behandlungsempfehlung gegeben werden (Empfehlungsgrad B, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Paroxetin und andere SSRI erbrachten hingegen uneinheitliche, zum Teil negative Resultate. Der α_2 -Adrenorezeptor-Antagonist Idazoxan erbrachte keine positiven Effekte. Methylphenidat hatte einen marginal positiven Effekt nur auf risikoreiche Verhaltensweisen [32]. Für die Behandlung von Apathie und Antriebsstörung bei FTD existieren keine Ansätze. Für Acetylcholinesterase-Hemmer gibt es weder eine ausreichende pathophysiologische Begründung noch Wirksamkeitsbelege. Eine kleine Studie mit Donepezil fand bei 4 von 12 Patienten sogar eine reversible Verschlechterung [33]. Für **Memantin** zeigte eine neue randomisierte kontrollierte Studie an 86 FTD-Patienten keine Wirksamkeit auf Verhaltensstörungen oder den klinischen Gesamteindruck [34]. Allerdings besteht in bis zu 10% der Fälle die Gefahr des Vorliegens einer fehldiagnostizierten AD, sodass in einzelnen Zweifelsfällen ein Behandlungsversuch mit einem Antidementivum gerechtfertigt sein kann.

Durch Mitbeteiligung des Striatums kann bei FTD ein begleitendes **hypokinetisch-rigides Syndrom** auftreten. In dieser Situation dürfen keine klassischen oder hochpotenten Neuroleptika gegeben werden, auch atypische Neuroleptika sollten nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei Inkontinenz ist ein Kontinenztraining angezeigt, zusätzlich kommt ein Versuch mit Trosipiumchlorid oder (außer bei AD und DLBD) mit einem peripher anticholinerg wirksamen Medikament infrage. Die Beratung der Patienten und Angehörigen muss auf die Besonderheiten der FTD und des jeweils vorliegenden Subtyps der Erkrankung ausgerichtet werden. Die **Deutsche Alzheimer Gesellschaft** bietet auch Informationen für Angehörige von Patienten mit FTD.

Demenz vom Lewy-Körper-Typ

Die **cholinergen Defizite** sind bei der DLBD ausgeprägt, und es gibt positive, kontrollierte Studien zu Acetylcholinesterase-Hemmstoffen [35, 36]. Der Einsatz eines Acetylcholinesterase-Hemmers kann auch einen positiven Einfluss auf Störungen des Erlebens (z. B. optische Halluzinationen) und Verhaltens ausüben. McKeith et al. [36] prüften die Effektivität von **Rivastigmin** bei der leichten bis mittelschweren DLBD in einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie und konnten einen moderaten, aber signifikanten Effekt zeigen. Für die Wirkung anderer Cholinesterase-Hemmer (Donepezil, Galantamin) liegen Studien mit kleinerer Fallzahl vor, die ähnliche Effekte aufzeigten. Allerdings tritt u. U. eine Zunahme der extrapyramidal-motorischen Symptomatik, speziell des Ruhetremors, auf [37]. Donepezil zeigte in einer kontrollierten Studie bei DLBD eine relevante Wirksamkeit auf den klinischen Gesamteindruck und Verhaltensstörungen [38]. Memantin zeigte bei gemischten Populationen von DLBD und Parkinson-Demenz eine geringe, aber signifikante Wirksamkeit auf den klinischen Gesamteindruck und Verhaltensstörungen [39]. Die Mehrzahl der Patienten toleriert den Einsatz von Acetylcholinesterase-Hemmern ohne nennenswerte Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik. Trotz ihrer Wirksamkeit bei der leichten bis mittelschweren DLBD hinsichtlich kognitiver und nichtkognitiver Symptome sind Acetylcholinesterase-Hemmer im Gegensatz zur Parkinson-Demenz-Behandlung bei DLBD noch nicht zugelassen. Auch bei der DLBD liegen Kriterien für ein individuelles Ansprechen auf die Therapie nicht vor.

Merke: Für die antidementive Behandlung der DLBD existiert keine zugelassene oder ausreichend belegte Medikation. Es gibt Hinweise für eine Wirksamkeit von Rivastigmin auf Kognition und Verhaltenssymptome. Ein entsprechender Behandlungsversuch kann erwogen werden (Empfehlungsgrad B, eigene Bewertung).

Eine besondere Herausforderung stellen die **produktiv-psychotischen Symptome** bei dieser Erkrankung dar. Psychotische Symptome können eine Reduktion der Parkinson-Medikation notwendig werden lassen (siehe dazu die DGN-Leitlinie Parkinson-Syndrom). Bei Lewy-Körper-Demenz und anderen Demenzen mit Parkinson-Syndrom ist die erhöhte neuroleptische Sensitivität zu beachten [40, 41]. Allerdings ist die Behandlung mit atypischen Neuroleptika oft nicht zu umgehen und bietet im Vergleich mit typischen Neuroleptika auch ein vertretbares Risiko. Bei Fehlen von Studiendaten bevorzugen die Autoren der Cochrane Collaboration Quetiapin, das im Gegensatz zu Clozapin weder die potenzielle Nebenwirkung der Agranulozytose hat noch anticholinerg wirkt [42].

Pharmakotherapie nichtkognitiver Störungen der Demenz nach Zielsymptomen

Vor Ansetzen eines Psychopharmakons bei nichtkognitiven psychiatrischen Symptomen und Verhaltensstörungen sollte nach anderen potenziellen Ursachen gesucht werden wie z. B. Schmerzen, interkurrente Erkrankungen (z. B. Blutdruck-, Blutzuckerentgleisung, Infekte, Delir), ungeeignete Medikamente (z. B. Benzodiazepine, anticholinerge Wirkstoffe, kumulierte sedierende Wirkstoffe) oder psychosoziale Faktoren. Vor oder parallel zum Ansetzen von Psychopharmaka sollen nichtmedikamentöse, psychosoziale Behandlungsmaßnahmen geprüft werden. Zum Beispiel kann nächtliche Unruhe Angst und Desorientiertheit widerspiegeln. Maßnahmen, die den Nachtschlaf und die Orientierung verbessern, können die Notwendigkeit zur Gabe sedierender Psychopharmaka reduzieren (Aktivität, Verzicht auf Mittagsschlaf, Nachtlicht). Bei fehlender Akuität der Symptome könnte bei psychotischen Symptomen der AD zunächst der Effekt eines Acetylcholinesterase-Hemmers geprüft werden. Psychopharmaka dürfen nicht auf Dauer angesetzt werden. Indikation, Auswahl und Dosierung müssen regelmäßig überprüft werden (z. B. Neuroleptika: Wochen). Ein Dosisreduktions- oder Absetzversuch ist nach Stabilisierung einer Akutsituation oder bei Voranschreiten der Demenzerkrankung sinnvoll. Ungeeignete oder überdosierte Psychopharmaka können Verwirrheitszustände, Stürze, Verschlechterung von Kognition und Allgemeinzustand hervorrufen [43]. **Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen** bestehen bei zahlreichen Medikamentengruppen und stellen daher eine relative Kontraindikation dar: trizyklische Antidepressiva, viele hoch- und niederpotente Neuroleptika einschließlich Clozapin, Sedativa, Antitremormittel, Antihistaminika, Medikamente zur Reduktion des Harndrangs (außer Trospiumchlorid), internistische Präparate (Spasmolytika, Cimetidin, Ranitidin, Digoxin, Nifedipin, Furosemid, Theophyllin, Ipratropiumbromid, Morphin und andere). Diese Medikamente sollen bei AD, Mischdemenz, DLBD und MCI nicht oder nur nach sorgfältiger Abwägung gegeben werden.

*Merke: Für Patienten mit Parkinson-Demenz, DLBD und verwandten Erkrankungen sind klassische und viele atypische Neuroleptika kontraindiziert, da sie Parkinson-Symptome verstärken und Somnolenzattacken auslösen können. Einsetzbare Neuroleptika bei diesen Erkrankungen sind Clozapin und mit geringerer Evidenz Quetiapin (Good clinical practice, Expertenkonsens). Benzodiazepine sollten bei Demenzpatienten vermieden werden. Diese Substanzen können u. a. ein **Delir**, eine Verschlechterung der Kognition und erhöhte Sturzgefahr hervorrufen und sollten nie langfristig oder als Hypnotikum gegeben werden. Neuroleptika sollten nur in Situationen eingesetzt werden, zu denen es keine Alternativen gibt. Abgesehen von Notsituationen sollte hinsichtlich des Mortalitätsrisikos und potenzieller vaskulärer Nebenwirkungen der Neuroleptika, auf welche prospektive Studien hinweisen [44], vor Therapiebeginn explizit aufgeklärt werden.*

Wahnsymptomatik, Erregung und Aggressivität

In erster Linie kommen bei therapeutischer Notwendigkeit atypische Antipsychotika infrage. Trotz der häufigen Verordnung von typischen und atypischen Antipsychotika bei Patienten mit Demenzerkrankungen besteht nur wenig Evidenz aus kontrollierten Studien. Die überzeugendsten Befunde für die Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten bei Demenz liegen für Risperidon vor (u. a. [45]). Entsprechend einem aktuellen Review der derzeitigen Studiensituation erscheint die Anwendung

Bei DLBD und anderen Demenzen mit Parkinson-Syndrom ist die erhöhte neuroleptische Sensitivität zu beachten

Vor dem Ansetzen von Psychopharmaka sollen nichtmedikamentöse, psychosoziale Maßnahmen geprüft werden

Psychopharmaka dürfen nicht auf Dauer angesetzt werden

Klassische und viele atypische Neuroleptika verstärken Parkinson-Symptome und können Somnolenzattacken auslösen

In erster Linie kommen bei therapeutischer Notwendigkeit atypische Antipsychotika infrage

Unter einer Atypika-Behandlung können sich die kognitiven Fähigkeiten der Patienten weiter verschlechtern

Die Gabe von Antipsychotika bei Demenz ist mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert

Risperidon ist in der Behandlung agitierten und aggressiven Verhaltens bei Demenz wirksam

Bei DLBD und anderen Demenzen mit Parkinson-Syndrom sollten Neuroleptika vermieden werden

Grundsätzlich geeignet sind selektive SSRI und kombinierte SNRI sowie reversible MAO-Inhibitoren

von Atypika kurzzeitig (maximal 12 Wochen) im Hinblick auf diese Zielsymptome nach kritischer Prüfung hilfreich, ist jedoch mit **ernsthaften Nebenwirkungen** wie z. B. vermehrten Pneumonien bis hin zu einer 1,8-fach (längerfristig auch nach Absetzen) erhöhten Mortalität behaftet [20]. Unter einer Atypika-Behandlung können sich die kognitiven Fähigkeiten der Patienten weiter verschlechtern [21]. Haloperidol ist in Studien kontinuierlich mit dem höchsten Mortalitätsrisiko assoziiert, während Quetiapin am besten verträglich erscheint [46]. Haloperidol und Risperidon sind nicht oder kaum anticholinerg wirksam, können jedoch ein hypokinetisch-rigides Syndrom mit Sturzgefahr bewirken (Haloperidol > Risperidon). Von den weiteren Neuroleptika kommen Melperon, Pipamperon, Quetiapin und eventuell Amisulprid infrage, die eine geringe anticholinerge Wirkung (insbesondere Melperon) haben, jedoch eine orthostatische Hypotonie mit Sturzgefahr (Pipamperon, Quetiapin) begünstigen und sedierend (Pipamperon, Quetiapin) wirken können. Melperon kann auch bei Epilepsie gegeben werden. Viele trizyklische Neuroleptika und verwandte Stoffe wirken anticholinerg und sollten nicht gegeben werden.

Merke: Die Gabe von Antipsychotika bei Patienten mit Demenz ist mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und für zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert. Patienten und rechtliche Vertreter müssen über dieses Risiko aufgeklärt werden. Die Behandlung soll mit der geringst möglichen Dosis und über einen möglichst kurzen Zeitraum erfolgen. Der Behandlungsverlauf muss engmaschig kontrolliert werden (Empfehlungsgrad A, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009). Bei schwerer psychomotorischer Unruhe, die zu deutlicher Beeinträchtigung des Betroffenen und/oder der Pflegenden führt, kann ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit Risperidon empfohlen werden (Empfehlungsgrad C, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009). Risperidon ist in der Behandlung agitierten und aggressiven Verhaltens bei Demenz wirksam. Aripiprazol kann aufgrund seiner Wirksamkeit gegen Agitation und Aggression als alternative Substanz empfohlen werden. Olanzapin soll aufgrund des anticholinergen Nebenwirkungsprofils und heterogener Datenlage bezüglich Wirksamkeit nicht zur Behandlung agitierten und aggressiven Verhaltens bei Patienten mit Demenz eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009). Es gibt Hinweise auf eine günstige Wirkung von Carbamazepin auf Agitation und Aggression. Probatorisch kann Carbamazepin nach fehlendem Ansprechen anderer Therapien empfohlen werden. Es ist auf Medikamenteninteraktionen zu achten. Eine Behandlung von Agitation und Aggression mit Valproat wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad C, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Bei DLBD und anderen Demenzen mit Parkinson-Syndrom sollten Neuroleptika vermieden werden, da bei typischen, aber auch atypischen Neuroleptika eine **verstärkte neuroleptische Sensitivität** beobachtet wird [42]. Quetiapin stellt bei dieser Indikation eine therapeutische Möglichkeit dar, worauf kleine Doppelblind- und offene Studien hinweisen. Clozapin ist für diese Symptome bei der Parkinson-Krankheit ohne Demenz zugelassen und bei produktiven Symptomen bei einer DLBD möglicherweise einsetzbar. Clozapin bedarf der regelmäßigen Blutbildkontrolle und ist insbesondere in höherer Dosierung auch anticholinerg wirksam, was dessen Einsatz insbesondere bei DLBD beschränkt.

Merke: Für Patienten mit Parkinson-Demenz, DLBD und verwandten Erkrankungen sind klassische und viele atypische Neuroleptika kontraindiziert, da sie Parkinson-Symptome verstärken und Somnolenzattacken auslösen können. Einsetzbare Neuroleptika bei diesen Erkrankungen sind Clozapin und mit geringerer Evidenz Quetiapin (Good clinical practice, Expertenkonsens).

Angstsymptomatik

Benzodiazepine sollten vermieden werden (siehe allgemeine Hinweise). Unter Berücksichtigung o. g. Einschränkungen und bei schwacher Evidenzlage können, abhängig vom Einzelfall, (atypische) Neuroleptika in geringer Dosierung sowie Antidepressiva mit sedierender und schlafanstoßender Wirkung (Mirtazapin, Trazodon) bei Agitation und psychotischen Phänomenen zum Einsatz kommen. In Einzelfällen können Carbamazepin oder Clomethiazol erfolgreich sein.

Merke: Benzodiazepine sollen bei Patienten mit Demenz nur bei speziellen Indikationen kurzfristig eingesetzt werden (Empfehlungsgrad C, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Depression

Grundsätzlich geeignet sind selektive SSRI und kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) sowie reversible MAO-Inhibitoren. SSRI können bei Behandlungsbeginn zu

vermehrter Unruhe und eventuell Ängstlichkeit führen. Bei SSRI kann es zu einer kritischen Hypo-natriämie kommen, vor allem in Kombination mit Diuretika, weshalb auch noch nach Monaten **La-borkontrollen** notwendig sind. Mirtazapin und SSRI können eine **Restless-legs-Symptomatik** verstärken. Bei Überdosierung von SSRI kann ein serotonerges Syndrom mit Fieber, Muskelzuckungen und Krampfanfällen auftreten. Der eher schwach wirksame reversible MAO-Inhibitor Moclobemid hat keine anticholinergen Nebenwirkungen und ist meist gut verträglich. Auch für die Wirkung rein noradrenerger Substanzen gibt es Hinweise. Ungeeignet sind anticholinerge tri- und tetrazyklische Antidepressiva.

Merke: Es gibt eine schwache Evidenz für die Wirksamkeit von Citalopram bei agitiertem Verhalten von Demenzkranken. Ein Behandlungsversuch kann gerechtfertigt sein (Empfehlungsgrad C, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Schlafstörung

Schlafstörungen sind bei Patienten mit Demenz häufig. Neben der Insomnie kommen gestörter Schlafzyklus (frühes zu Bett gehen mit frühmorgentlichem Erwachen) vor. Primär sind alle Mittel zur Verbesserung der Schlafhygiene (Koffeinkonsum, Lichtexposition, körperliche Aktivität etc.) einer medikamentösen Therapie vorzuziehen. Letztere hilft oft nur bei Insomnie, nicht aber bei Schlafzyklusstörungen. Unter bestimmten Umständen, nicht aber als Dauermedikation, sind moderne Hypnotika (z. B. Zopiclon, Zolpidem) gebräuchlich sowie ferner auch sedierende Antidepressiva wie Mirtazapin oder Trazodon und eventuell sedierende Neuroleptika wie Melperon.

Merke: Melatonin ist in der Behandlung von Schlafstörungen bei Demenz nicht wirksam. Eine Anwendung wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Für eine medikamentöse Therapie von Schlafstörungen bei Demenz kann keine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden (Empfehlungsgrad B, S3-Leitlinie DGN/DGPPN 2009).

Korrespondenzadresse

K. Fassbender

Neurologische Klinik, Universität des Saarlandes
66424 Homburg
Klaus.fassbender@uks.eu

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Fassbender und L. Frölich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Hofman A, Rocca WA, Brayne C et al (1991) The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980–1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 20:736–748
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al (2000) Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54:54–59
- Ott A, Breteler MM, Harskamp F van et al (1995) Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 310:970–973
- Riedel-Heller SG, Busse A, Aurich C et al (2001) Incidence of dementia according to DSM-III-R and ICD-10: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+), Part 2. *Br J Psychiatry* 179:255–260
- Ritchie K, Kildea D (1995) Is senile dementia „age-related“ or „ageing-related“? – evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 346:931–934
- Canadian Study of Health and Aging Working Group (1994) Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ* 150:899–913
- Bickel H (2001) Dementia in advanced age: estimating incidence and health care costs. *Z Gerontol Geriatr* 34:108–115 (Article in German)
- Doody RS, Dunn JK, Clark CM et al (2001) Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12:295–300
- IQWiG (2007) Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln
- Birks JS, Harvey R (2003) Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001190
- Loy C, Schneider L (2004) Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001747

Primär sind alle Mittel zur Verbesserung der Schlafhygiene einer medikamentösen Therapie vorzuziehen

Melatonin ist in der Behandlung von Schlafstörungen bei Demenz nicht wirksam

12. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M (2000) Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001191
13. Feldman H, Gauthier S, Hecker J et al (2001) A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 57:613–620
14. Winblad B, Kilander L, Eriksson S et al (2006) Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 367:1057–1065
15. Scarpini E, Scheltens P, Feldman H (2003) Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet Neurol* 2:539–547
16. Reisberg B, Doody R, Stöffler A et al (2003) Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 348:1333–1341
17. Winblad B, Poritis N (1999) Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 14:135–146
18. National Institute for Health and Clinical Excellence (2007) Table 35. In: *Dementia: A NICE – SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care: National Clinical Practice Guideline Number 42*. The British Psychological Society and Gaskell, Leicester (UK), S 252
19. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N et al (2006) Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 14:704–715
20. Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN (2005) Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 65:481–482
21. Emre M (2002) Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract Suppl* 127:64–72
22. Gauthier S, Emre M, Farlow MR et al (2003) Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 19:707–714
23. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al (2004) Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:317–324
24. Riepe MW, Adler G, Ibach B et al (2006) Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate alzheimer's disease: results of a 12-week, open-label pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 8:258–263
25. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al (1997) A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 336:1216–1222
26. Tabet N, Birks J, Grimley Evans J (2000) Vitamin E for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002854
27. Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al (2005) Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 142:37–46
28. Birks J, Grimley Evans J (2009) Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003120
29. Freedman M (2007) Frontotemporal dementia: recommendations for therapeutic studies, designs, and approaches. *Can J Neurol Sci* 34(Suppl 1):S118–S124
30. Kessler H, Supprian T, Falkai P (2007) Pharmacological treatment options in frontotemporal dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 75:714–719 (Article in German)
31. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F (2004) Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17:355–359
32. Rahman S, Robbins TW, Hodges JR et al (2006) Methylphenidate (Ritalin®) can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychopharmacology* 31:651–658
33. Mendez MF, Shapira JS, McMurray A, Licht E (2007) Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 15:84–87
34. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI et al (2013) Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 12:149–156
35. Edwards KR, Hershey L, Wray L et al (2004) Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 12-week interim analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17(Suppl 1):40–48
36. McKeith I, Del Ser T, Spano P et al (2000) Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 356:2031–2036
37. Rozzini L, Ghianda D, Trabucchi M, Padovani A (2004) Severe worsening of parkinsonism in Lewy body dementia due to donepezil. *Neurology* 63:1543–1544
38. Mori E, Ikeda M, Kosaka K, on behalf of the Donepezil-DLB Study Investigators (2012) Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 72:41–52
39. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U et al (2010) Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 9:969–977
40. Byrne EJ, Burns A, Waite J (1992) Neuroleptic sensitivity in dementia with cortical Lewy bodies. *BMJ* 305:1158–1159
41. McKeith IG, Ballard CG, Harrison RW (1995) Neuroleptic sensitivity to risperidone in Lewy body dementia. *Lancet* 346:699
42. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R (2012) Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD006504
43. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS et al (2011) Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 168:831–839
44. Ballard C, Creese B, Corbett A, Aarsland D (2011). Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality. *Expert Opin Drug Saf* 10(1): 35–43
45. Devanand DP, Schultz SK, Sultzer DL (2013) Discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 368:187–188
46. Kales HC, Kim HM, Zivin K et al (2012) Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 169:71–79

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Nicht nachweislich wirksam bezüglich der Kognition bei der Alzheimer-Demenz sind:

- Rivastigmin
- Galantamin
- Memantin
- Piracetam
- Donepezil

? Folgende Aussage zur Behandlung mit Antipsychotika bei Demenzen ist richtig:

- Die Gabe von Antipsychotika bei Patienten mit Demenz ist mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und für zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert.
- Risperidon ist aufgrund seiner starken anticholinergen Wirkung nicht geeignet.
- Die besten Erfahrungen wurden mit Haloperidol gemacht.
- Wenn eine Therapie mit Antipsychotika erwogen wird, sollte mit einer hohen Einstiegsdosis begonnen werden.
- Pipamperon, Quetiapin weisen ein besonders niedriges Risiko für eine orthostatische Hypotonie mit Sturzgefahr auf.

? Bei Ihrer Visite im Seniorenheim berichtet die Pflege, dass Ihr Patient mit Lewy-Body-Demenz sehr ängstlich und abweisend bei der täglichen Pflegeroutine geworden ist. Bei der Untersuchung finden Sie keine Hinweise für produktive psychotische Symptome. Was empfehlen Sie?

- Sie verordnen Haloperidol 3 × 5mg.
- Sie erhöhen die L-Dopa-Medikation.
- Sie beginnen einen Therapieversuch mit Rivastigmin und reevaluieren die Wirkung nach 4 Wochen.

- Sie beginnen eine Behandlung mit Benzodiazepinen zur Nacht und bei Bedarf vor den Pflegeroutinen.
- Sie dosieren ein trizyklisches Antidepressivum bis zur Verträglichkeitsgrenze ein.

? Folgende Aussage zur Behandlung von Schlafstörungen bei Demenzen ist falsch:

- Primär sind alle Mittel zur Verbesserung der Schlafhygiene einer medikamentösen Therapie vorzuziehen.
- Melatonin ist in der Behandlung von Schlafstörungen bei Demenz nicht wirksam. Eine Anwendung wird nicht empfohlen.
- Ein medikamentöse Therapie hilft oft nur bei Insomnie, nicht aber bei Schlafzyklusstörungen.
- Unter bestimmten Umständen, nicht aber als Dauermedikation, sind moderne Hypnotika (z. B. Zopiclon, Zolpidem) gebräuchlich.
- Benzodiazepine sind gut zur Behandlung von Schlafstörungen bei Demenz geeignet.

? Ihre 79-jährige Patientin mit Alzheimer-Demenz wird von den Angehörigen in Ihrer Praxis vorgestellt. Der aktuelle MMST ist 10. Der bisherige Verlauf war über 3 Jahre unter Behandlung mit Donepezil stabil, seit 3 Monaten laut Angehörigen deutliche Verschlechterung der demenziellen Symptome. Was empfehlen Sie?

- Sie setzen Donepezil ab, da es bei schwerer Demenz nicht zugelassen ist.
- Sie behandeln zusätzlich mit trizyklischen Antidepressiva, da es sich um eine neu aufgetretene Depression handelt.

- Sie wechseln auf einen anderen Acetylcholinesterase-Hemmer, da dieser mit hoher Wahrscheinlichkeit noch wirksam ist.
- Sie dosieren Memantin als Add-on langsam auf, da bei diesem Medikament eine Zulassung für schwere Demenz vorliegt und Sie von der weiterbestehenden Wirksamkeit von Donepezil überzeugt sind.
- Sie behandeln mit Donepezil off-label weiter, da eine Klasse-A-Empfehlung für eine Wirksamkeit auch bei schwerer Demenz vorliegt.

? Welche Aussage zur Therapie der Alzheimer-Demenz ist falsch?

- Die Rivastigmin-Hochdosis-Pflaster-Therapie ermöglicht eine Behandlung mit Vorteilen hinsichtlich der Konstanz der Wirkspiegel und der Compliance des Patienten.
- Acetylcholinesterase-Hemmer sind auch bei schwerer Demenz wirksam, aber gegenwärtig in Europa nicht zugelassen.
- Es gibt weiterhin keine Studien zu einer verzögernden Wirkung auf die Konversion von einem „mild cognitive impairment“ (MCI) zur Demenz mit Acetylcholinesterase-Hemmern.
- Ginkgo-biloba*-Präparate haben in mehreren Doppelblindstudien eine Überlegenheit gegenüber Acetylcholinesterase-Hemmern zeigen können.
- Hemmstoffe der Cholinesterase sollen an den Synapsen und im Interzellularraum das lokale cholinerge Defizit verringern.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Welche Aussage zur Therapie der Alzheimer-Demenz mit Memantin ist richtig?

- Die Wirksamkeit von Memantin konnte auch für andere neurodegenerative Demenzen in doppelblinden Studien nachgewiesen werden.
- Aufgrund der ausschließlich hepatischen Elimination muss die Dosis bei Niereninsuffizienz nicht reduziert werden.
- Bei leichtgradiger AD ist eine Wirksamkeit von Memantin auf die Alltagsfunktion nicht belegt. Es findet sich ein nur geringerer Effekt auf die Kognition.
- Eine Behandlung von Patienten mit AD mit Memantin wird für alle Schweregrade empfohlen.
- Häufige Nebenwirkungen sind Diarrhö und Sedierung.

? Welche Aussage zur frontotemporalen Demenz ist falsch?

- Ein begleitendes hypokinetisch-rigides Syndrom schließt die Diagnose einer frontotemporalen Demenz aus.
- Es existiert keine überzeugende Evidenz zur Behandlung kognitiver Symptome oder Verhaltenssymptome bei Patienten mit frontotemporaler Demenz.
- Bei Inkontinenz ist ein Kontinenztraining angezeigt, zusätzlich kommt ein Versuch mit Trosipiumchlorid oder mit einem peripher anticholinerg wirksamen Medikament infrage.
- Als längerfristig einsetzbare „mood stabilizer“ sind im Einzelfall auch Valproat, Carbamazepin oder Lamotrigin zu erwägen.
- Für motorische Unruhe und zwanghafte Verhaltensweisen werden, auf der Grundlage von Fallberichten, Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) empfohlen.

? Welche Aussage zur Demenz vom Lewy-Körper-Typ ist richtig?

- Medikamente mit anticholinerg Wirkung sind bei Demenz vom Lewy-Körper-Typ unproblematisch.
- Bei psychotischen Episoden wird vor allem Haloperidol empfohlen.
- Quetiapin und Clozapin spielen in der Behandlung psychotischer Symptome aufgrund ihrer Nebenwirkungen keine Rolle.
- Die Demenz vom Lewy-Körper-Typ ist nach der Alzheimer-Demenz die häufigste Demenzform.
- Es gibt Hinweise für eine Wirksamkeit von Rivastigmin auf Kognition und Verhaltenssymptome. Ein entsprechender Behandlungsversuch kann erwogen werden.

? Welche Aussage zur Behandlung der Alzheimer-Demenz ist falsch?

- Neben den Acetylcholinesteras-Hemmern und Memantin können auch Substanzen mit breitem oder unklarem Wirkspektrum zum Einsatz kommen. Ihre Wirkung ist aber bestenfalls als moderat anzusehen.
- Die Datenlage zu Vitamin E ist auch nach neuesten Daten heterogen, sodass derzeit keine Empfehlung abgegeben werden kann, bis weitere Forschungsergebnisse vorliegen.
- Die Evidenz für eine Wirksamkeit von Piracetam, Nicergolin, Hydergin, Phosphatidylcholin (Lecithin), Nimodipin, Cerebrosin und Selegilin bei AD ist unzureichend. Eine Behandlung wird nicht empfohlen.
- Es besteht eine gute Evidenz für eine Wirksamkeit nichtsteroidaler Antiphlogistika (Rofecoxib, Naproxen, Diclofenac, Indomethacin) auf die Symptomatik der AD.
- Souvenaid stellt eine potenziell interessante Option zur Unterstützung der medikamentösen Therapie der AD dar. Da es sich um eine medizinische Ergänzungsnahrung handelt, ist das Produkt nicht rezeptierbar und nicht erstattungsfähig.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.