

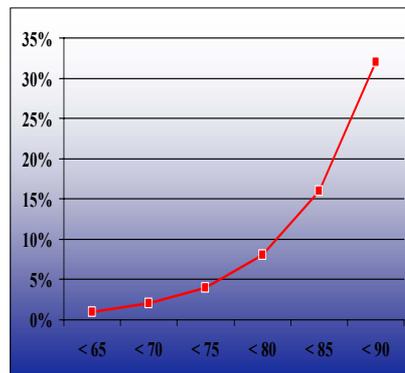
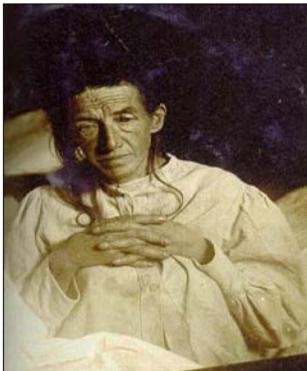
Medikamentöse Therapie bei Demenzerkrankungen

5. Symposium der Alzheimer Angehörigen-Initiative im Roten Rathaus am 18.10.03

Dr. med. Dipl.-Pharm. B. Hanke, EGZB/Charité



Erstbeschreibung und wichtigster Risikofaktor der Alzheimer-Demenz



Vom Demenz-Symptom zum Demenz-Syndrom: Den Verdacht äußern!

**Im Frühstadium berichten die Betroffenen selbst
(Eigenanamnese)**

schleichende Gedächtnisstörungen, depressive
Verstimmung

**Im fortgeschrittenen Stadium berichten die
Angehörigen (Fremdanamnese)**

Interessenlosigkeit, Betroffener hört auf zu Lesen, ist
mürrisch und niedergestimmt, Persönlichkeits-
veränderungen, Termine werden nicht eingehalten,
Verhaltensstörungen, Orientierungsstörungen, Hygiene

Unterscheidung Depressions-Syndrom versus Demenz-Syndrom

Demenz	Was nun?	Depression
Objektivierbare Gedächtnisstörungen		Nicht objektivierbare Gedächtnisstörungen
Aphasie, Apraxie, Agnosie, gestörtes Urteilsvermögen, Wesensveränderungen	Antriebsstörung, Energieverlust, Interessenverlust, Müdigkeit, Konzentrations- störungen, Aufmerksamkeits- störungen, Somatisierung	Vermindertes Selbstwertgefühl, Angst, Schuldgefühle, Hoffnungslosigkeit, Verlust der Freude, Verlust der Schwingungsfähigkeit

Vom Demenz-Syndrom zur speziellen Demenz-Erkrankung

Primäre Demenz-Erkrankungen

(primär neurodegenerative Erkrankungen)

- Alzheimer-Demenz
- Lewy-Körperchen-Demenz
- Vaskuläre Demenz
- Frontotemporale Demenz
- Parkinson-Demenz

Sekundäre Demenz-Erkrankungen

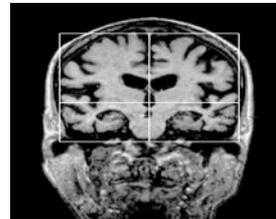
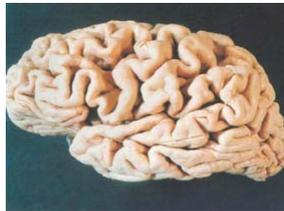
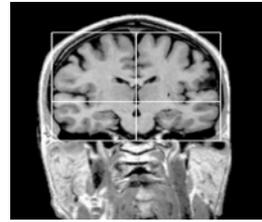
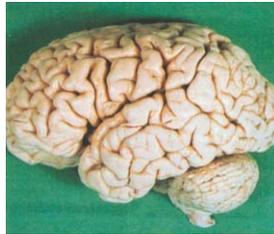
(nicht primär neurodegenerative Erkrankungen)

- Schilddrüsenfunktion gestört
- Vitaminmangel
- Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- Raumforderungen im Gehirn
- Infektionen

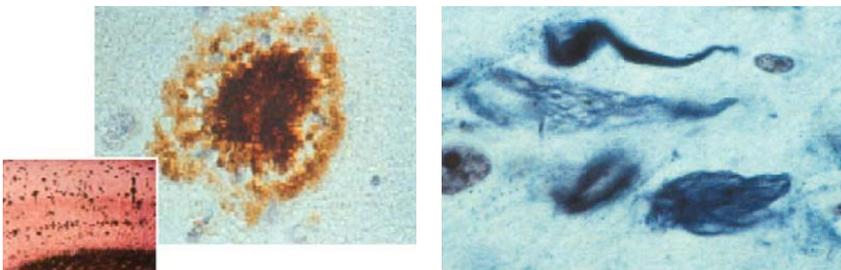
Diagnosesicherung: Morbus Alzheimer

- **Es gibt keinen medizinischen Test (z.B. aus dem Blut oder Hirnwasser), der die Diagnose Alzheimer-Demenz sichert**
- **Goldstandard bleibt die Eigen- und Fremdanamnese, die Psychometrie, der Verlauf und die medizinische „Umgebungsdiagnostik“ sowie die klinische Erfahrung**
- **Die Diagnose Alzheimer-Demenz bestätigt sich aus pathologischer Sicht bei bis zu 90 % der Betroffenen**

Makro-Pathologie der Alzheimer-Erkrankung

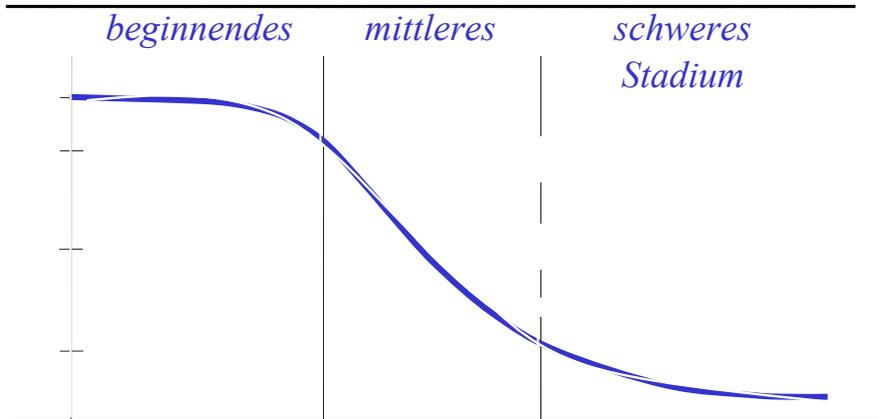


Mikro-Pathologie der Alzheimer-Erkrankung

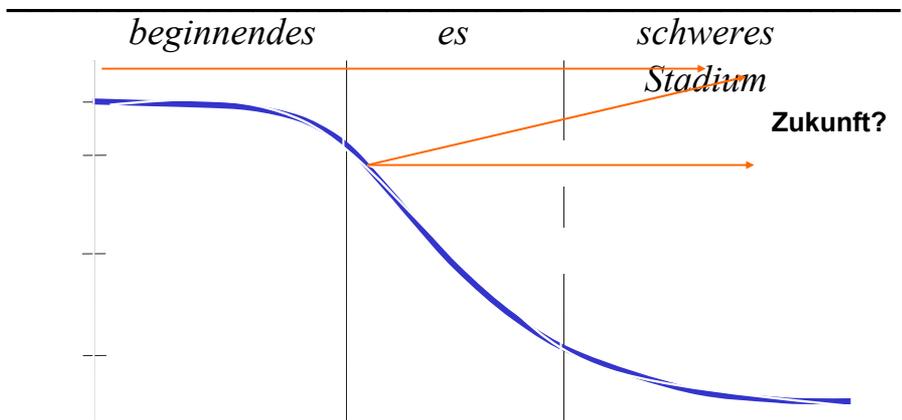


- Untergang von Neuronen, insbesondere in der Hirnrinde
- Folgen:
 - Nervenzellverlust
 - Ungleichgewichtung von Neurotransmittern

Verlauf einer Demenz vom Alzheimer-Typ



Stand der medikamentösen Therapie?



Woran messen sich Medikamentenwirkungen?

In modernen Medikamenten-Studien zur Alzheimer-Therapie gibt es mehrere Zielkriterien:

- **Sicherheit, Verträglichkeit**
- **Kognition**
- **ADL-Bereich (Selbständigkeit)**
- **Verhaltensstörungen (Wahn, Aggression, Wandern etc.)**
- **Angehörigenbelastung, Pflegebedürftigkeit, Zeit bis zur Heimeinweisung**

**Ältere Medikamenten-Studien sind qualitativ
weniger ausgereift.**

Die Acetylcholin- und die Glutamathypothese

Beides sind Neurotransmitter, die bei der AD durch Nervenzelluntergang ins Ungleichgewicht geraten:

I. Acetylcholin

- **Abfall bei AD**
- **Konsequenz: Medikamentöser Ersatz**

II. Glutamat

- **Anstieg bei AD**
- **Konsequenz: Medikamentöse Unterdrückung**

**Beide Strategien haben sich in modernen
Arzneimittelstudien bewährt!**

Acetylcholinesterasehemmer

Verfügbare Präparate:

Aricept^R, Exelon^R, Reminyl^R

Aufgepasst bei: Bradykardien, Neigung zu Magenulcera, obstruktiven Lungenerkrankungen

Schwere UAWS auf Placeboniveau

Mit geringer Dosis beginnen, langsam steigern, aber unbedingt die Vollwirkdosis erreichen!

Glutamatantagonisten

Verfügbare Präparate:

Axura^R, Ebixa^R

Aufgepasst bei: Halluzinationen, Verwirrtheit sowie Unruhe, nicht zu spät am Tage geben

UAWS auf Placeboniveau

Mit geringer Dosis beginnen, langsam steigern, Vollwirkdosis anstreben (Achtung bei Niereninsuffizienz)!

Häufig: Der Morbus Alzheimer

- **Die Alzheimer-Demenz ist in Europa/Nordamerika mit bis zu 70 % die häufigste Demenzform!**
- **Betroffene profitieren neben psychosozialen Therapieformen von einer kalkulierten medikamentösen Therapie**

Medikamenten-Studien aktuell

- **Acetylcholinesterasehemmer (ACHE-Hemmer) und Glutamatantagonisten gelten als die wirksamsten Medikamente bei AD**
- **Sie sind nur derzeit noch sehr teuer**
- **Medikamentenstudien der 3 ACHE-Hemmer im Vergleich (Wirkungen und UAW) laufen aktuell**
- **Medikamentenstudien zum Vergleich der Wirksamkeit von Glutamatantagonisten und ACHE-Hemmern gibt es noch nicht**

Verhaltensstörungen

(BPSD: behavioral and psychological symptoms of Alzheimer`s dementia)

- **Treten bei mind. 80 % der Erkrankten im Verlauf auf**
- **Häufig: Wandern, akustische Störungen, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Tag-Nacht-Störungen**
- **Therapie der Wahl: Angehörigenschulung, angepasstes Verhalten der Betreuenden**
- **Können teilweise durch ACHE-Hemmer positiv beeinflusst werden**
- **Angewendete Medikamente: Neuroleptika, Antidepressiva, Antikonvulsiva**

Neuroleptika

- **Wandern und Aggressivität sprechen häufig nicht gut an**
- **Neuroleptika kann man grob in 2 Gruppen mit spez. UAW einteilen:**
 - **niederpotente: ausgesprochen sedierend (Melperon, Dipiperon), anticholinerg**
 - **hochpotente: Parkinsonoid, Orthostase (Haloperidol)**
- **Relativ neu: Atypische Neuroleptika (teils wenig sedierend, weniger Parkinsonoide) (Risperidone, Olanzapin, Quetiapin)**

**Achtung: niedrigste Dosis wählen,
Auslassversuche unternehmen!**

Antidepressiva

- Wandern und Aggressivität sprechen häufig nicht gut an
- Antidepressiva kann man grob in 2 Gruppen mit spez. UAW einteilen:
 - anticholinerge: nicht empfohlen bei Demenz (Amitriptylin)
 - nicht anticholinerge: gut verträgliche Substanzen mit weitem Spektrum zwischen sedierend und aktivierend (Citalopram, Paroxetin, Mirtazapin, Trazodon, Venlafaxin, Reboxetin)
- neuere Studien zeigen ein gutes Ansprechen bei BPSD, auch auf eine nicht depressive Symptomatik

Achtung: Antidepressiva werden häufig unterdosiert und können deshalb nicht wirken!

Antikonvulsiva

- Wandern und Aggressivität sprechen häufig nicht gut an
- Am häufigsten verwendet: Carbamazepin, Valproinsäure
- UAW: Sedierung, Änderung der Bioverfügbarkeit von anderen Medikamenten

Achtung: Antikonvulsiva bei Demenz können gefährlich sein!

Was bringt die Zukunft?

- **Impfung**
 - Ein sicherer und wirksamer Impfstoff (Anti-Amyloid) gegen die Alzheimer-Erkrankung würde die Neuerkrankungsrate minimieren
- **Cholesterinsynthesehemmer**
 - Cholesterin ist notwendig bei der Entstehung von Amyloid-Plaques. CSE-Hemmer wirken auch in Nervenzellen
- **Sekretasehemmer**
 - Zwei der drei bekannten Sekretasen führen zur Vermehrung von pathologischem Amyloid und damit zur Plaquebildung
- **β -Sheet-Breaker**
 - Diese Substanzen verhindern eine Aggregation von Amyloid zu pathologischen Plaques

Fazit

- **Wir sind schon weit entfernt von Begriffen wie „schwachsinnige Verblödung“ und nicht-rationalen Behandlungsformen**
- **Wir brauchen (immer noch!) eine intensive Forschung mit Verzahnung der Grundlagenforschung und Klinik sowie nichtmedikamentösen Therapieformen**
- **Wir sind jedoch noch weit entfernt von kurativen (heilenden) Medikamenten beim M. Alzheimer**