

5 Antidementiva

5.1	Calciumkanalblocker	4	Bencyclan	9
	Cinnarizin	4	Inositolnicotinat	9
	Nimodipin	5	Nicergolin	9
5.2	Cholinesterasehemmer	5	Weitere Antidementiva	10
	Donepezil	5	Ginkgo-Extrakte	10
	Galantamin	6	Memantin	12
	Rivastigmin	8	Piracetam	13
5.3	Durchblutungsfördernde Stoffe	9	Pyritinol	14
			Riluzol	15

5

Antidementiva

Demenz ist der Oberbegriff für verschiedene Erkrankungen des Gehirns und wird in der wissenschaftlichen Diskussion anhand diagnostischer Kriterien klar beschrieben. Gemeinsam ist allen Demenzen der zunehmende Verlust kognitiver, emotionaler und sozialer Fähigkeiten. Hauptrisikofaktor für eine Demenz ist das Lebensalter. Die häufigste Form einer Demenz ist die Alzheimer-Krankheit (Morbus Alzheimer). Es handelt sich um eine neurodegenerativ bedingte Demenz. Nach bisheriger Kenntnis spielen veränderte β -Amyloid-Proteine ($A\beta40$ und $A\beta42$) eine wichtige Rolle bei der Entstehung. Sie lagern sich im Gehirn ab und bilden Plaques, die die Nervenzellen schädigen und dadurch die Demenzerkrankung auslösen. Zusammen mit den Plaques sind Neurofibrillen, die sich in Form von Knäueln in den Neuronen ablagern, kennzeichnend für die Erkrankung. Die zweithäufigste Form ist die vaskuläre Demenz. Zudem kann es aber auch bei zahlreichen anderen, vor allem im Alter auftretenden Erkrankungen des Gehirns sukzessiv zum Auftreten einer sogenannten sekundären Demenz kommen. Diese entwickeln sich aufgrund metabolischer oder kardiovaskulärer Erkrankungen sowie als Folge von Intoxikationen oder Traumen. Sämtlichen Demenzformen ist die Schädigung von Neuronen gemeinsam, wobei für die Pathophysiologie zahlreiche, unterschiedliche Mechanismen diskutiert werden. Dementsprechend unterschiedlich sind auch die therapeutischen Ansätze.

Als Antidementiva werden Medikamente bezeichnet, die kognitive Fähigkeiten wie Gedächtnisfunktionen, Konzentrations-, Lern- und Denkfähigkeit verbessern können und dadurch die krankheitsbedingten Beeinträchtigungen sozialer Alltagsaktivitäten vermindern. Die Wirkungen sind jedoch teilweise umstritten und oft nur schwer objektivierbar.

Als eine mögliche Ursache der Alzheimer-Demenz diskutiert man eine verringerte Synthese von Acetylcholin durch die Cholinacetyltransferase. Durch den Untergang von cholinergen Neuronen, besonders im Hippocampus, resultiert eine verminderte Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt, sodass die

Signaltransduktion nicht mehr ordnungsgemäß funktioniert. Aufbauend auf diesem Konzept lassen sich verschiedene Wege zur Behandlung aufzeigen. Im leichten und mittelschweren Stadium sind die Acetylcholinesterase-Hemmer *Donepezil*, *Rivastigmin* und *Galantamin* zugelassen, ab dem mittelschweren Stadium der NMDA-Rezeptorantagonist *Memantin*. Bei Patienten mit schwerer Demenz werden *Donepezil* oder *Galantamin* oder *Donepezil* plus *Memantin* gegeben, doch das ist ein Off-Label-Gebrauch. Die Wirksamkeit ist allerdings von Mensch zu Mensch verschieden und zeitlich begrenzt.

Acetylcholinesterasehemmer wie *Physostigmin* zeigen nur eine sehr kurze Wirkdauer und sind damit für eine längere Behandlung ungeeignet. Als günstiger wird bisher *Donepezil* eingestuft. Auch *Galantamin*, ein Alkaloid aus den Schneeglöckchen, wurde nach eingehender Prüfung zur Therapie zugelassen. Eine Reihe von Wirkstoffen wird derzeit noch getestet, sodass mit weiteren Einführungen zu rechnen ist.

Die medikamentöse Behandlung der vaskulären Demenz entspricht einerseits der Behandlung der Arteriosklerose, andererseits haben sich auch Antidementiva als wirksam erwiesen, sowohl Cholinesterasehemmer als auch *Memantin*.

Unter dem Begriff Nootropika werden Arzneistoffe zusammengefasst, deren Wirkung auf die Demenz bisher nicht bewiesen ist. Sie zeigen teilweise nachweisbare Wirkungen auf den zerebralen Energiestoffwechsel und die Durchblutung. Die Substanzen wurden längere Zeit als durchblutungsfördernde Mittel aufgeführt, werden heute aber meist mit dem zusätzlichen Indikationsgebiet Demenz angeboten.

Aus dem Bereich der pflanzlichen Arzneimittel finden Extrakte aus *Ginkgo biloba* zunehmendes Interesse und werden in den aktuellen Leitlinien aufgeführt. Auch sie eignen sich zur symptomatischen Behandlung und sind in Form zahlreicher Handelspräparate erhältlich.

Die derzeit verfügbaren Arzneistoffe werden nach folgender Gliederung besprochen.

- 5.1 Calciumkanalblocker
- 5.2 Cholinesterasehemmer

5.1 Calciumkanalblocker

5.3 Durchblutungsfördernde Stoffe

5.4 Weitere Antidementiva

Literatur

Panke-Kochinke et al.: Ein wissenschaftlicher Diskurs über Demenz – Erste Ergebnisse der exemplarischen Anwendung eines integrativen Analyseansatzes. Pflege 2015; 28 (4): 219 – 232.

Leistner E, Drewke C. Arznei- und Nahrungsmittel aus Ginkgo biloba. Dtsch Apoth Ztg, 159(17):1930–1935, 2010

Volker D et al.: Ernährung bei Demenz. Neue Leitlinie der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Dtsch Med Wochenschr 2016; 141(11): 762–766.

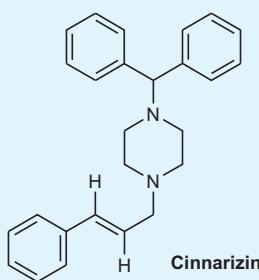
Wangler J et al.: Diagnostik und Versorgung der Demenz – eine Herausforderung für die Hausarztdizin. Z Allg Med 2018; 94 (1).

5.1

Calciumkanalblocker

Cinnarizin

Cinnarizin, 1-(Diphenylmethyl)-4-[(2E)-3-phenyl-2-propen-1-yl]piperazin, eine basische, in Wasser praktisch unlösliche Substanz, deren Hydrochlorid, Smp. 192 °C, relativ gut wasserlöslich ist, wird zur peroralen Applikation meist als freie Base genutzt.



Wirkungen

Cinnarizin ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Calciumkanalblocker, der zur Behandlung von Symptomen eingesetzt wird, die durch Reizungen und Durchblutungsstörungen des Innenohrs entstehen (z. B. Schwindel, Übelkeit, Schweißausbrüche). Die Substanz wird auch zur Gruppe der Antivertiginosa gezählt. *Cinnarizin* unterdrückt weiterhin Nervenimpulse, die vom Gleichgewichtsorgan im Innenohr zum Brechzentrum im Gehirn geleitet werden und verhindert auf diese Weise ebenfalls Übelkeit und Erbrechen. Außerdem erweitert *Cinnarizin* die Blutgefäße, indem es den Einstrom von Calcium in die Muskelzellen der Gefäßwände hemmt, sodass die Durchblutung gesteigert wird. Darüber hinaus ver-

bessert *Cinnarizin* die Fließeigenschaften des Blutes. Aufgrund der letzten beiden Eigenschaften zählt der Wirkstoff auch zu den durchblutungsfördernden Mitteln und wird zur Behandlung von arteriellen Durchblutungsstörungen im Gehirn und damit verbundenen Hirnleistungsstörungen im Alter eingesetzt.

Pharmakokinetik

Cinnarizin wird nach peroraler Gabe schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 4 Stunden. *Cinnarizin* wird weitgehend in der Leber metabolisiert und zum Teil in Form von Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. Etwa 40–60 % werden in den Fäzes wiedergefunden.

Indikationen

Die Hauptindikationen stellen Schwindel im Rahmen eines Morbus Ménière und Durchblutungsstörungen des Gleichgewichtsorgans dar. *Cinnarizin* wird auch bei Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Schweißausbrüchen angewendet. Des Weiteren wird das Arzneimittel zur Vorbeugung der Reisekrankheit verabreicht.

Unerwünschte Wirkungen

Zu Beginn der Behandlung tritt gelegentlich Müdigkeit (Sedierung) auf. Das Reaktionsvermögen kann, besonders in Kombination mit Alkohol, deutlich herabgesetzt sein. Weiterhin werden gastrointestinale Störungen, Schwindel und Kopfschmerzen, allergische Reaktionen, Mundtrockenheit, Schwitzen sowie Lupus erythematoses (äußerst selten) beobachtet. Bei älteren Patienten und nach Einnahme von

höheren Dosen können Störungen im Bereich der unwillkürlichen Bewegungsabläufe auftreten, die sich vorwiegend in Form von Tremor, Rigor und Hypokinese äußern. In seltenen Fällen löst *Cinnarizin* Blutbildungsstörungen (Porphyrie) aus.

Wechselwirkungen

Cinnarizin verstärkt die Wirkung von Vasodilatoren. Eine gleichzeitige Anwendung sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Kontraindikationen

Patienten mit Morbus Parkinson, Depressionen, frischem Herzinfarkt oder akuten Blutbildungsstörungen dürfen *Cinnarizin* nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anwenden. Während der Schwangerschaft ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich.

Dosierung

Initial 1–3-mal tgl. 75 mg peroral, Erhaltungsdosis einmal tgl. 75 mg.

Kommentar

Eine Wirkung von *Cinnarizin* auf den Verlauf einer Alzheimer-Demenz konnte bisher nicht nachge-

wiesen werden. Aufgrund seiner Wirkung auf die Durchblutung wäre die Anwendung bei durch Durchblutungsstörungen verursachte Formen der Demenz denkbar, dies ist aber ebenfalls bisher nicht eindeutig belegt.

Handelspräparate

Kombinationspräparate

Arlevert® 20/40 mg (HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co KG), *Cinnarizin*, *Dimenhydrinat*, Tbl.

Cinna/Dimen-neuraxpharm® 20 mg/40 mg (neuraxpharm Arzneimittel GmbH), *Cinnarizin*, *Dimenhydrinat*, Tbl.

Vertigo-Vomex® plus Cinnarizin 40 mg/20 mg (Klinge Pharma GmbH), *Cinnarizin*, *Dimenhydrinat*, Tbl.

Cinnarizin Dimenhydrinat Hennig® 20 mg/40 mg (HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co KG), *Cinnarizin*, *Dimenhydrinat*, Tbl.

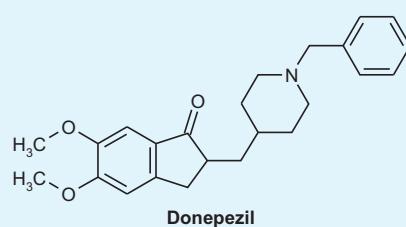
Nimodipin

Siehe Kap 23.

5.2 Cholinesterasehemmer

Donepezil

Donepezil, 2-[(1-Benzyl-4-piperidinyl)methyl]-5,6-dimethoxy-1-indanon, E-2020, wird als wasserlösliches Hydrochlorid, Smp. 211–212 °C, zur peroralen Applikation verwendet.



Wirkungen

Donepezil ist ein zentral wirksamer selektiver und reversibler Cholinesterasehemmer. Die Substanz wirkt somit über die reversible Blockade des aktiven Zentrums des Enzyms Acetylcholinesterase (ACh). So mit wird die hydrolytische Spaltung von ACh in Acetat und Cholin unterbunden. Als Folge erhöht sich die ACh-Konzentration im synaptischen Spalt, sodass cholinerge Rezeptoren stärker aktiviert werden. Da man bei M. Alzheimer eine progressive Abnahme der cholinergen Innervation mit einem Mangel an ACh beobachtet hat, erscheint es daher sinnvoll, durch Erhöhung der zerebralen ACh-Konzentration das Überleben und die Funktion der verbliebenen cholinergen Neuronen zu verbessern, um Lernfunktion und Gedächtnis der Patienten zu erhalten. *Donepezil* soll die im ZNS vorkommende Acetylcholinesterase stärker

5.2 Cholinesterasehemmer

und möglicherweise selektiver hemmen als andere Cholinesterasen.

Durch *Donepezil* wird das Fortschreiten der Symptome bei Alzheimer-Patienten nicht verhindert, bei milden bis mittelschweren Demenzformen sollen jedoch die kognitiven Fähigkeiten zumindest kurzzeitig verbessert werden.

Pharmakokinetik

Bei peroraler Gabe wird nach 3–4 Stunden eine maximale Plasmakonzentration gemessen. Die Plasmaproteinbindung wird mit 95 % angegeben, die Eliminationshalbwertszeit mit etwa 70 Stunden. Aufgrund der langen Verweildauer wird der Steady-State erst 3 Wochen nach Beginn der Therapie erreicht. Die Ausscheidung erfolgt nach teilweiser Metabolisierung durch CYP450-Isoenzyme renal.

Indikationen

Symptomatische Behandlung der milden bis mittelschweren Alzheimer-Demenz. Ohne arzneimittelrechtliche Zulassung wird *Donepezil* gelegentlich auch bei vaskulärer Demenz eingesetzt und gilt hierfür als Mittel der ersten Wahl.

Unerwünschte Wirkungen

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Durchfall, Erbrechen und Appetitlosigkeit sind Charakteristika von Wirkstoffen, die zu erhöhten Acetylcholin-Konzentrationen führen. Mit ihrem Auftreten ist daher zu rechnen. Ebenfalls wurde über Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel berichtet. Selten ist es bisher zu aggressivem Verhalten, Krampfanfällen, Erregungszuständen, Halluzinationen sowie zu Ohnmacht, Bradykardie und sinuatrialem oder AV-Block gekommen. Vereinzelt ist auch über eine Leberdysfunktion einschließlich Hepatitis sowie Hautreaktionen berichtet worden.

Wechselwirkungen

Donepezil verstärkt Wirkungen von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholintyp und die bradikarde Wirkung von β-Adrenozeptorblockern. Die Plasmakonzentration von *Donepezil* wird durch CYP450-Inhibitoren wie *Ketoconazol*, *Chinidin*, *Itraconazol*, *Erythromycin* und *Fluoxetin* erhöht und durch entsprechende Induktoren wie *Phenytoin*, *Carbamazepin* oder *Rifampicin* vermindert. Das Ausmaß dieser Interaktionen und deren klinische Relevanz ist jedoch nicht ausreichend untersucht.

Kontraindikationen

Bei Patienten mit Magengeschwüren, Krampfanfällen, Sick-Sinus-Syndrom, Arrhythmien, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, Blasenobstruktion sowie bei der gleichzeitigen Behandlung mit anderen Pharmaka des gleichen Wirktyps bzw. generell mit solchen, die in das cholinerge System eingreifen, muss eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Dosierung

Initial einmal tgl. (abends) 5 mg, nach frühestens 1 Monat evtl. Steigerung auf 10 mg. Maximale TD 10 mg.

Kommentar

Donepezil besitzt eine besonders starke Bindungsaffinität zu den im ZNS vorkommenden Isoformen der Acetylcholinesterase. Dies führt zu verminderter Nebenwirkungen und damit möglicherweise zu einer besseren Verträglichkeit als bei anderen Cholinesterasehemmern. Eine britische Studie ergab, dass die besonders in den USA oft genutzte Kombination mit *Memantin* keinen zusätzlichen Nutzen für die Patienten hat.

Handelspräparate (Auswahl)

Aricept® 5/10 mg (Eisai GmbH), Filmtbl.

Donepezil AAA® 5/10 mg (AAA Pharma GmbH), Filmtabl. + weitere Generika

Yasnal® 5 mg (TAD Pharma Gmb), Filmtbl., Schmelztbl.

Memac® 5 mg (CC Pharma GmbH), Filmtbl.

Donepezilhydrochlorid Hennig® 5/10 mg (HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co KG), Filmtbl. + weitere Generika

Galantamin

Galantamin, 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzapin-6-ol, ist eine kristalline Substanz, die natürlich vorkommend als (-)-Form einen Smp. von 127–129 °C besitzt. Synthetisch ist auch die (+)-Form zugänglich, Smp. 133–135 °C. Das Hydrobromid der (-)-Form, Smp. 246–247 °C (Zersetzung), wird peroral und parenteral eingesetzt.



Wirkungen

Galantamin führt durch einen zweifachen Wirkmechanismus, allostatische Modulation von Nicotinrezeptoren und Hemmung der Acetylcholinesterase, zu einer Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt. Dadurch sollen Lernvermögen, Gedächtnis und Stimmung verbessert sowie Angstgefühle und Aggressionen abgebaut werden. Die kognitive Leistungsfähigkeit und Alltagsbewältigung können für einen Zeitraum von etwa 12 Monaten stabilisiert werden. Eine Studie bestätigt, dass bei schwerer Alzheimer-Demenz eine sechsmonatige Behandlung mit *Galantamin* den kognitiven Abbau verhindert. Allerdings wurde der Funktionsverlust in Bezug auf Alltagsaktivitäten nicht beeinflusst.

Die vorliegenden klinischen Studien deuten darauf hin, dass vor allem im Anfangsstadium der Einnahme (1 Jahr und weniger) die positiven Wirkungen belegbar sind, bei langjähriger Einnahme ist hingegen ein weniger guter Effekt zu erwarten. Ferner wird *Galantamin* eine starke, mit Morphin vergleichbare, analgetische Wirkung zugeschrieben.

Pharmakokinetik

Galantamin wird nach peroraler Gabe rasch resorbiert. Es zeigt keinen First-Pass-Effekt und hat praktisch keine Plasmaproteinbindung. Die Bioverfügbarkeit beträgt 90 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1–2 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei ungefähr 10 Stunden. *Galantamin* wird zu etwa 75 % hauptsächlich durch CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Die Metabolite sind beim Menschen ohne Wirkung. Die Ausscheidung erfolgt zu mehr als 90 % mit dem Urin. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei gesunden Jugendlichen etwa 5 Stunden, bei Alzheimer-Patienten etwa 8 Stunden.

Indikationen

Galantamin ist zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelgradigen Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassen. Nach einigen Studien scheint *Gal-*

lantamin auch bei gleichzeitiger zerebrovaskulärer Erkrankung sowie bei wahrscheinlicher vaskulärer Demenz wirksam zu sein.

Unerwünschte Wirkungen

Wie andere Cholinesterasehemmer verursacht *Galantamin* vorwiegend gastrointestinale Störungen wie Brechreiz, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Weitere Nebenwirkungen, die 10 % der Behandelten betreffen, sind Gewichtsverlust, Durchfall, Schwindel, Kopf- oder Bauchschmerzen. Auch Tremor wurde beobachtet. Unerwünschte Wirkungen treten besonders initial während der Dosissteigerung auf. Über das Auftreten schwerwiegender Hautreaktionen unter der Behandlung mit *Galantamin* wurde informiert. Beim ersten Auftreten eines Hautausschlags sollte die Therapie beendet werden.

Wechselwirkungen

Bisher sind keine relevanten Interaktionen klinisch dokumentiert. Grundsätzlich ist jedoch damit zu rechnen, dass *Galantamin* Anticholinergika entgegenwirkt und auch die Wirkung von β-Adrenozeptorblockern oder *Digoxin* sowie die Wirkung von depolarisierenden Muskelrelaxanzien wie *Suxamethoniumchlorid* verstärken könnte. Substanzen mit einer starken Hemmwirkung auf CYP2D6 (*Paroxetin*, *Chinidin*, *Fluoxetin*, *Fluvoxamin*) oder CYP3A4 (*Ketoconazol*, *Erythromycin*, *Ritonavir*) können zu einem Anstieg der Konzentration von *Galantamin* und einer entsprechenden Zunahme von cholinergen Nebenwirkungen führen.

Kontraindikationen

Galantamin darf nicht bei Vorliegen von (schweren) Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen, Bradykardie, Reizleitungsstörungen, Sick-Sinus-Syndrom, *Ulcus ventriculi*, obstruktiven Atemwegserkrankungen, Krampfneigung, Obstruktion der ableitenden Harnwege oder während Rekonvaleszenz nach Blasenoperationen angewendet werden. Kinder sind von der Behandlung ausgeschlossen. Mangels Erfahrung gilt für die Schwangerschaft und Stillzeit strenge Indikationsstellung bzw. Kontraindikation.

Dosierung

Initial wird eine TD von 8 mg (2-mal tgl. 4 mg) empfohlen, die bei guter Verträglichkeit und nicht ausreichender Wirkung ab dem 3. Monat auf 2-mal tgl. 8 mg, bzw. 2-mal tgl. 12 mg erhöht werden kann. Als Retardzubereitung beträgt die Dosis einmal tgl. 8 mg.

5.2 Cholinesterasehemmer

Kommentar

Bereits 2007 hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Nutzenbewertung für Cholinesterasehemmer vorgelegt. Zu *Galantamin* gibt es inzwischen weitere Studiendaten, die den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veranlassten, das IQWiG den Nutzen von *Galantamin* erneut untersuchen zu lassen. Das IQWiG bescheinigt zwar keinen Nutzen bei Alltagskompetenz, *Galantamin* kann bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz, zumindest bei einer höheren Dosis, die Denk- und Merkfähigkeit positiv beeinflussen.

Handelspräparate (Auswahl)

Galanaxiro® 8/16/24 mg (Medical Valley Invest AB / Xiromed), Redardkps.

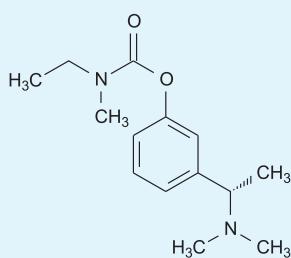
Galnora® 8/16/24 mg (TAD Pharma GmbH), Retardkps.

Reminyl® 8/16/24 mg, 4 mg/ml (Janssen-Cilag), Lsg., Retardkps.+ Generika

Galantamin Firma® (Firma), Retardkps., Lsg. z. Einnehmen (Generika)

Rivastigmin

Rivastigmin, 3-[(1*S*)-1-(Dimethylamino)ethyl]-phenyl-ethyl(methyl)carbamat, wird als (Hydrogen)-tartrat, Smp. 123–125 °C, peroral appliziert oder als lipophile basische Substanz perkutan als Pflaster.



Wirkungen

Rivastigmin hemmt die Acetylcholinesterase und die Butyrylcholinesterase vom Carbamattyp. Es wird angenommen, dass durch Verlangsamung des Abbaus von *Acetylcholin* die cholinerge Neurotransmission

gefördert wird. Aus diesem Grund kann *Rivastigmin* die bei der Alzheimer-Krankheit auftretenden cholinerg vermittelten kognitiven Defizite günstig beeinflussen.

Wie eine placebokontrollierte Studie zeigte, ist *Rivastigmin* auch bei Parkinson-Patienten wirksam. Nach einer Behandlungszeit von 24 Wochen hatten sich ähnliche Therapieeffekte ergeben, wie sie von Alzheimer-Patienten bekannt sind.

Pharmakokinetik

Nach peroraler Gabe erfolgt eine schnelle und vollständige Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 1 Stunde gefunden. Die Bioverfügbarkeit beträgt 40 %. Der Wirkstoff passiert die Blut-Hirn-Schranke. Die Metabolisierung, Hydrolyse des Carbamats, führt zu unwirksamen Metaboliten, die renal eliminiert werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 0,6–2 Stunden, die Wirkdauer liegt bei 10–12 Stunden.

Indikationen

Rivastigmin ist zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz sowie der leichten bis mittelschweren Demenz bei idiopathischem M. Parkinson zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen

Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Diarröh, Schwindel, Somnolenz, Agitiertheit, Verwirrtheit, Depression, Kopfschmerz und Schlaflosigkeit sind typische cholinerge Begleiteffekte, die anfangs stärker auftreten können. Weiter kann es besonders bei weiblichen Patienten zu Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust kommen. Als selten gelten gastrointestinale Blutungen, Angina pectoris und Synkopen. Inwieweit berichtete Infekte der Atemwege oder Harnwege auf *Rivastigmin* zurückzuführen sind, ist nicht vollständig geklärt. Die transdermale Applikationsform führte gegenüber der peroralen Darreichungsform von *Rivastigmin* in Studien bei gleicher Wirkung zu einer besseren Verträglichkeit hinsichtlich unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen.

Wechselwirkungen

Eine Wirkungsverstärkung von Muskelrelaxanzien (Succinylcholintyp), kann nicht ausgeschlossen werden. Die Wirkung von Anticholinergika wird durch *Rivastigmin* abgeschwächt.

Kontraindikationen

Rivastigmin soll bei Leberfunktionsstörungen und Reizleistungsstörungen nicht angewendet werden. Vorsicht ist außerdem bei Magengeschwüren, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma, Krampfanfällen, Harnstauung, obstruktiven Lungenerkrankungen sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit geboten.

Dosierung

Initial peroral 2-mal tgl. 1,5 mg, nach 14 Tagen Dosis um 1,5 mg pro ED bis zu 6 mg steigern. Höchstdosis 2-mal tgl. 6 mg. Einnahme zu der Mahlzeit. Bei Anwendung als Pflaster beträgt die tägliche Erhaltungsdosis 9,5 mg.

Kommentar

Beim Vergleich der Wirkstoffe *Rivastigmin* und *Donepezil* zeigen sich für *Rivastigmin* deutlich mehr

unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und Gewichtsabnahmen. Beim Vergleich von *Rivastigmin* mit *Galantamin* sind keine Unterschiede zu erkennen. Die transdermale Anwendung kann bei der häuslichen Pflege von Patienten mit Alzheimer-Krankheit hinsichtlich einer verbesserten Therapieadhärenz eine Alternative zur peroralen Applikation sein.

Handelspräparate (Asuwahl)

Exelon® 1,5/3,0/4,5/6,0mg, 2mg/ml (Novartis Pharma GmbH), Kps., Lsg. z. Einnehmen, + Generika

Exelon® 4,6/9,5/13,3 mg/24h (Novartis Pharma GmbH), transdermales Pfl. + Generika

Nimvastid® 1,5/3,0/4,5/6,0mg (TAD Pharma GmbH), Kps.

Rivastigmin Firma® (Firma), Kps., Lsg. z. Einnehmen, transdermales Pfl. (Generika)

5.3

Durchblutungsfördernde Stoffe

Bencyclan

Siehe Kap. 23.

Inositolnicotinat

Siehe Kap. 23.6.

Nicergolin

Nicergolin Ph.Eur., [(8β)-10-Methoxy-1,6-dimethylergolin-8-yl]methyl-5-bromnicotinat, ein partialsynthetisches Derivat aus der Gruppe der Mutterkornalkaloide, eine kristalline Substanz, Smp. 136–138 °C, kann peroral appliziert werden.

Wirkungen

Nicergolin ist primär ein α_1 -Adrenozeptorantagonist und vermittelt eine Erweiterung verengter Blutgefäße durch einen reduzierten Sympathikotonus und führt



somit zu einer Erhöhung des arteriellen Blutflusses. Die Substanz hat zudem blutgerinnungshemmende Eigenschaften. Darüber hinaus beeinflusst *Nicergolin* auch die Funktion anderer Neurotransmitter. Positiv wirkt sich die metabolische Funktion aus, verbunden mit einer verbesserten Nutzung von Sauerstoff und Glucose. Auch soll *Nicergolin* neurotrophische und antioxidative Eigenschaften aufweisen.

Pharmakokinetik

Nicergolin wird nach peroraler Gabe schnell und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt re-

5.4 Weitere Antidementiva

sorbiert. Es unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt. Die Plasmaproteinbindung beträgt 82–87 %. Im Blutplasma liegt *Nicergolin* überwiegend an das Saure Alpha-1-Glykoprotein gebunden vor. Die Substanz wird vollständig metabolisiert. Es entstehen pharmakologisch aktive Metabolite, die zu 80 % über die Niere und zu 10 % mit den Fäzes ausgeschieden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2,5 Stunden, die der Metabolite ist bedeutend länger.

Indikationen

Nicergolin ist zur unterstützenden Behandlung bei Hirnleistungsstörungen im Alter (hirnorganisches Psychosyndrom) mit den Leitsymptomen Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Gesamtorientierung sowie Schlafstörungen zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen

Vereinzelt kann es nach peroraler Gabe von *Nicergolin* zu geringfügigen Magenbeschwerden kommen, welche durch Einnahme zu den Mahlzeiten vermieden werden können. Gelegentlich treten vorübergehend leichte Hitzegefühle, Kopfdruck, Müdigkeit und Schlauflosigkeit sowie Hautrötung auf. Aufgrund der α -adrenergen Wirkung kann es vor allem bei Patienten mit niedrigem Blutdruck zu einem mäßigen Blutdruckabfall, eventuell mit kreislaufbedingten Schwindelzuständen, kommen.

Wechselwirkungen

Nicergolin verbessert die Fließeigenschaften des Blutes durch Verminderung der Plättchenaggregation und Blutviskosität. Deshalb ist eine Kontrolle der Blutungszeit notwendig. Bei gleichzeitiger Einnahme von blutdrucksenkenden Mitteln kann die Wirkung durch *Nicergolin* verstärkt werden. Auch die Effekte von β -Adrenozeptorblockern am Herz können verstärkt werden. Die Wirkung von α - oder β -Sympathomimetika wird durch *Nicergolin* hingegen abgeschwächt.

Kontraindikationen

Nicergolin darf nicht bei frischem Herzinfarkt, schwerer Bradykardie, akuten Blutungen, Kollapsgefahr und bei orthostatischer Dysregulation angewendet werden. Eine strenge Indikationsstellung gilt während der Schwangerschaft (Abortgefahr) und Stillzeit.

Dosierung

Mittl. Dosis 2–3-mal tgl. 5–10 mg oder Retardzubereitungen einmal (vor dem Frühstück) 20–30 mg peroral; bei ungenügender Wirkung TD bis 60 mg, bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren.

Kommentar

Nicergolin verbessert die Hirndurchblutung und ist daher als Adjuvans beim hirnorganischen Psychosyndrom zugelassen. Bei Alzheimer-Demenz, insbesondere bei schwereren Form, ist eine Wirkung bisher nicht beschrieben und auch kaum zu erwarten.

Nicergolin war früher als Nootropikum für die Indikation Adjuvans bei hirnorganischem Psychosyndrom mit den Leitsymptomen Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Gesamtorientierung und Schlafstörungen zugelassen. Diese Indikation stimmt nicht mehr mit den heutigen Definitionen von Antidementiva überein. Es wurden keine Studien zur Wirksamkeit als Antidementivum nach den gültigen Kriterien veröffentlicht, auch nicht bei der vaskulären Demenz. *Nicergolin* ist deshalb in der psychiatrischen Pharmakotherapie nicht mehr indiziert.

Handelspräparate

Nicergolin-neuraxpharm® 10/30 (neuraxpharm Arzneimittel GmbH), Filmtabletten.

5.4

Weitere Antidementiva

Ginkgo-Extrakte

Aus den Blättern des Baumes *Ginkgo biloba* L. wird, meist mit Aceton (60 %), ein Extrakt gewonnen, der

sich hauptsächlich aus drei Fraktionen zusammensetzt: Ginkgoflavonglykoside, Ginkgolide und Bilabolide. Die Flavonoidfraktion enthält mehr als 30 Inhaltsstoffe, vorwiegend Glykoside von Kämpferol, Quercetin und Isorhamnetin. Daneben finden sich

Biflavone und Proanthocyanidine. Charakteristische Inhaltsstoffe sind die Ginkgolide A, B und C (Diterpenlactone) und das Sesquiterpen Bilobalid. Die Spezialextrakte sind bezüglich Ginkgoliden und Terpenlactonen angereichert und hinsichtlich Ginkgolsäure abgereichert. Die meisten pharmakologischen Untersuchungen wurden mit den Extrakten EGb 761 und LI 1370 durchgeführt.

Wirkungen

Mehrere Wirkungen konnten in Studien nachgewiesen werden. So wirken *Ginkgo-Extrakte* profibrinolytisch und antagonistisch zum plättchenaktivierenden Faktor (PAF). Somit wird die Thrombozytenaggregation gehemmt, wodurch die Mikrozirkulation und damit die Durchblutung gefördert wird. Ginkgoextrakte haben Radikalfängereigenschaften. Diese Wirkung gegen reaktive Sauerstoffspezies wird vor allem durch die enthaltenen Flavonoide vermittel. Auch die Hypoxietoleranz des Gehirns wird gesteigert, Ödembildungen (Retina und Hirn) werden gehemmt. *Ginkgo*-Extrakte wirken dank des Bilobalid Nervenzellen schützend und verbessern Gedächtnisleistung und Lernvermögen. Eine wesentliche Rolle bei den Wirkungen der Inhaltsstoffe dürfte die Beeinflussung der Genexpression spielen. Der Extrakt EGb 761 veränderte die Expression von mindestens 155 Genen in Microarray-Studien. Darunter befanden sich Transkriptionsfaktoren, Gene für antioxidative Enzyme, Mitochondrienproteine und Proteine der DNA-Synthese und -Reparatur. Als weiterer Mechanismus wird ein Einfluss der Terpenlactone auf verschiedene Rezeptoren diskutiert.

Pharmakokinetik

Besonders die Ginkgolide und Bilobalid werden aus dem Magen-Darm-Trakt schnell und gut resorbiert. Die Plasmaproteinbindungen betragen für Ginkgolid A 43 %, Ginkgolid B 47 % und Bilobalid 67 %. Sie werden mit Eliminationshalbwertszeiten von 3–7 Stunden ausgeschieden.

Indikationen

Symptomatische Behandlung hirnorganischer Leistungsstörungen, Schwindel, Ohrgeräusche, Kopfschmerzen, Claudico intermittens, Vertigo und Tinnitus.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen treten selten bis sehr selten auf. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören leichte Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, zentrale Störungen wie Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Unruhe, Verwirrung sowie allergische Reaktionen. In Einzelfällen wurde über Blutungen berichtet.

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen sind mit Antikoagulanzien möglich.

Kontraindikationen

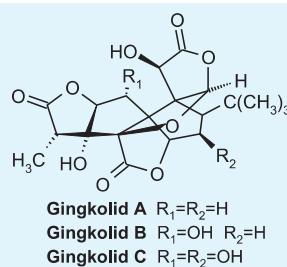
Da keine Daten bei Anwendung von Kindern und in Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen, sollte *Ginkgo* in diesen Fällen nicht angewendet werden. Vorsicht ist wegen erhöhter Blutungsgefahr beim Vorliegen des Von-Willebrand-Jürgens-Syndroms sowie bei ererbten oder erworbenen Gerinnungsstörungen und bei gleichzeitiger Anwendung peroraler Antikoagulanzien oder Thrombozytenfunktionshemmer geboten.

Dosierung

Mittl. Dosis 3-mal tgl. 40–80 mg peroral.

Kommentar

Die Wirkungen von *Ginkgo*-Extrakten sind sehr gut untersucht. Die Spezialextrakte sind heute als pflanzliche Antidementiva anerkannt und in den S3-Leitlinien aufgeführt. Die Kommission der European Scientific Cooperative on Phytotherapy



5.4 Weitere Antidementiva

(ESCOP) empfiehlt seine Verwendung bei primärer und sekundärer Demenz. In der aktuellen internationalen Leitlinie der World Federation of Societas of Biological Diseases werden *Ginkgo*-Extrakte als gleichwertig effektiv zu Cholinesterase-Hemmern und Memantin und dabei als besser verträglich beurteilt. Bei Nahrungsergänzungsmitteln mit *Ginkgo*-Extrakten, etwa aus Supermärkten oder aus Drogerien, ist die gewünschte Wirkung unklar, da deren Qualität oft fragwürdig ist und wissenschaftliche Studien fehlen.

Handelspräparate (Auswahl)

Alle Präparate enthalten den Spezialextrakte EGb 761 oder LI 1370

Tebonin® 40/80/12/240 mg (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG), Filmtabletten /-speziell /-intens, Konzentrat, Lsg.

Binko® 40/80/120 mg (Klinge Pharma GmbH), Filmtabletten.

Gingium® 40/80/12/240 mg (HEXAL AG), Filmtabletten /-speziell /-intens Lsg. /-extra Filmtabletten.

Gingobeta® (betapharm Arzneimittel GmbH), Filmtabletten.,

Ginkgo AL® (ALIUD Pharma), Filmtabletten, Trpf.

Ginkgo-Maren® 120/240 mg (Hermes Arzneimittel GmbH), Filmtabletten.

Ginkgo Sandoz® 120 mg (Hexal AG), Filmtabletten.

Ginkgo STADA® (STADA Consumer Health Deutschland GmbH), Filmtabletten, Trpf.

Ginkobil® ratiopharm 40/80/12/240 mg (ratiopharm GmbH), Filmtabletten.

Wirkungen

Memantin, ein Derivat von *Amantadin*, ist ein moderat affiner nichtkompetitiver Antagonist des NMDA-Rezeptors und greift somit ins glutamaterge System ein. Störungen im glutamatergen Neurotransmitter-System spielen in der Pathophysiologie primärer Demenzen eine bedeutende Rolle. Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass das cholinerge Defizit nicht allein verantwortlich für die Demenz ist, sondern Störungen im glutamatergen Neurotransmitter-System entscheidend beteiligt sind. Deshalb ist die Beeinflussung dieses Systems im Gehirn, die vorwiegend über NMDA-Rezeptoren erfolgt, ein erfolgversprechender Behandlungsansatz. Ob allerdings Patienten mit Alzheimer-Demenz von einer Behandlung mit *Memantin* profitieren, ist auf Grund unvollständiger Datenlage nach wie vor unklar.

Nach neueren Untersuchungen soll *Memantin* auch bei amputierten Personen die Entstehung von Phantomschmerzen verhindern, und sowohl bei M. Alzheimer als auch bei vaskulären und toxischen Demenzen wirksam sein. Eine Behandlung mit *Memantin* kann das Nachlassen der kognitiven und funktionalen Fähigkeit verlangsamen.

Pharmakokinetik

Memantin wird nach peroraler Gabe schnell und vollständig resorbiert. Maximale Blutkonzentrationen werden nach 2–4 Stunden ermittelt, die Plasmaproteinbindung liegt unter 10 %. Die Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form biphasisch mit Eliminationshalbwertszeiten von 4–9 bzw. 40–65 Stunden zu 75–90 % renal und 10–25 % mit den Fäzes.

Indikationen

Memantin ist zur Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen

Es können motorische Unruhe, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verwirrtheit, Halluzinationen, Verstopfung, anormaler Gang, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen sowie erhöhte Krampfbereitschaft auftreten.

Wechselwirkungen

Memantin verstärkt die Wirkung von Anticholinergika und Dopaminagonisten. Die Wirkung von Neuroleptika und Barbituratoren kann abgeschwächt werden. Eine Therapie zusammen mit *Donepezil* zeigte in Studien zwar synergistische Effekte, deren klinische Relevanz ist allerdings fraglich. Zu berücksichtigen



sind Wirkungsverstärkungen bei gleichzeitiger Gabe mit anderen NMDA-Antagonisten wie *Amantadin*, *Ketamin* oder *Dextromethorphan*.

Kontraindikationen

Schwere Nierenfunktionsstörungen und Epilepsie verbieten die Anwendung von *Memantin*. Auch während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten unter 18 Jahren darf die Substanz nicht angewendet werden. Vorsicht ist bei alkalischem Urin (z. B. bei Vegetariern) geboten, da die renale Ausscheidung von *Memantin* verzögert werden kann.

Dosierung

Initial morgens peroral einmal tgl. 5 mg in der 1. Woche, in der 2. Woche bis 2-mal tgl. 5 mg, in der 3. Woche tgl. morgens 10 mg, abends 5 mg, ab 4 Woche 2-mal tgl. 10 mg.

Kommentar

Memantin ist der einzige NMDA-Rezeptor-Antagonist, der zur Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz zugelassen ist. Seine Wirksamkeit wird kontrovers diskutiert. Der G-BA hat festgestellt, dass sich hinsichtlich der Vermeidung einer relevanten Verschlechterung im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit ein Beleg für einen Nutzen von *Memantin* bei Patienten mit Alzheimer-Demenz ergibt. Im Bereich der alltagspraktischen Fähigkeiten zeigte sich bei Beachtung der unsicheren Responsekriterien und der gleichzeitig geringen Größe des Effekts lediglich ein schwacher Hinweis auf einen Nutzen von *Memantin*.

Handelspréparate (Auswahl)

Axura® 5/10/15/20 mg (Merz Pharmaceuticals GmbH), Filmtbl., Lsg. + Generika

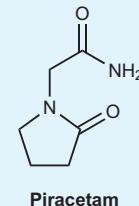
Ebixa® 5/10/20 mg (Lundbeck GmbH), Filmtbl., Trpf., Lsg. + Generika

Memando® 10/20 mg (TAD Pharma GmbH), Filmtbl.

Memolan Initial® 5/10/15/20 mg (G.L.Pharma GmbH), Filmtbl.

Memantin Firma® (Firma), Filmtbl. und/oder Schmelztbl.

lösliche, kristalline Substanz, Smp. 151–153 °C, die peroral und parenteral appliziert wird.



Piracetam

Wirkungen

Piracetam ist ein zyklisches Derivat der γ -Aminobuttersäure (GABA). Es soll zu einer Aktivierung des Energiestoffwechsels im Gehirn führen, wobei dem Turnover ADP \rightarrow ATP \rightarrow ADP (ATP-Rotation) besondere Bedeutung zugemessen wird. Es liegen Hinweise vor, dass *Piracetam* eine Steigerung der herabgesetzten Stoffwechselaktivitäten in der hypoxisch geschädigten Hirnrindenzelle bewirkt. Hervorgehoben wird auch eine selektive Wirkung auf Cortexzellen.

Piracetam dient durch die Anregung des zellulären Zuckerstoffwechsels und der Sauerstoffverwertung im Gehirn der symptomatischen Behandlung chronischer, hirnorganisch bedingter Leistungsstörungen. Durch die Gabe von *Piracetam* kann es im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes zu einer Verbesserung der Symptome Gedächtnis-, Konzentrations- und Denkstörung, von Antriebs- und Motivationsmangel sowie von Ermüdbarkeit bei Demenzkranken kommen. Die anhaltende Wirksamkeit von *Piracetam* bei Demenz ist umstritten.

Pharmakokinetik

Piracetam wird nach peroraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die Plasmakonzentration entspricht in ihrem Verlauf nach peroraler Gabe weitgehend derjenigen nach i.v.-Applikation. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30–60 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 15 %. *Piracetam* passiert leicht die Blut-Hirn-Schranke. Es reichert sich außerdem im Liquor an, ein Maximum wird nach 8 Stunden erreicht. Eine Dosis wird innerhalb 30 Stunden unverändert und praktisch vollständig renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 4–6 Stunden.

Indikationen

Piracetam wird bei Hirnleistungsstörungen im Alter, hirnorganischem Psychosyndrom, Konzentra-

Piracetam

Piracetam Ph.Eur., 2-(2-Oxo-1-pyrrolidinyl)-acetamid, ist eine in Wasser im Verhältnis 1:4

5.4 Weitere Antidementiva

tionssschwäche und Gedächtnissstörungen und bei gesteigerter Ermüdbarkeit sowie zur adjuvanten Behandlung von Myoklonus-Syndromen corticalen Ursprungs eingesetzt. *Piracetam* kommt gelegentlich auch zur systemischen Behandlung bei Hörsturz zur Förderung der Durchblutung sowie bei Kindern und Jugendlichen zur Linderung von leichter bis mittelschwerer Legasthenie zum Einsatz.

Unerwünschte Wirkungen

Zu den Nebenwirkungen von *Piracetam* zählen vor allem Gewichtszunahmen, verstärkte Erregbarkeit, Rastlosigkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Zudem kann es zu Angststörungen oder Depressionen kommen. Magen-Darm-Beschwerden mit Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sind ebenfalls möglich.

Wechselwirkungen

Piracetam verstärkt möglicherweise die Wirkung von Antikoagulanzien. Bei gleichzeitiger Einnahme von *Piracetam* und Schilddrüsenhormonen muss mit vermehrter Erregung und Reizbarkeit gerechnet werden. Die Nebenwirkungen von Neuroleptika können durch *Piracetam* verstärkt werden. Auch die Effekte von ZNS-wirksamen Substanzen wie opioiden Schmerzmitteln, Barbituratoren oder Antidepressiva, werden möglicherweise bei gleichzeitiger Verabreichung verstärkt.

Kontraindikationen

Vorsicht ist bei agitierten Depressionen, psychomotorischer Unruhe sowie bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen geboten. In der Schwangerschaft, besonders im 1. Trimenon, sollte auf eine Anwendung verzichtet werden, ebenso während der Stillzeit.

Dosierung

Bei peroraler Gabe im Mittel 3-mal tgl. 800–1600 mg, Kinder nach Alter entsprechend weniger; parenteral i. m., i. v. oder als Infusion tgl. 3–12 g. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antikonvulsiva sollte nicht unterbrochen werden.

Hinweis: Wegen zentraler Erregung nicht abends einnehmen.

Kommentar

Die Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie,

Psychosomatik und Nervenheilkunde bewerten *Piracetam* als nicht empfehlenswert, da die Wirkungen nicht ausreichend nachgewiesen sind und die Nebenwirkungen in keinem günstigen Verhältnis zum Nutzen stehen.

Handelspräparate (Auswahl)

Cebrotonin® 800 mg (Cheplapharm Arzneimittel GmbH), Filmtbl.

Nootrop® 800/1200/3000 mg, 12 g/60 ml (UCB), Filmtbl., Lsg.

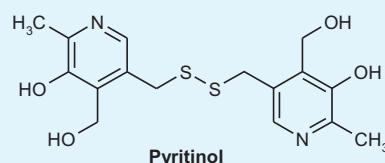
Piracetam-Elbe-Med® 1 g/5 ml (Hofmann & Sommer GmbH u. Co. KG), Filmtbl., Lsg.

Piracetam-neuraxpharm® 800/1200/3000 mg, 12 g/60 ml (neuraxpharm), Filmtbl., Lsg. Granulat

Piracetam-ratiopharm® 800/1200 mg (ratiopharm GmbH), Filmtbl., Saft, Inj.-Lsg.

Pyritinol

Pyritinol, 5,5'-(Disulfandiylidimethylen)bis[4-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-pyridinol], ist ein schwefelhaltiges Derivat von *Pyridoxin*. Es handelt sich um eine kristalline Substanz, Smp. 218–220 °C, die in Form des Dihydrochlorid-Monohydrats, Smp. 184 °C, peroral eingesetzt werden kann.



Wirkungen

Pyritinol wird als dynamisierendes Neuroleptikum bezeichnet, das die Vigilanz durch Aktivierung der kortikalen und subkortikalen Strukturen heben sowie den Hirnstoffwechsel ökonomisieren soll. Als Folge kann die Hirndurchblutung gefördert und damit zahlreiche Begleiterscheinungen der zerebralen Insuffizienz beseitigt werden. Die Wirkung wurde allerdings durch klinische Studien nicht hinreichend belegt. Ernste Nebenwirkungen sind häufig.

Pharmakokinetik

Pyritinol wird nach peroraler Gabe gut resorbiert. Pharmakologisch wirksam sind die aus der Spaltung an der Sulfidbrücke hervorgehenden *Pyridoxin*-

Reste (Vitamin B6). Die Bioverfügbarkeit liegt bei über 80 %. Das Wirkungsmaximum tritt nach 30–60 Minuten ein. Die Eliminationshalbwertzeit liegt zwischen 2,5–8 Stunden. Der Wirkstoff passiert die Blut-Hirn-Schranke und reichert sich in der grauen Substanz an. *Pyritinol* und die ebenfalls pharmakologisch wirksamen Metabolite und ihre Konjugate werden innerhalb von 24 Stunden zu über 70 % über die Nieren ausgeschieden, 5 % erscheinen in den Fäzes.

Indikationen

Pyritinol dient der symptomatischen Behandlung von Hirnleistungsstörungen im Alter mit der Leitsymptomatik vorzeitige Ermüdbarkeit, Störungen der geistigen Leistungsfähigkeit, wie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie depressive Stimmungslage mit Interessensverlust.

Unerwünschte Wirkungen

Es können Schlafstörungen, erhöhte Erregbarkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Temperaturerhöhung, allergische Reaktionen, Juckreiz, Leberfunktionsstörungen, Störungen der Hämatopoese, gastrointestinale Beschwerden und Störungen der Geschmacksempfindung auftreten. Vereinzelt wurde über Autoimmunkrankheiten berichtet. Bis auf die zentral erregenden unerwünschten Wirkungen treten die UAW praktisch nur bei der Behandlung rheumatischer Patienten auf. Eine Kreuzallergie mit *Penicillamin* wird vermutet.

Wechselwirkungen

Unerwünschte Wirkungen von *Penicillamin*, *Gold* und *Sulfasalazin* können verstärkt werden.

Kontraindikation

Generell und besonders bei Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus ist erhöhte Vorsicht geboten, ferner bei Nieren- und schweren Leberfunktionsstörungen, schweren Blutbildveränderungen und Autoimmunerkrankungen, auch in der Anamnese. Vorsicht ist weiter bei gleichzeitiger Anwendung sogenannter Basistherapeutika geboten, da es zu einer gegenseitigen Verstärkung der unerwünschten Wirkungen kommen kann. Bei Überempfindlichkeit gegenüber *Penicillamin* soll auf die Anwendung von *Pyritinol* verzichtet werden. Eine strenge Indikationsstellung ist während der Schwangerschaft und der Stillzeit geboten.

Dosierung

Erwachsene erhalten peroral 600 mg, Kinder nach Alter 50–300 mg nach der Mahlzeit; parenteral tgl. 200–400 mg, in schweren Fällen bis tgl. 1000 mg als Infusion. Behandlung 6–8 Wochen, bei chronischem Gelenkrheumatismus mehrere Monate. Bei Kindern letzte Tagesgabe am frühen Nachmittag!

Kommentar

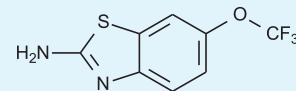
Pyritinol entspricht in seiner Wirkung den übrigen Pyridoxinderivaten (s. Kap. 41). Berichte über eine Wirksamkeit bei Alzheimer-Demenz scheinen nicht vorzuliegen und sind wohl auch kaum zu erwarten.

Handelspräparate

Encephabol® 100/200 mg (Merck Serono GmbH), Drg., Drg. Forte

Riluzol

Riluzol, 6-(Trifluormethoxy)-1,3-benzothiazol-2-amin, Smp. 231 °C, ist eine Substanz, die als weißes bis leicht gelbes Pulver in Wasser praktisch unlöslich ist und die peroral appliziert wird.



Riluzol

Wirkungen

Riluzol ist ein Natriumkanal-Blocker, der die Wirkungen des Neurotransmitters Glutamat abschwächt.

Pharmakokinetik

Nach peroraler Gabe wird *Riluzol* zu etwa 90 % resorbiert. Präsystemisch wird die Substanz individuell sehr unterschiedlich metabolisiert, sodass die Bioverfügbarkeit zwischen 30 % und 100 % schwanken kann. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1–1,5 Stunden erreicht, bei Einnahme mit einer fettrichen Mahlzeit etwas später. *Riluzol* unterliegt einer extensiven Biotransformation in der Leber, es wird vorwiegend durch CYP1A2 hydroxyliert und anschließend mit Glucuronsäure konjugiert.

5.4 Weitere Antidementiva

Die Eliminationshalbwertszeit liegt im Bereich von 12 Stunden. Etwa 91 % der Dosis werden in metabolisierter Form renal und rund 5 % mit den Fäzes ausgeschieden.

Indikationen

Riluzol ist zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zugelassen. Es verlängert die Überlebensdauer der Patienten.

Unerwünschte Wirkungen

Sehr häufig können Müdigkeit, Unwohlsein und erhöhte Werte der Transaminasen auftreten. Häufig sind Benommenheit, Erbrechen Durchfall, Schmerzen und Zunahme der Herzfrequenz möglich. Gelegentlich ist auch mit Anämie, allergischen Reaktionen und Pankreatitis zu rechnen.

Wechselwirkungen

Bisher wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Hemmstoffe von CYP1A2 wie *Coffein*, *Diclofenac*, *Diazepam*, *Nicergolin*, *Clomipramin*, *Imipramin*, *Fluvoxamin*, *Phenacetin*, *Theophyllin*, *Amitriptylin* und *Chinolone*, können möglicherweise die Elimination verringern, während Induktoren von CYP1A2 wie Zigarettenrauch, *Rifampicin* und *Omeprazol* die Elimination von *Riluzol* beschleunigen.

Kontraindikationen

Bei Patienten mit Lebererkrankungen oder initial hohen Transaminase-Werten, die den oberen Normbereich um mehr als das 3Fache übersteigen, darf *Riluzol* nicht angewendet werden.

Dosierung

Peroral 2-mal tgl. 50 mg

Kommentar

Riluzol ist zurzeit das einzige Medikament, das zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose eingesetzt werden kann. Die Substanz verlangsamt die Progression der Krankheit, führt aber nicht zu einer Heilung und hat keinen Nutzen hinsichtlich der funktionellen Fähigkeiten. Ob eine möglichst frühe *Riluzol*-Behandlung die Prognose der Krankheit dennoch verbessert und in einem früheren Stadium der Erkrankung eine längere Unabhängigkeit, ein Hinauszögern der mechanischen Beatmung und infolgedessen eine bessere Lebensqualität gewährleistet, bleibt bisher offen.

Handelspräparate (Auswahl)

Glentek® 50 mg (Glenmark Arzneimittel GmbH), Filmtbl.
Rilutek® 50 mg (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH), Filmtbl. + Generika
Riluzol Firma® (Firma), Filmtbl. + Generika