



## Antidementiva

Von Elke Engels

Antidementiva – Medikamentenwechsel kritisch zu bewerten	1
Strategien zur Gesprächsführung bei der Diagnose	2
Gesprächsführung in der Apotheke	3
Therapie der Demenz	3
Nicht empfohlene Medikamente bei Demenz	6
Sonderfall Ginko biloba	6
Fazit	7
Literatur	8

### **Antidementiva – Medikamentenwechsel kritisch zu bewerten**

Bei einigen Arzneimittelgruppen kann die Substitution durch ein rabattbegünstigtes wirkstoffgleiches Medikament oder durch ein als „preisgünstig“ definiertes Medikament Therapieprobleme auslösen. Diese Arzneimittelgruppen werden unter dem Begriff „kritische Indikationen“ zusammengefasst.

Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann:

Antiarrhythmika	Herzwirksame Glykoside
Antiasthmatika	Hormonale Kontrazeptiva
Antidementiva	Immunsuppressiva
Antidepressiva	Interferone
Antidiabetika	Neuroleptika
Antiepileptika	Opioid-Analgetika
Antikoagulantien	Thrombozytenfunktionshemmer
Antiparkinsonmittel	Zytostatika

Quelle: [Gute Substitutionspraxis - Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e. V.](#) (2)



Bislang gibt es nur wenige generische Zulassungen zu Antidementiva. Dies wird sich jedoch in Zukunft ändern. Daher soll an dieser Stelle schon einmal über diese wichtige Kritische Indikation berichtet werden.

Der Austausch eines Antidementivums gegen ein wirkstoffgleiches rabattbegünstigtes beziehungsweise ein als preisgünstig definiertes Medikament muss bei guter Einstellung vom Apotheker kritisch bewertet werden. Hauptgründe dafür sind, dass der Patient die Einnahme anders aussehender Medikamente verweigert oder dass ggf. das substituierte Medikament aufgrund der im Rahmen von generischer Zulassung möglichen Unterschiede der Plasmakonzentration des Wirkstoffs im Blut anders anschlägt und Wirkung und Nebenwirkung verändert wahrgenommen werden. Die Compliance kann hier stark beeinträchtigt werden. Insbesondere bei Demenzkranken ist der Aufbau einer tragenden Beziehung zwischen Arzt und Patient unumgänglich, um die Compliance hinsichtlich der Medikamenteneinnahme auch bei fortschreitender Erkrankung zu gewährleisten. Wie sensibel die Behandlung von Demenzpatienten stattfinden muss, zeigen allein schon die in aktuellen Demenzleitlinien vorgeschlagenen Strategien der Gesprächsführung bei der Mitteilung der Diagnose (1). Hier ein Auszug:

### **Strategien zur Gesprächsführung bei der Diagnose - SPIKES-Schema (3)**

In Anlehnung an Erfahrungen über „schwierige“ Gespräche, die bislang vornehmlich im onkologischen Bereich wissenschaftlich untersucht wurden, kann das SPIKES–Schema (3) als 6-Stufen-Plan hilfreich sein:

**Im ersten Schritt** geht es darum, das Gespräch so zu planen, dass auf eine ruhige patientenzentrierte Umgebung geachtet wird.

**Im zweiten Schritt** gilt es, die Wahrnehmung des Patienten über seine Erkrankung zu erfahren und durch offene Fragen Klarheit darüber zu gewinnen, was er bereits weiß und wie er die Situation interpretiert.

**Im einem dritten Schritt** ist es von Vorteil, eine Art „Einladung“ des Patienten zu erhalten, um die Diagnose mitteilen zu können. Daher kann es hilfreich sein, bereits vor der Durchführung der Untersuchungen mit dem Patienten und Angehörigen zu besprechen, wie mit den Ergebnissen verfahren werden soll.

**Im vierten Schritt** kann dann eine portionsweise, patientengerechte Wissensvermittlung stattfinden. Dabei sollte durch offene Nachfragen geprüft werden, ob wichtige Inhalte verstanden wurden (zu beachten ist, dass manchmal auch nicht verstanden werden will).

**Im fünften Schritt** kommt es darauf an, durch eine akzeptierende Grundhaltung Verständnis für die Gefühlsregungen des Patienten und der Angehörigen zu zeigen (z.B. „Ich verstehe, dass das jetzt erst einmal schwer für Sie ist.“)



Im **sechsten und letzten Schritt** haben sich eine Zusammenfassung und eine richtungsweisende Zukunftsplanung bewährt. Es kommt darauf an, die gegenseitig vermittelten Informationen zusammenzufassen und Konsequenzen für die weitere Vorgehensweise zu ziehen (3). Wichtig ist zudem, eine Perspektive zu eröffnen (z.B. „Ich stehe Ihnen als Ihr Arzt/Ihre Ärztin zur Seite.“)

## **Gesprächsführung in der Apotheke – frühe Diagnose verbessert therapeutische Möglichkeiten**

Einige Elemente dieser Gesprächsführung können auch beim Beratungsgespräch in der Apotheke übernommen werden. Empathie ist ganz wichtig: „Ich verstehe Ihre Verunsicherung.“ „Ich bin ganz bei Ihnen, wenn Sie Angst vor einem Besuch beim Neurologen haben. Aber eine genaue Diagnose ermöglicht die bestmögliche Therapie.“

Viele Arten der Demenz entwickeln sich langsam, der Patient ist beim Auftreten erster Symptome bei Krankheitsbeginn noch nicht orientierungslos. Viele Betroffene bemerken ganz bewusst, dass sie Aussetzer haben, trauen sich aber nicht zum Arzt zu gehen. Es ist peinlich darüber zu sprechen und die Angst vor der Diagnose ist sehr groß. Auch die jeweiligen Partner wollen die Krankheit nicht akzeptieren. Das Leben würde sich schlagartig verändern, glauben sie. Die Angst vor dem Verlust der Selbstständigkeit (Führerscheinverlust, Bedienen von Maschinen etc.) lähmt. Dabei kann die frühe Diagnose das Fortschreiten der Krankheit in vielen Fällen verzögern.

## **Therapie der Demenz am Beispiel von Morbus Alzheimer (1)**

Es gibt verschiedene Formen der Demenz. Allen gemein ist, dass der Patient im Verlauf der Krankheit zunehmend hilfloser wird. Nicht nur der Verlust der Eigenständigkeit, auch das Angewiesensein auf fremde Hilfe und die Angst vor einem eventuellen Aufenthalt im Altenheim als letzte Option macht den Betroffenen Sorge. Da die Krankheit progredient verläuft, ist jede Stabilisierung bzw. Erhaltung des Gesundheitszustandes ein Gewinn. Um dies zu kontrollieren, muss die Therapie regelmäßig überwacht werden. Bei guter Einstellung gibt eine konstante Arzneimitteltherapie den Patienten Sicherheit. Alles Gewohnte ist vertraut. Auch die Betreuer und Angehörigen profitieren davon, da sie unmittelbar mit den Ängsten und unberechenbaren Reaktionen der Demenzkranken konfrontiert werden.

## **Antidementiva mit belegter Wirkung bei der Behandlung von Morbus Alzheimer**

Für die Behandlung der Alzheimer-Demenz sind derzeit in Deutschland die **Cholinesterasehemmer** Donepezil, Rivastigmin und Galantamin für die leichte und mittelschwere Alzheimer-Demenz sowie **der NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-) Antagonist** Memantin für die moderate und schwere Form der Krankheit zugelassen (10). Für Rivastigmin liegt seit Anfang des Jahres 2006 auch eine Zulassung für die Behandlung der Parkinson-Demenz vor (4).



## Die Wirkung der Cholinesterasehemmer (1)

Für die Gedächtnisleistung und die Konzentrationsleistung spielt der Überträgerstoff Acetylcholin im Gehirn eine ausschlaggebende Rolle. Die Acetyl-Cholinesterase-Hemmer verhindern, dass Acetylcholin zu rasch abgebaut wird. Dadurch kann es nach 3-6 Monaten zu einer Stabilisierung der Symptome im kognitiven Bereich kommen. Eine einschleichende Dosierung reduziert dabei das Nebenwirkungsrisiko. Gelegentlich wird auch eine geringfügige vorübergehende Verbesserung unter der Therapie beobachtet. Auch nicht kognitive Symptome können verbessert werden, beispielsweise Antriebslosigkeit, Desinteresse, Depressivität oder auch Halluzinationen. Cholinesterasehemmer können jedoch nicht als Ersatz für ein Neuroleptikum oder ein Antidepressivum gelten, welche spezifisch bei psychiatrischen Symptomen eingesetzt werden können.

Die Wirkung der Acetyl-Cholinesterasehemmer wurde in zahlreichen Studien belegt (1), so dass alle bisher veröffentlichten Leitlinien und Empfehlungen von deutschsprachigen und den meisten internationalen Fachgesellschaften den Einsatz von Cholinesterasehemmern empfehlen (5). Ihr Einsatz wird dennoch kontrovers diskutiert:

Während die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Februar 2005 ihre eindeutigen Empfehlungen zum Einsatz von Cholinesterasehemmern wiederholt, fordert das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Medizin (IQWiG) dringend Langzeitstudien zur Bestätigung der Therapieeffizienz.

Hier ein Auszug der aktuellen IQWiG Bewertung von Memantin bei Alzheimer-Demenz vom 27. April 2011. Die Bewertung wurde aufgrund nachträglicher Informationen und Zusatzanalysen zu bereits eingereichten Studien aktualisiert:

„...Es zeigten sich zumindest für eine Therapiedauer von sechs Monaten – in Ermangelung von Langzeitstudien – Belege für einen Nutzen von Memantin bei der Kognition, wie zum Beispiel Merk- und Erinnerungsfähigkeit, sowie Hinweise auf einen Nutzen bei alltagspraktischen Fähigkeiten (Alltagskompetenz, zum Beispiel Körperpflege).“ Die Ergebnisse können aufgrund der Studienlage nur mit zeitlicher Einschränkung positiv bewertet werden. Bei Arzneimitteln, die über Jahre eingenommen werden, fordert das IQWiG dringend Langzeitstudien (6).

Das britische NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), das in Großbritannien die Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von Medikamenten prüft, hat im April 2011 die Indikation für Antidementiva dagegen deutlich ausgeweitet. Donepezil, Galantamin und Rivastigmin werden nun auch bei milden Demenzerkrankungen erstattet; früher wurden die Kosten nur bei mittelschweren Erkrankungen übernommen. Memantin wird aktuellen Meldungen zufolge nur bei schwerer Demenz erstattet, oder bei mittelschwerer, wenn Kontraindikationen für andere Antidementiva vorliegen (11).



## **Gründe für den Einsatz der Cholinesterasehemmer**

Den Ausführungen der DEGAM-Leitlinie Nr. 12: Demenz 71 (1) entsprechend ist die Therapie oder eine Fortführung der Therapie mit Cholinesterasehemmern sinnvoll, wenn sie in ein Gesamtkonzept mit nicht medikamentösen Maßnahmen eingebettet ist, der Patient gut eingestellt ist und auf die Therapie anspricht, ein Therapiesgespräch vor Anwendung stattgefunden hat (Hinweis auf Nutzen und Risiken der Therapie) und der Scorewert in einem validierten Demenzttest (z.B. Mini-Mental-Status-Test - MMST) das Vorliegen einer Demenz bestätigt. (10-24 Punkte). Letzteres ermöglicht auch die Erstattung durch die Krankenkasse.

Die Therapie sollte beendet werden, wenn:

- die Nebenwirkungen nicht akzeptabel sind
- das Fortschreiten der Demenzsymptomatik nicht verlangsamt werden kann
- der Patient das Stadium der schweren Demenz (Mini-Mental-Status-Test <10) erreicht, so dass die Nervenzellen nicht mehr auf die Therapie ansprechen (Restfunktion ist für die Therapie Voraussetzung).

## **Wirkung des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)Rezeptorantagonisten Memantin (1)**

Der Wirkstoff Memantin ist seit 2002 in Deutschland für die Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer Demenz zugelassen (1). Es handelt sich dabei um einen selektiven, nichtkompetitiven N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA) Rezeptorantagonisten. Insgesamt ist die Studienlage für Memantin schlechter als für die Cholinesterasehemmer. Bei den durchgeführten Studien zeigten sich geringfügige Verbesserungen sowohl der Alltagsfähigkeiten als auch der kognitiven Leistungsfähigkeit. Auch eine reduzierte Pflegeabhängigkeit wurde in einer Studie beschrieben (7). Während die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Februar 2005 ihre Empfehlungen zum Einsatz von Memantin wiederholt, wird vom britischen NICE die Anwendung nur für Patienten bei schwerer Demenz empfohlen, oder bei mittelschwerer, wenn Kontraindikationen für andere Antidementiva vorliegen (11).

Die therapeutischen Effekte von Memantin werden kontrovers diskutiert. Aufgrund fehlender Alternativen erscheint ein individueller Therapieversuch mit Memantin jedoch weiterhin gerechtfertigt, wenn eine engmaschige Kontrolle der Patienten stattfindet und die Therapie beim Auftreten gravierender Nebenwirkungen abgebrochen wird (1).

## **Kombinationstherapie von Cholinesterasehemmern und Memantin**

Eine Studie untersuchte den Einsatz von Memantin in Kombination mit dem Cholinesterasehemmer Donepezil. In der Kontrollgruppe erhielten die Teilnehmer Plazebo und Donepezil. Es wurden kognitive Verbesserungen unter der Kombinationstherapie mit Memantin und Donepezil beobachtet (8). Die Verbesserung der kognitiven Effekte war jedoch relativ schwach, letztlich fehlt ein ausreichender Nachweis, ob mit den beiden unterschiedlichen Therapieprinzipien ein additiver Effekt möglich ist (9). In der S3-Leitlinie "Demenzen" (Kurzversion) 2009 (10) wird die Kombinationstherapie wie folgt empfohlen:



- Eine Add-on-Behandlung mit Memantin bei Patienten, die Donepezil erhalten, ist der Monotherapie mit Donepezil **bei schwerer Alzheimer-Demenz (MMST: 5-9 Punkte)** überlegen. Eine Add-on-Behandlung kann erwogen werden. (Empfehlungsgrad C, Evidenzebene Ib)
- Für eine Add-on-Behandlung mit Memantin bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz im **leichten bis oberen mittelschweren Bereich (MMST: 15-22 Punkte)**, die bereits einen Acetyl-Cholinesterase-Hemmer erhalten, wurde keine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer gezeigt. Sie wird daher nicht empfohlen. (Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib)
- Für eine Add-on-Behandlung mit Memantin bei Patienten **mit mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMST: 10-14 Punkte)**, die bereits einen Acetylcholinesterase-Hemmer erhalten, liegt keine überzeugende Evidenz vor. Es kann keine Empfehlung gegeben werden. (Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib)

## **Nicht empfohlene Medikamente bei Demenz (1)**

Neben den oben aufgeführten Medikamenten gibt es noch viele weitere zur Behandlung der Demenz. Sie werden auch als Nootropika bezeichnet. Zu einigen gibt es Studien, eine eindeutige Wirksamkeit im Sinne der EU-Richtlinie (Verbesserung von Hirnleistungsfunktion und alltäglichen Fähigkeiten) konnte jedoch nicht nachgewiesen werden oder das Nebenwirkungsprofil war zu ungünstig. Darunter fallen Substanzen wie Vitamin E, Vitamin B1, B6, B12 und Folsäure, Lezithin, Kalziumantagonisten (wie z.B. Cinnarizin, Nimodipin), Nicergolin, Piracetam etc. (1).

## **Sonderfall Ginkgo biloba:**

In einigen Studien konnte eine Verbesserung der kognitiven Hirnleistungsfähigkeit nachgewiesen werden, in anderen Studien nicht. Hier muss von Produkt zu Produkt unterschieden werden, da die Extrakte verschiedener Hersteller unterschiedlich wirken können. Da die Ergebnisse der verschiedenen Studien sehr heterogen sind, wird die Therapie der Demenzpatienten mit Ginkgo biloba kontrovers diskutiert. Dennoch wird Ginkgo Biloba häufig zur Behandlung von kognitiver Störung und Demenz eingesetzt. So ist der Extrakt EgB761 beispielsweise zugelassen zur symptomatischen Behandlung von "hirnorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen bei demenziellen Syndromen" (1, 10). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt bei Anwendung von Ginkgo-Biloba-Präparaten eine eingehende Gerinnungsanamnese zu erheben, da es Hinweise für eine erhöhte Blutungsneigung gibt (10). In der S3 Leitlinie Demenzen (10) wird der Einsatz von Ginkgo-Präparaten zur Behandlung der Demenz nicht empfohlen, da es keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit gibt. (Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia, Leitlinienadaptation MOH 2007)



## **Fazit: Substitution von Antidementiva kritisch zu bewerten**

Die Therapie mit Antidementiva muss immer individuell auf die Bedürfnisse des Patienten ausgerichtet sein. Sie muss nicht nur in den gesamten, also auch den nicht medikamentösen Behandlungsplan passen, sondern auch ständig neu angepasst werden. Eine engmaschige Kontrolle des Patienten ist dringend erforderlich. Selbst bei guter Einstellung muss regelmäßig geprüft werden, ob das Medikament noch ausreichend anschlägt. Aufgrund des progredienten Verlaufs der Krankheit befindet sich der Behandlungsplan immer in der Anpassungsphase. Verschlechtern sich die Krankheitssymptome zu rasch, muss der Arzt die Medikation bzw. die Behandlung optimieren. Ein Wechsel auf ein wirkstoffgleiches preisgünstigeres Präparat kann die ganzen vorher erarbeiteten Therapieerfolge in Frage stellen. Deshalb sollten Arzt und Apotheker eng zusammenarbeiten. Bislang gibt es nur wenige Medikamente mit preisgünstigeren Alternativen. Das kann sich bald ändern. Der Apotheker sollte im Falle einer angezeigten Substitution unbedingt den Arzt informieren und nach Absprache mit ihm gegebenenfalls Pharmazeutische Bedenken äußern. Gleichzeitig sollte der Arzt einen Vermerk in der Patientendatei machen und bei der nächsten Verordnung das aut-idem-Kreuz setzen.



## Literatur

- (1) DEGAM-Leitlinie Nr 12 (2008): Demenz  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-021\\_S2e\\_Demenz\\_Lang\\_10\\_2008\\_12-2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-021_S2e_Demenz_Lang_10_2008_12-2011.pdf)
- (2) [Gute Substitutionspraxis - Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V.](#)
- (3) Baile, W. F., Buckman, R., Lenzi, R., Glober, G., Beale, E. A., Kudelka, A. P., *SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer*. *Oncologist*, 2000. 5(4): S. 302-11.
- (4) Haupt, M.: Antidementiva – Indikation und Anwendungsdauer; *Psychopharmakotherapie* 2010, Heft 1: S. 14-19
- (5) AHRQ, *Pharmacological treatment of dementia. Summary. Number 97, in Evidence Report/Technology Assessment, A.f.H.R.a. Quality and U.S.D.o.H.a.H. Services, Editors. 2004.*
- (6) IQWiG 2011: Neubewertung von Memantin bei Alzheimer Demenz,  
<http://www.kv-rlp.de/thema/news-aktuelles/news-aktuelles-details/article/iqwig-neubewertung-von-memantin-bei-alzheimer-demenz/pdf.html>
- (7) Winblad, B. and Poritis, N., *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*, 1999. 14(2): S. 135-46.
- (8) Tariot, P. N., Farlow, M. R., Grossberg, G. T., Graham, S. M., McDonald, S., Gergel, I., *Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2004. 291(3): S. 317-24.
- (9) Reisberg, B., Doody, R., Stoffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Mobius, H. J., *Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease*. *N Engl J Med*, 2003. 348(14): S. 1333-41.
- (10) S3-Leitlinie "Demenzen" (Kurzversion) 2009; herausgebende Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); in Zusammenarbeit mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. – Selbsthilfe Demenz <http://www.dgn.org/inhalte-kapitel/1192-leitlinien-der-dgn-s3-leitlinie-demenzen.html>



(11) National Institute for Health and Clinical Excellence, Dementia. Supporting people with dementia and their careers in health and social care, NICE clinical guideline 42, Issue date: November 2006 (amended March 2011)