

# CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus



## Demenzen Focus Cholinesterasehemmer

**Experten-Meeting am 26. Februar 2003**

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Bancher, Prim. Dr. Ulf Baumhackl, Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer,  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Brainin, Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco,  
Prim. Univ.-Doz. Dr. Peter Fasching, OA Dr. Christian Jagsch, Prim. Dr. Marion Kalousek,  
Dr. Walter Kirchmeyr, Prim. Univ.-Prof. HR Dr. Gunther Ladurner,  
Prim. Univ.-Doz. Dr. Friedrich Leblhuber, Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Georg Psota,  
OA Dr. Michael Rainer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr, Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt,  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Scholz, Prim. Dr. Wolfgang Soukop, Univ.-Doz. Dr. Josef Spatt,  
Dr. Andreas Walter, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, OA Dr. Erwin Weber,  
Dr. Albert Wuschitz, Prim. Univ.-Doz. Dr. Udo Zifko

**Vorsitz: Univ.-Prof. DDr. Peter Fischer**

# Vorwort



Univ.-Prof. DDr.

Peter Fischer

Klin. Abt. für Allgemeine  
Psychiatrie, Universitätskli-  
nik für Psychiatrie, Wien

## Impressum:

**Verleger:** Manstein Medizin MediengmbH  
DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktions-  
adresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050  
Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail:  
medizin@manstein-medizin.at **Herausgeber:**  
Hans-Jürgen Manstein **Geschäftsführung:**  
Thomas Zembacher DW 110 **Für den Inhalt  
verantwortlich:** Prim. Univ.-Doz. Dr. Christi-  
an Bancher, Prim. Dr. Ulf Baumhackl, Prim.  
Prof. Dr. Franz Böhmer, Prim. Univ.-Prof. Dr.  
Michael Brainin, Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bi-  
anco, Prim. Univ.-Doz. Dr. Peter Fasching, OA  
Dr. Christian Jagsch, Prim. Dr. Marion Kalou-  
sek, Dr. Walter Kirchmeyr, Prim. Univ.-Prof.  
HR Dr. Gunther Ladurner, Prim. Univ.-Doz.  
Dr. Friedrich Leblhuber, Univ.-Prof. Dr. Josef  
Marksteiner, OA Dr. Georg Psota, OA Dr.  
Michael Rainer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard  
Ransmayr, Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt,  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Scholz, Prim. Dr.  
Wolfgang Soukop, Univ.-Doz. Dr. Josef  
Spatt, Dr. Andreas Walter, Univ.-Prof. Dr. Jo-  
hannes Wancata, OA Dr. Erwin Weber, Dr.  
Albert Wuschitz, Prim. Univ.-Doz. Dr. Udo  
Zifko **Vorsitz:** Univ.-Prof. DDr. Peter Fischer,  
**Titelbild:** Die Drei Lebensalter, Gustav Klimt,  
Galeria Nazionale d'Arte Moderna, Roma  
**Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:**  
Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Judit Mihályi  
**Litho:** smartart **Druck:** Druckerei Bauer, 1100  
Wien **Auflage:** 15.500 Nachdruck, auch aus-  
zugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftli-  
cher Genehmigung von Manstein Medizin  
MediengmbH.

Mit freundlicher Unterstützung  
der Firma Pfizer Corporation Austria.

*In Österreich werden im Jahr 2050 über 200.000 Menschen an Demenzen leiden, mehr als die Hälfte davon hilfs- oder pflegebedürftig. Die häufigste Demenz alter Menschen ist die degenerative Alzheimer-Demenz. Als zweit- häufigste Form wird heute die meist schneller verlaufende Sonderform der Alzheimer-Demenz, die Lewy-Körperchen-Demenz, bezeichnet, bei der in der Hirnrinde neben Alzheimer-Pathologie auch Lewy-Körperchen vorkom- men. Die vaskulären Demenzen sind in reiner Form seltener als diese dege- nerativen Demenzen und sollten bei konsequenter früher Therapie von Blut- hochdruck und Diabetes mellitus in ihrer Häufigkeit weiter zurückgehen. Al- lerdings liegen bei vielen alten Menschen neben degenerativen Hirnverände- rungen auch vaskulär bedingte Hirnveränderungen vor, die für die kognitiven Beeinträchtigungen bedeutsam sind (Mischdemenz).*

*Seit 1997 ermöglichen nebenwirkungsarme Azetylcholinesterase-Hemmer eine spezifische medikamentöse Therapie der Alzheimer-Demenz, die kogni- tive Ausfälle, Verhalten und Selbstständigkeit und so die Progression der De- menz günstig beeinflussen, also auch die Pflegebedürftigkeit der Patienten hinauszögern. Nach neuen Untersuchungen profitieren auch Patienten mit so genannten vaskulären Demenzen von der Therapie mit diesen Medika- menten. Die zunehmende Verordnung der drei in Österreich zugelassenen Cholinesterasehemmer führt auch vor dem Hintergrund der eingeschränk- ten Verschreibbarkeit dieser Präparate zu zahlreichen offenen Fragen.*

*Das vorliegende konsensuelle Experten-Statement behandelt die Therapie der Demenzen mit Cholinesterasehemmern patientenzentriert, also vom Gesichtspunkt einer medizinisch für den individuellen Patienten optimalen Therapie.*

*Besonderer Dank gebührt dem Sponsor dieses Projekts, der Firma Pfizer Corporation Austria, der es ermöglicht hat, alle drei im Handel befindli- chen Cholinesterasehemmer gleichermaßen zu besprechen. Der Punkt 5 ist allerdings ausschließlich der Diskussion rezenter Daten zur Substanz Do- nepezil vorbehalten.*

*Mein persönlicher Dank gilt allen engagierten und fachkundigen Kollegen, die an der Erstellung dieses Experten-Papiers mündlich und schriftlich mit- gewirkt haben und denen ich viele neue Einsichten in diese komplexe Pro- blematik verdanke. Ich hoffe, dass dieses Experten-Statement für die Be- handlung dementer Patienten in Österreich nützlich ist, und freue mich über Ihre Rückmeldungen.*

Ihr

Univ.-Prof. DDr. Peter Fischer

## I. Bedeutung der Demenzen

### 1.1 Überblick

Als Demenzen werden Gedächtnisstörungen bezeichnet, die gemeinsam mit anderen intellektuellen Störungen auftreten und so schwer sind, dass sie die Lebensführung des Patienten deutlich beeinträchtigen (ICD-10, DSM-IV). Die häufigste Form der Demenz ist die Alzheimer-Demenz, gefolgt von der vaskulären Demenz. Etwa 15% der Patienten zeigen neuropathologisch (auch) Lewy-Körperchen im Cortex („Lewy-Körperchen-Demenz“). Das Vorstadium der Demenz mit Beeinträchtigung intellektueller Funktionen ohne Behinderung der Lebensführung (Routinetätigkeiten) des Patienten wird als Mild Cognitive Impairment (MCI) bezeichnet. Nicht jeder MCI-Patient wird auch tatsächlich dement. Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer Demenz ist das Lebensalter. Daneben beschleunigen und verlangsamen eine Reihe von genetischen und psychosozialen Faktoren die Entstehung der Demenz.

### 1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz demenzieller Erkrankungen ist exponentiell vom Lebensalter abhängig. In der Gruppe der 60-Jährigen liegt sie unter 1%, bei den über 90-Jährigen sind mindestens 40% betroffen. Die absolute Zahl der Demenzkranken nimmt durch die Umkehr der Bevölkerungspyramide zu, wobei die Gruppe der über 80-Jährigen besonders stark anwächst (siehe Abbildung 1). Im Jahr 2000 waren 90.000 Österreicher dement, für 2050 werden 230.000 Erkrankte prognostiziert.

### 1.3 Sozioökonomische Bedeutung

Derzeit übernehmen vorwiegend Angehörige der dementen Patienten, etwa Partner, Kinder oder Geschwister, die

Pflege. 80% der Kosten für die Pflege werden von Angehörigen übernommen. Nur ein geringer Prozentsatz der Demenzkranken wird zur Zeit ausschließlich professionell betreut. In Zukunft werden schnell anwachsende Betreuungsaufgaben bei verminderten familiären Ressourcen zu bewältigen sein. Dementsprechend werden die Aufwendungen durch die öffentliche Hand für die Betreuung und Pflege Demenzkranker stark steigen, wobei die Finanzierung dieser Leistungen zunehmend belasten wird. Die Kosten für die medikamentöse Versorgung von Demenzkranken sind mit unter 5% der Gesamtaufwendungen verhältnismäßig gering.

### 1.4 Unterversorgung in Diagnose und Therapie

Das Nachlassen der Gedächtnisleistung im Alter wird nach wie vor als altersbedingtes „Schicksal“ hingenommen. Die meisten Patienten werden viel zu spät einem Facharzt vorgestellt. Nach wie vor werden weniger als 10% der an Demenz Erkrankten mit einem Cholinesterasehemmer entsprechend medikamentös behandelt. Eine frühzeitige Behandlung verlängert aber die Phase der Selbstständigkeit und trägt daher wesentlich zur Kostenentlastung bei.

## 2. Klinik

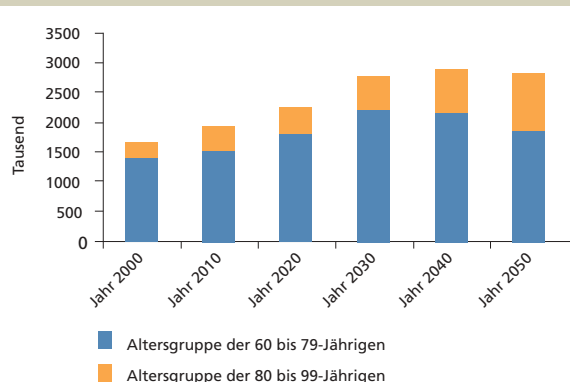
### 2.1 Alzheimer-Demenz

Die Diagnose Alzheimer-Demenz kann nur nach einer neuropathologischen Untersuchung definitiv gestellt werden. Klinisch ist die Alzheimer-Demenz gekennzeichnet durch die Beeinträchtigung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen. Charakteristisch ist der schleichende Beginn, bei dem anfänglich Gedächtnisstörungen im Vordergrund der Symptomatik stehen, später andere intellektuelle Defizite wie Wortfindungsstörungen, Rechenstörungen oder Desorientiertheit hinzukommen. Das Fortschreiten der Erkrankung führt zu Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Selbstständigkeit. Während im Frühstadium der Erkrankung häufig Ängstlichkeit und depressive Verstimmung beobachtet werden, treten im fortgeschrittenen Stadium häufig Verhaltensstörungen wie Agitiertheit, illusionäre Verkennungen, Halluzinationen, Aggression oder Wahn auf.

### 2.2 Vaskuläre Demenz

Die vaskuläre Mitursache einer Demenz wird klinisch häufiger diagnostiziert, als sie neuropathologisch bestätigt wird. Die vaskulären Demenzen sind weder klinisch noch neuro-

Abbildung 1:  
Prospektive Altersentwicklung  
der österreichischen Bevölkerung



pathologisch einheitlich, da verschiedene zerebrale Gefäßkrankungen und Ereignisse (z.B. kardiale) in individuell verschiedener Häufigkeit, Schwere und Zeitablauf kognitive Minderleistungen verursachen. Hinsichtlich Ätiopathogenese kann man Infarkte im Rahmen zerebraler Großgefäßkrankung, strategisch lokalisierte Infarkte bedingt durch Groß- oder Kleingefäßkrankung und subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie mit ausgedehnter Marklagerschädigung und/oder multiplen lakunären Infarkten bei Kleingefäßkrankung unterscheiden. Als Mischdemenz wird eine Kombination als Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz bezeichnet. Klinisch zeigen Patienten mit vaskulärer Demenz neben multiplen kognitiven Defiziten auch neurologische Fokalsymptome und entsprechende Herdbefunde in bildgebenden Verfahren. Die Demenz beginnt oft plötzlich und schreitet stufenförmig fort, wobei auch Phasen der kognitiven Besserung möglich sind.

## 2.3 Diagnostik

### 2.3.1 Allgemeines

Zur Diagnose einer Demenz ist die Durchführung einer ausführlichen Anamnese und Außenanamnese, von laborchemischen, neuropsychologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen sowie bildgebenden Verfahren erforderlich. Dadurch wird eine Diagnosewahrscheinlichkeit der Alzheimer-Demenz von über 90% erreicht. Die vaskuläre Demenz wird deutlich seltener richtig diagnostiziert. Die Abgrenzung einer beginnenden Demenz (Mild Cognitive Impairment) von normalen altersbedingten Veränderungen ist klinisch zur Zeit nicht verlässlich möglich. Auch gibt es keinen extrazerebralen Marker der Alzheimer-Demenz, der routinemäßig eingesetzt werden könnte.

### 2.3.2 Anamnese und Hilfsuntersuchungen

Wichtige Fragen betreffen den Beginn der Auffälligkeiten, die Reihenfolge des Auftretens kognitiver Störungen, vaskuläre Risikofaktoren, Medikamenten-, Alkohol-, Depressions- und Familienanamnese, interne Anamnese, Anamnese von Schädel-Hirn-Traumata und anderer zerebraler Erkrankungen. Eine internistische Untersuchung und ein kompletter neurologischer Status sind notwendig. Die psychologische Untersuchung umfasst Tests des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, Konzentration und anderer neuropsychologischer Leistungen. Neben den üblichen Laboruntersuchungen müssen auch Kalziumspiegel, Schilddrüsenparameter (T3, T4, TSH), Vitamin-B12-Spiegel, Folsäurespiegel und auch Luesserologie und HIV-Serologie erhoben werden. Bei jedem Demenzverdacht muss ein kraniales CT oder MRT durchgeführt werden.

### Diagnostik der Demenzen

- Anamnese mit Außenanamnese
- Internistische Untersuchung
- Kompletter neurologischer Status
- Labor
- Kraniales CT oder MRT
- Neuropsychologische Untersuchung



### 2.3.3 Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch zu Alzheimer-Demenz (und Lewy-Körperchen-Demenz) und vaskulärer Demenz müssen depressive Pseudodemenz, delirante (akute) Verwirrtheit, fokale neurologische Syndrome, andere degenerative Demenzen, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Aids-Demenz, zerebrale Raumforderungen, Hydrozephalus aresorptivus, Korsakow-Syndrom, Wernicke-Enzephalopathie sowie andere sekundäre Demenzen (z.B. Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenfunktionsstörungen) ausgeschlossen werden. Insgesamt sind mehr als 100 Demenzursachen bekannt.

### 2.3.4 Bestimmung der Schwere der Demenz

Patienten mit leichter Demenz versorgen sich allein und können finanzielle Angelegenheiten meist noch selbstständig erledigen. Mittelgradig demente Patienten benötigen im Alltagsleben Hilfestellungen, schwer demente Patienten benötigen Hilfe rund um die Uhr. Die Beurteilung der Schwere einer Demenz erfordert Wissen über kognitive Leistungen, Selbstständigkeit in sozialer Beziehung, Alltagsaktivitäten, Körperpflege und nicht kognitive Symptome wie Depression oder Agitation. Die Schwere der Demenz kann nicht durch eine Skala, die nur eine dieser Dimensionen abbildet, verlässlich festgestellt werden. Das wichtigste Kurzinstrument zur Definition der Demenzschwere in kognitiver Hinsicht ist die MMSE (Mini-Mental State Examination). Mehrdimensionale Messinstrumente wie die CDR (Clinical Dementia Rating) sind kompliziert anzuwenden, jedoch zum Beispiel der MMSE überlegen.

## 3. Therapie der Demenzen

Für die Lebensqualität von Patienten und Angehörigen ist ein psychosozialer Therapieplan (z.B. Tageszentren, Angehörigenberatung, Urlaubsbetten, mobile Hilfsdienste etc.) von entscheidender Bedeutung. Eine medikamentöse und auch nicht medikamentöse Therapie der Symptome „Angst“, „Unruhe“, „Schlafstörung“, „Depression“, „Halluzination“, „Aggression“ und „Wahn“ ist häufig indiziert und trägt auch dazu bei, Pflegeheimweisungen hintanzustellen. Die medikamentöse Therapie kognitiver Symptome ist mit Hilfe von Cholinesterasehemmern bewiesenermaßen wirksam. Diese Therapie verzögert Hilfs- und Pflegebedürftigkeit und trägt somit zu Kosteneinsparungen bei. Andere Medikamente (Memantine, Gingko Biloba etc.) sind bei bestimmten Demenzformen bzw. bestimmter Demenzschwere wahrscheinlich wirksam. Insbesondere ist der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantine in der Therapie der schweren Demenz nachgewiesen wirksam und in Österreich in der Indikation „mittelschwere bis schwere Alzheimer-Demenz“ zugelassen.

## 4. Cholinesterasehemmer in der Praxis

### 4.1 Empfehlungen zur Therapie

Alle Patienten mit wahrscheinlicher Diagnose Morbus Alzheimer und milder oder mäßiger Demenzschwere sollten auf einen Cholinesterasehemmer eingestellt werden. Der-



zeit sind in Österreich drei Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) zur Therapie der milden bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Auf Grund klinischer Erfahrungen wirken die Cholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz aller Schweregrade. Die Wirksamkeit bei schwerer Alzheimer-Demenz ist allerdings nur für Donepezil in einer entsprechend langen und randomisierten plazebokontrollierten Studie nachgewiesen worden (siehe Kapitel 5).

Nach derzeitigem Wissensstand wirken die Cholinesterasehemmer Donepezil und Galantamin wahrscheinlich auch bei vaskulärer Demenz milder und mittlerer Schweregrade (siehe ebenfalls Kapitel 5). Die Therapie erfolgt analog der bei Alzheimer-Demenz. Ein Therapieversuch mit einem dieser Cholinesterasehemmer kann bei allen Patienten mit Verdacht auf reine vaskuläre Demenz oder Verdacht auf Mischdemenz durchgeführt werden.

#### 4.2 Nebenwirkungen

Alle Cholinesterasehemmer können besonders in der Einstellungsphase und bei Dosiserhöhung gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen (Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Brechreiz und Diarrhö). Diese Nebenwirkungen führen gelegentlich zur Verlangsamung der Aufdosierung. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden am seltensten bei Donepezil und am häufigsten bei Rivastigmin beobachtet. Andere seltenere Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Hitzegefühl bzw. Schwitzen. Wesentliche pharmakologische Wechselwirkungen sind bei keinem Präparat bekannt, wenn man davon absieht, dass der Donepezil- und Galantamin-Blutspiegel durch Substanzen wie Fluoxetin, Paroxetin oder das Pilzmedikament Ketoconazol um 30 bis 40% erhöht werden können. Bei üblicher Dosierung sind keine beachtenswerten Wirkungen am Reizleitungssystem des Herzens zu befürchten. Cholinesterasehemmer können einen vagotonen Effekt auf die Herzfrequenz bedingen (Bradykardie). Diese Möglichkeit ist besonders bei Patienten mit „Sick-Sinus-Syndrom“ oder anderen supraventrikulären Reizleitungsstörungen (z.B. AV-Block) zu beachten und entsprechende EKG-Kontrollen durchzuführen.

#### 4.3 Dosierung

Bei allen drei zugelassenen Cholinesterasehemmern dürfte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung vorliegen. Donepezil muss nicht eingeschlichen werden, eine Dosiserhöhung von einmal 5mg/die auf einmal 10mg/die empfiehlt sich bei guter

**Prim. Univ.-Doz.  
Dr. Christian  
Bancher**  
Abteilung für Neurologie, Waldviertelklinikum Horn

**Prim. Dr.  
Ulf Baumhackl**  
Abteilung für Neurologie, Krankenhaus St. Pölten

**Prim. Prof. Dr.  
Franz Böhmer**  
Sozialmedizinisches Zentrum Sophien-Spital, Wien

**Prim. Univ.-Prof.  
Dr. Michael Brainin**  
Donauklinikum – Standort Gugging, Klosterneuburg

**Univ.-Prof. Dr.  
Peter Dal-Bianco**  
Klin. Abt. für Klinische Neurologie, Univ.-Klinik für Neurologie, Wien

**Prim. Univ.-Doz.  
Dr. Peter Fasching**  
3. Interne Abt., Geriatriezentrum der Stadt Wien Baumgarten, Wien

Verträglichkeit spätestens nach drei Monaten. Galantamin und Rivastigmin müssen einschleichend aufdosiert werden. Die empfohlene Tagesdosis von zweimal 8mg (Galantamin) bzw. zweimal 3 bis zweimal 4,5mg (Rivastigmin) sollte zwei bis vier Wochen nach Therapiebeginn erreicht werden.

#### 4.4 Responder – Non-Responder

Die strukturierte Beurteilung der Wirksamkeit erfordert ein hohes Maß an Engagement und Erfahrung des zuständigen Facharztes, ist aber bei jeder Therapie mit Cholinesterasehemmern notwendig. Die Wirksamkeit darf nicht eindimensional beurteilt werden, etwa nur anhand einer Skala wie der MMSE. Die Evaluation liegt im Ermessen des Facharztes, der den Therapieerfolg dann als positiv beurteilt, wenn sich der Zustand eines Patienten vorteilhafter entwickelt, als der Spontanverlauf erwarten lassen würde. Hierzu sollen als Hilfsmittel auch Skalen der verschiedenen Dimensionen zur Beurteilung der Demenzschwere herangezogen werden.

Die verlässliche Identifikation von Non-Respondern auf eine Therapie mit Cholinesterasehemmern ist wegen der individuell unterschiedlich schnellen Progredienz und der Abhängigkeit der Testbefunde von der Tagesverfassung des Patienten oft nicht eindeutig möglich. Bei sicherer Non-Response sollten Cholinesterasehemmer nicht weiter verabreicht werden.

Bei fraglicher Therapiereponse kann ein Absetzversuch unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden: Angehörige müssen instruiert werden, den Patienten entsprechend zu beobachten. Der Cholinesterasehemmer wird über wenigstens eine Woche ausgeschlichen, nach vier Wochen wird eine neuerliche Untersuchung durchgeführt.

#### 4.5 Präparatewechsel

Wahrscheinliche und mögliche Responder sollten längerfristig mit Cholinesterasehemmern behandelt werden. Bei deutlicher Verschlechterung unter Therapie kann ein Therapieversuch mit einem anderen Cholinesterasehemmer durchgeführt werden. Auch bei Unverträglichkeit eines bestimmten Cholinesterasehemmers kann ein anderer Cholinesterasehemmer versucht werden. Es gibt allerdings nur Fallberichte und keine randomisierten Studien, die den Wechsel des Cholinesterasehemmers untersuchen.

## 4.6 Schwere Demenz

Eine erwiesenermaßen wirksame Therapie eines dementen Patienten mit einem Cholinesterasehemmer sollte auch bei Erreichen des Stadiums der schweren Demenz nicht regelmäßig abgesetzt werden. Die Wirksamkeit des Cholinesterasehemmers Donepezil ist auch bei schwerer Alzheimer-Demenz in einer ersten Studie nachgewiesen worden. Ob eine Neueinstellung eines schwer dementen Patienten, der noch nie mit einem Cholinesterasehemmer behandelt worden war, auf einen Cholinesterasehemmer trotz des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung sinnvoll ist, muss vom zuständigen Facharzt individuell beurteilt werden. Im Zweifel ist ein strukturierter Therapieversuch wie beim leicht dementen Patienten zu initiieren. In diesem kommt es zum Abwägen des Nutzens der Therapie für den Patienten und die Angehörigen gegen die Nebenwirkungen und Kosten einer Therapiefortsetzung durch den Facharzt.

## 5. Focus: Donepezil

### 5.1 Einleitung

Der Cholinesterasehemmer Donepezil ist für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Für die Behandlung der vaskulären Demenz sowie für die Therapie der schweren Alzheimer-Demenz lagen bislang noch keine entsprechenden Langzeitstudien vor. Nun wurden zwei Studien veröffentlicht, die die Wirksamkeit des Cholinesterasehemmers Donepezil bei vaskulärer Demenz dokumentieren. In einer weiteren bereits veröffentlichten Studie konnte die Wirksamkeit von Donepezil auch bei der schweren Alzheimer-Erkrankung nachgewiesen werden.

### 5.2 Vaskuläre Demenz

#### 5.2.1 Einleitung

Der Cholinesterasehemmer Donepezil hat sich in zwei doppelblinden, randomisierten und plazebokontrollierten Studien als gut wirksam für die symptomatische Therapie der vaskulären Demenz erwiesen. Die beiden Studien (308 und 307), von RD Pratt und CA Perdomo verfasst, wurden als Poster erstmals bei der internationalen Alzheimer-Konferenz in Stockholm 2002 einem breiten Fachpublikum vorgestellt und nun publiziert (Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002; 977: 513-522).

**OA Dr. Christian Jagsch**  
Abteilung für Psychiatrie,  
Psychiatrische Klinik Wels

**Prim. Dr. Marion Kalousek**  
1. Psych. Abt.,  
SMZ Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital, Wien

**Dr. Walter Kirchmeyr**  
Facharzt für Psychiatrie und Neurologie,  
Oberpullendorf

**Prim. Univ.-Prof. HR Dr. Gunther Ladurner**  
LK für Neurologie,  
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

**Prim. Univ.-Doz. Dr. Friedrich Leblhuber**  
Neur.-psychiatr.  
Geriat., LNK Wagner-Jauregg, Linz

**Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner**  
Universitätsklinik für Psychiatrie,  
Innsbruck

### 5.2.2 Studie 308

#### 5.2.2.1 Studiendesign

In dieser doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Parallelgruppenstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 5 und 10mg Donepezil über 24 Wochen untersucht. Alle Patienten litten seit zumindest drei Monaten an einer wahrscheinlichen oder möglichen vaskulären Demenz (gemäß NINDS-ALREN-Kriterien). Andere Demenzursachen wurden ausgeschlossen. Insgesamt nahmen 616 Patienten an der Studie teil, davon waren 60% männlich und 40% weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 75 Jahre. 208 wurden mit 5mg Donepezil täglich und 215 mit 10mg Donepezil täglich behandelt, 193 Patienten in die Plazebogruppe randomisiert. Das Patientenkollektiv zeichnete sich durch kardiovaskuläre Begleitmedikation aus: 82% wurden antithrombotisch behandelt, jeweils ein Drittel erhielt ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Lipidsenker, Diuretika und Kalziumkanalblocker. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten zeigten einen pathologischen CT/MRI-Befund. Die Zahl der Patienten, die die Studie beendeten, war in allen drei Gruppen annähernd gleich hoch. Der Therapieerfolg wurde anhand der ADAS-cog-Skala (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale), der MMSE-Untersuchung, der ADFACS-Skala (Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale) und der CIBIC-plus-Skala (Clinician's Interview-Based Impression of

Change-plus) evaluiert. Die Ausgangswerte betragen im Durchschnitt bei ADAS-cog 23, bei MMSE 21 sowie bei ADFACS 16 Punkte.

#### 5.2.2.2 Studienergebnisse

Die Ergebnisse der Studie 308 untermauern die Wirksamkeit einer Behandlung mit dem Cholinesterasehemmer Donepezil bei Patienten mit wahrscheinlicher oder möglicher vaskulärer Demenz. In beiden mit Donepezil behandelten Therapiegruppen zeigte sich eine signifikante Verbesserung kognitiver Funktion verglichen mit Plazebo: Der ADAS-cog verbesserte sich innerhalb des Beobachtungszeitraums von 24 Wochen in der Gruppe, die mit 5mg Donepezil täglich behandelt wurde, um  $-1.77$  ( $p < 0,001$ ) und in der 10mg-Therapiegruppe um  $-2.05$  Punkte ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 2). Auch die Ergebnisse auf der CIBIC-plus-Skala konnten deutlich verbessert werden: 39% ( $p = 0,003$ ) der Patienten unter Donepezil 5mg und 32% ( $p = 0,11$ ) unter Donepezil 10mg zeigten Verbesserungen nach 24 Wochen (im Vergleich: Plazebo nur 25%). Die Patienten aus den Therapiegrup-

pen zeigten auch bei der MMSE und der ADFACTS deutlich bessere Ergebnisse, wobei die Verbesserung der MMSE ab der 12. Therapiewoche statistisch signifikant war. Darüber hinaus wurde Donepezil gut vertragen, die Inzidenz unerwünschter Wirkungen in den Verumgruppen war vergleichbar mit Plazebo. Am häufigsten wurden erwartungsgemäß gastrointestinale Beeinträchtigungen gemeldet, gefolgt von ZNS-assoziierten Wirkungen wie lebhaftere Träume. Die Nebenwirkungen waren aber angemessen für den Therapieeffekt.

## 5.2.3 Studie 307

### 5.2.3.1 Studiendesign

Die Studie 307 war die zweite große klinische Langzeitstudie (nach Studie 308), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Donepezil bei Patienten mit wahrscheinlicher oder möglicher vaskulärer Demenz (gemäß NINDS-AIREN-Kriterien) untersuchte. Patienten, bei denen zuvor eine Alzheimer-Demenz oder andere kognitive Beeinträchtigungen festgestellt wurden, waren von der Studie ausgeschlossen. 603 Patienten wurden in die doppelblinde, plazebokontrollierte Parallelgruppenstudie aufgenommen und in drei Gruppen randomisiert: 198 Patienten erhielten 5mg Donepezil täglich, 206 erhielten 10mg Donepezil täglich und 199 Patienten Plazebo. Das Durchschnittsalter zu Studienbeginn betrug 74 Jahre, etwas mehr als die Hälfte der Teilnehmer war männlich. 98,7% der Patienten zeigten ei-

OA Dr. Georg Psota  
Gerontopsychiatrisches Zentrum,  
Wien

OA Dr. Michael Rainer  
Psychiatrische Abt., Donauespital  
im SMZ Ost,  
Wien

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr  
Neurologisch-psychiatrische  
Abt., AKH Linz

Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt  
Universitätsklinik für Neurologie,  
Graz

Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Scholz  
Abt. für Neurologie und Psychosomatik,  
LKH Villach

Prim. Dr. Wolfgang Soukop  
Neurologie, Krankenhaus  
Wiener Neustadt

nen auffälligen CT/MRI-Befund. 89% der Patienten litten an kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Die Rate der Therapieabbrüche war in allen drei Studiengruppen ähnlich. Der Therapieerfolg wurde anhand der ADAS-cog-Skala, der MMSE-Untersuchung und der CDR-SB (Clinical Dementia Rating sum-of-the-boxes) beurteilt. Die Ausgangswerte betragen im Durchschnitt bei ADAS-cog 22,7, bei MMSE 21,8 sowie bei CDR-SB 6,2 Punkte.

### 5.2.3.2 Studienergebnisse

Am Ende des Beobachtungszeitraums von 24 Wochen zeigte sich in beiden mit Donepezil behandelten Gruppen eine signifikante Verbesserung kognitiver Funktionen im Vergleich zu Plazebo. Die durchschnittliche Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert betrug auf der ADAS-cog Skala für die 5mg-Donepezil-Gruppe -186 ( $p=0,002$ ), für die Donepezil-10mg-Gruppe -2,37 Punkte ( $0<0-01$ ). Der MMSE-Wert verbesserte sich in der 5mg-Donepezil-Gruppe um 0,46, in der 10mg-Gruppe um 0,86. Diese Werte waren statistisch signifikant. Die Ergebnisse der CDR-SB untermauerten ebenfalls den Therapieerfolg mit dem Cholinesterasehemmer Donepezil, wobei hier die Patienten, die mit 10mg behandelt wurden, besonders im Vorteil waren.

Die Medikation wurde gut vertragen. Die Zahl unerwünschter Wirkungen war in allen drei Studiengruppen ähnlich. Da es sich um eine Population mit hoher kardiovaskulärer Komorbidität handelte, wurden die ent-

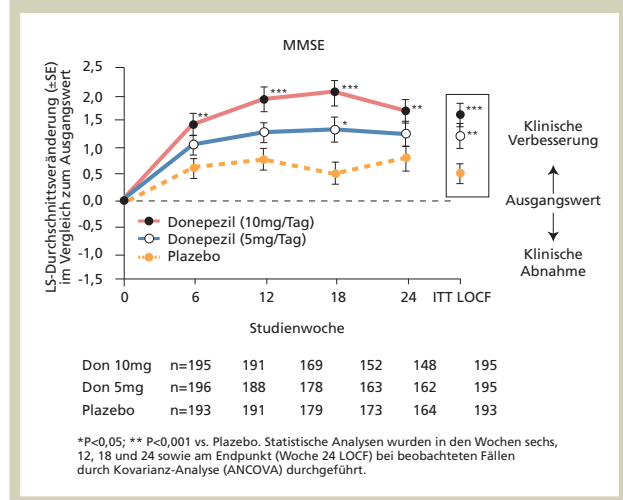
sprechenden Nebenwirkungen genau analysiert. Hinsichtlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen der Plazebo- und den Verumgruppen (Plazebo: 18,1%, 5mg Donepezil: 20,7%, 10mg Donepezil: 20,4%).

### 5.2.4 Zusammenfassung

In den Studien 308 und 307 konnte die Wirksamkeit und Sicherheit des Cholinesterasehemmers Donepezil bei Patienten mit wahrscheinlicher oder möglicher vaskulärer Demenz (gemäß NINDS-AIREN-Kriterien) untermauert werden. Neben den kognitiven Funktionen konnten auch die IADL, die Instrumental Activities of Daily Living, unter Therapie deutlich verbessert werden.

Donepezil wurde in beiden Studien gut vertragen. Die Nebenwirkungen waren angemessen für den Therapieeffekt, sie entsprachen den Erfahrungen mit der Substanzklasse. Die Studienergebnisse zeigen, dass die Gabe

Abbildung 2:  
Durchschnittsveränderung in den beiden Donepezil-Gruppen und der Plazebogruppe



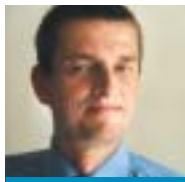
von Donepezil ein wertvolles Therapieprinzip bei Patienten mit vaskulärer Demenz sein kann. Hinsichtlich der Dosierung zeigen sich leichte Vorteile für die Patienten in der höher dosierten Gruppe (10mg Donepezil täglich).

### 5.3 Alzheimer-Demenz

Neue Ergebnisse liegen zur Anwendung des Cholinesterasehemmers Donepezil bei mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz vor. Diese wurde vor kurzem in einer Studie veröffentlicht (Feldman et al. Neurology 2001; 57:613-620).

#### 5.3.1 Studiendesign

Insgesamt wurden in diese doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie 290 Patienten aufgenommen. Das mittlere Alter betrug 73 Jahre, 61% waren Frauen. Alle Studienteilnehmer litten an mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz (NINCDS-ADRDA-Kriterien wahrscheinliche oder mögliche Alzheimer-Demenz). Der MMSE-Ausgangswert betrug zwischen fünf und 18 Punkten (Durchschnitt: 12). Der FAST-(Functional Assessment Staging Test)-Wert war  $\leq 6$ . Pflegeheimbedürftige Patienten waren von der Studie ausgeschlossen, ebenso wie Patienten mit schweren inneren Erkrankungen, Abusus oder Patienten mit anderen Demenzursachen. Die Patienten wurden in eine Verum- und eine Plazebogruppe randomisiert. In der Verumgruppe wurde zunächst über einen Zeitraum von 28 Tagen 5mg Donepezil täglich eingenommen, danach



**Univ.-Doz. Dr. Josef Spatt**  
2. Neurolog. Abt.,  
Neurologisches  
Krankenhaus am  
Rosenhügel, Wien

**Dr. Andreas Walter**  
Psychiatr. Konsiliar-  
versorgung, Geriatrie-  
zentrum am  
Wienerwald, Wien

**Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata**  
Klin. Abt. für  
Sozialpsychiatrie,  
Univ.-Klinik für  
Psychiatrie, Wien

**OA Dr. Erwin Weber**  
Landesklinik  
für Geriatrie,  
Christian-Doppler-  
Klinik, Salzburg

**Dr. Albert Wuschitz**  
Facharzt für  
Neurologie  
und Psychiatrie,  
Wien

**Prim. Univ.-Doz. Dr. Udo Zifko**  
Kur- und Rehabi-  
litationszentrum,  
Klinik Pirawath,  
Bad Pirawarth

konnte die Dosis nach entsprechender klinischer Beurteilung auf 10mg Donepezil täglich gesteigert werden. Der gesamte Beobachtungszeitraum betrug 24 Wochen. 84% der Patienten aus der Verum- und 86% aus der Plazebogruppe beendeten die Untersuchung. Der primäre Therapieerfolg wurde anhand der CIBIC-plus-Skala evaluiert.

#### 5.3.2 Studienergebnisse

Erwartungsgemäß zeigte sich in der Plazebogruppe eine Verschlechterung auf der CIBIC-plus-Skala. Die Patienten in der Therapiegruppe jedoch konnten ihr Niveau halten. Nach 24 Wochen konnten 63% der mit Donepezil und 42% der mit Plazebo behandelten Patienten das Ausgangsniveau halten oder sogar weiter verbessern. Noch deutlicher die Ergebnisse der MMSE, einem der sekundären Endpunkte: Während es auch hier unter Plazebo zu einem Leistungsabfall kam, konnte in der Donepezil-Gruppe sogar eine Verbesserung registriert werden. Die Verbesserung in der MMSE-Skala war sowohl im gesamten Verlauf der Therapie als auch am Ende des Beobachtungszeitraums signifikant im Vergleich zu Plazebo (mittlere Verbesserung Woche 24: 1,79 versus Plazebo). Auch die sekundären Endpunkte Behinderung, psychiatrische Evaluation und funktioneller Status waren unter Therapie deutlich besser im Vergleich zu Plazebo. Die Verträglichkeit war mit Ausnahme von Durchfallsneigung (12,5% vs.

4,8%), Kopfschmerzen (11,8% vs. 4,1%), Erbrechen (6,9% vs. 2,7%), Asthenie (9% vs. 4,8%) und Arthralgien (6,9% vs. 1,4%) in beiden Gruppen vergleichbar. 8% der Patienten aus der Donepezil- und 6% aus der Plazebogruppe beendeten die Therapie vorzeitig wegen unerwünschter Wirkungen. Auch bei diesem Patientenkollektiv wurde erwartungsgemäß am häufigsten über gastrointestinale Probleme berichtet.

#### 5.3.3 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Langzeitstudie zeigen, dass bei mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz unter Donepezil zumindest eine Stabilisierung über ein halbes Jahr zu erreichen ist. Die Daten zur Sicherheit der Therapie lassen den Schluss zu, dass Donepezil nicht nur bei leichter bis mittelschwerer, sondern auch bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz wirksam und gut verträglich ist. Diese Empfehlungen gelten nicht nur für die Betreuung zu Hause, sondern auch für die Versorgung dementer Patienten in geriatrischen Zentren und Senioren- und Pflegeheimen.

**Abbildung 3:**  
Durchschnittsveränderung in den beiden Donepezil-Gruppen und der Plazebogruppe

