

Konsentierte Kriterien zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit bei der Arzneimitteltherapie von Demenzerkrankungen

Arzneimitteltherapien, die diesen Behandlungskriterien entsprechen und deren kostengünstige Präparateauswahl, Indikationsstellung, Kontrolle und notwendige Dauer patientenbezogen durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen wird, gelten in der Regel als wirtschaftlich.



Die allgemeinen Ausführungen zu einer wirtschaftlichen Verordnungsweise, wie sie unter <http://www.gpe-bw.de> aufgeführt sind, sind ebenso zu beachten, wie ein zulassungskonformer Einsatz der Arzneimittel entsprechend der Vorgaben der Fachinformationen.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

INHALT

1.	Einführung	- 3 -
2.	Diagnostik und Indikationsstellung zur Pharmakotherapie	- 5 -
	2.1 Diagnose und Differentialdiagnose	- 5 -
	2.2 Indikationsstellung zur Arzneimitteltherapie	- 6 -
3.	Zugelassene (Arzneimittel-)Therapieoptionen	- 7 -
	3.1 Nicht-medikamentöse Maßnahmen	- 7 -
	3.2 Zu Lasten der GKV verordnungsfähige Arzneimittel.....	- 8 -
	3.3 Sonstige.....	- 13 -
4.	Therapiedauer / Verordnungsfähigkeit	- 15 -
	Literatur	- 16 -

1. Einführung

Die Demenz ist eine neurologische Erkrankung des höheren Lebensalters. Sie stellt sich als Krankheitssyndrom dar, das sich als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Degeneration des Gehirns ausbildet. In Deutschland leiden ca. 1,5 Millionen Patienten an einer dementiellen Erkrankung, in Baden-Württemberg sind es rund 370.000 Betroffene.¹⁰ Frauen sind nach derzeitigem Wissen häufiger betroffen als Männer.¹¹

Die Leitlinien der Fachgesellschaften unterscheiden sechs verschiedene Demenzformen:^{11,12}

- Demenz bei Alzheimerkrankheit
- Vaskuläre Demenz
- Mischtypen der beiden vorgenannten Demenzformen
- Frontotemporale Demenz
- Demenz bei Morbus Parkinson
- Lewy-Körperchen-Demenz

Allen Demenzformen gemein sind die klassischen Symptome der Erkrankung: Störungen vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnisleistung, Denken, Orientierungsvermögen, Auffassungsgabe, Rechnen-, Sprech- und Lernfähigkeit, Einschränkungen im Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung, Verlust von Alltagskompetenzen bis hin zur vollständigen Unselbständigkeit (ICD10). Ein typisches Verhaltensmuster mit Ängstlichkeit, Verwirrtheit, Aggressivität und Agitation findet sich gleichermaßen bei allen Demenzformen. Insbesondere begleitend auftretende psychiatrische Störungen sind für die Betroffenen belastend und erschweren die Betreuung und Pflege.¹¹

Die genannten Formen sind (mit der einzigen Ausnahme der vaskulären Demenz) streng progredient verlaufende Erkrankungen und führen im Laufe von 4 bis 10 Jahren zu vermehrter Pflegebedürftigkeit und letztlich zum Tod.^{11,30} Bislang fehlen mit Ausnahme für die vaskuläre Demenz überzeugende therapeutische Ansätze, die die Entwicklung der Erkrankung verhindern, deren Progression verlangsamen oder die manifeste Erkrankung gar heilen können.

Definition der verschiedenen Demenzformen ¹¹

Alzheimer-Demenz (AD)

Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative, zerebrale Krankheit mit weitgehend unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich sind die Kernsymptome begleitet von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen. 50 bis 70 Prozent der Demenzerkrankten sind dem Alzheimer-Typ zuzuordnen.

Vaskuläre Demenz (VD)

Die vaskuläre Demenz ist das Ergebnis meist mehrerer Schlaganfälle als Folge einer vaskulären Krankheit, einschließlich einer zerebrovaskulären Hypertonie. Die Infarkte sind meist klein, kumulieren aber in ihrer Wirkung. Der Beginn liegt gewöhnlich im späteren Lebensalter. Im Gegensatz zu den anderen Demenzformen können bei der vaskulären Demenz auch längere Phasen ohne Progredienz bzw. Phasen mit leichter Besserung im Krankheitsverlauf auftreten, wenn es gelingt, die vaskuläre Krankheit aufzuhalten. 15 bis 25% der Demenzerkrankten leiden an einer vaskulären Demenz.

Gemischte Demenz bei Alzheimer Erkrankung

Es bestehen insbesondere Mischformen zwischen vaskulärer Demenz und Alzheimer Demenz. Nach den Leitlinien existieren keine etablierten wissenschaftlichen Kriterien für die Behandlung gemischter Demenzen.

Frontotemporale Demenz (FTD)

Die FTD stellt eine progrediente Demenz mit im Vergleich zu den anderen degenerativen Demenzformen deutlich früherem Beginn im mittleren Lebensalter, charakterisiert durch frühe, langsam fortschreitende Persönlichkeitsänderung und Verlust sozialer Fähigkeiten, dar. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch Beeinträchtigungen von Intellekt, Gedächtnis- und Sprachfunktionen begleitet von Apathie, Euphorie und gelegentlich auch von extrapyramidalen Phänomenen. Wie häufig eine frontotemporale Demenz vorkommt, ist für Deutschland nicht geklärt, man schätzt aber, dass etwa 20% der Demenzerkrankten diese Erkrankungsform vor dem 65. Lebensjahr entwickeln.

Demenz bei Parkinson-Krankheit (DbP)

Eine Demenz, die sich im Verlauf einer Parkinson-Krankheit entwickelt, kann ein von der klassischen Alzheimer-Demenz abweichendes Störungsmuster haben. Im Unterschied zur Alzheimer-Demenz, bei der Gedächtnisstörungen im Vordergrund stehen, dominieren bei der Parkinson-Demenz andere Störungen, wie Aufmerksamkeitsstörungen und ein verlangsamtes Denkvermögen. Die Behandlungskriterien unterscheiden sich von der Alzheimer-Demenz insofern, dass Parkinsonmedikamente die tendenziell Demenz verstärken, durch andere ersetzt werden sollen

Lewy-Körperchen-Demenz (LKD)

Das zentrale Merkmal der LKD ist eine Demenz, die mit Funktionseinschränkungen im Alltag einhergeht. Die Gedächtnisfunktion ist beim Erkrankungsbeginn relativ gut erhalten. Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigungen der exekutiven und visuoperzeptiven Funktionen sind häufig. Wie häufig eine Lewy-Körperchen-Demenz vorkommt, ist für Deutschland nicht geklärt. Die Prävalenz dieser Demenzform wird bezogen auf die Allgemeinbevölkerung auf 0 bis 5 % geschätzt, bezogen auf die Gruppe der Demenzerkrankten auf bis zu 30,5%.

2. Diagnostik und Indikationsstellung zur Pharmakotherapie

2.1 Diagnose und Differentialdiagnose

Voraussetzung der Indikationsstellung zur spezifischen Therapie einer Demenz ist der Ausschluss und ggf. die Therapie krankhafter Zustände, die ebenfalls zu einer dementiellen Symptomatik führen können wie z. B. entzündliche oder tumoröse Hirnerkrankungen, ein Normaldruckhydrozephalus oder eine Hirnblutung sowie internistischen Erkrankungen wie Hypothyreose, Diabetes mellitus, Vitamin B₁₂-Mangel, Niereninsuffizienz, ZNS Neoplasmen, Herzerkrankungen, Hypertonie etc..

Mit bildgebenden Verfahren (cCT oder bevorzugt cMRT) können behandelbare Ursachen für eine Demenz wie subdurales Hämatom, Tumor oder Normaldruckhydrozephalus erkannt werden.¹¹

Um Erkrankungen auszuschließen, die mit einer vergleichbaren Symptomatik einhergehen können, sollten Personen mit Demenzverdacht im primärmedizinischen Versorgungsumfeld

eine Blutuntersuchung einschließlich der Bestimmung von Elektrolyten, Blutzucker, Nieren und Leberfunktionswerten erhalten. Darüber hinaus werden die Schilddrüsenfunktionswerte und der Vitamin B₁₂-Spiegel bestimmt. Routinemäßig ist zudem ein EKG zu erstellen, um bspw. Arrhythmien als Risikofaktoren für einen Schlaganfall auszuschließen.¹²

Bei dem Verdacht einer Demenz ist insbesondere bei unter 65 Jährigen eine weitergehenden Diagnostik ggf. mit einer stationären Liquorpunktion angezeigt.

Von zahlreichen Arzneimittelgruppen ist bekannt, dass sie die Demenzsymptomatik verschlimmern können. Daher ist bei Personen mit dementieller Symptomatik ein ausführlicher Medikationscheck durchzuführen. Zu diesen Arzneimittelgruppen zählen beispielsweise: Antidepressiva mit anticholinerger Wirkkomponente (wie z.B. Amitriptylin), Antiemetika oder Sedativa wie Dimenhydrinat oder Diphenhydramin, Spasmolytika wie Oxybutynin, Trospium, Butylscopolamin, Parkinsonmittel wie Biperiden, Metixen und Trihexyphenidyl, anticholinerg wirkende Antipsychotika wie Fluspirilen etc.¹ Arzneimittel mit anticholinerger Wirkkomponente sollten möglichst durch andere Arzneistoffe ersetzt werden oder – wenn dies nicht möglich ist – in ihrer Dosierung angepasst werden.

Auch der langjährige Gebrauch von Benzodiazepinen scheint das Risiko für eine Demenz zu erhöhen. Erste Maßnahme bei Feststellung dementieller Symptome sollte daher eine ausschleichende Absetzbehandlung benzodiazepinhaltiger Arzneimittel sein.⁹ Dies umso mehr, da Benzodiazepine und ihre Abkömmlinge insbesondere bei älteren Menschen auch andere relevante unerwünschte Wirkungen haben können – so ist mit der Einnahme ein erhöhtes Risiko für Stürze assoziiert.^{17,31}

Bei Drogen- und Alkoholmissbrauch müssen geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

Die antidementive Behandlung einer vaskulären Demenz ist nur sinnvoll im Rahmen einer qualifizierten Therapie der Grunderkrankungen wie Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie oder Diabetes mellitus.^{7,14,18,28,29}

2.2 Indikationsstellung zur Arzneimitteltherapie

Eine Behandlungsindikation besteht grundsätzlich nach bestätigter Diagnosestellung nach ICD10. Die Kernsymptome der Erkrankung müssen dabei seit mindestens 6 Monaten bestehen. Grundlage ist eine eingehende ärztliche Untersuchung des internistischen und neuropsychologischen Erscheinungsbildes.

Zur Diagnosesicherung und vor der Verordnung von Antidementiva zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung sind psychometrische Leistungstests durchzuführen. Als psychometrisches Instrument zur Basisdiagnose einer Demenzerkrankung kann z.B. der Mini-Mental-State-Test (MMST) und ggf. der DemTec eingesetzt werden.¹² Anhand der psychometrischen Testergebnisse kann eine erste Schweregradeinteilung der Demenzerkrankung erfolgen:

- MMST 20 bis 26 Punkte: leichte Demenz
- MMST 10 bis 19 Punkte: moderate/mittelschwere Demenz
- MMST weniger als 10 Punkte: schwere Demenz

Wenn die Diagnose bzw. die Differenzialdiagnose der Demenz unsicher bleibt oder unklar ist, ob neben der Demenz auch eine (starke) Depression besteht, bzw. das Krankheitsgeschehen ungewöhnlich schnell voranschreitet oder andere Krankheitssymptome hinzukommen, bedarf es einer fachärztlichen Mitbetreuung (Psychiatrie / Neurologie).

3. Zugelassene (Arzneimittel-)Therapieoptionen

Eine Kausalbehandlung von Demenzerkrankungen steht außer für die vaskuläre Demenz nicht zur Verfügung. Die Behandlung sollte daher darauf abzielen, alltagsrelevante Fähigkeiten der Betroffenen möglichst lange zu erhalten und die Versorgungssituation für Patienten und Pflegende zu verbessern.^{11,12}

Zur Behandlung von Demenzerkrankungen stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung. Die Behandlung sollte ein multimodales Versorgungskonzept bestehend aus medikamentösen Maßnahmen, nicht-medikamentösen Maßnahmen und Vermittlung sozialer Hilfen, psychosoziale Maßnahmen unter Einbindung und Beratung der betreuenden Familienangehörigen darstellen.¹²

3.1 Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Der differentialtherapeutische Einsatz nicht-medikamentöser Maßnahmen ist trotz der geringen Evidenz der wenigen vorliegenden Studien Voraussetzung für die Einleitung einer medikamentösen Therapie.



Dokumentation

Bei der Demenzbehandlung sind im Rahmen der GKV laut dem zweiten Teil der Heilmittelrichtlinie ergotherapeutische Verfahren wie Hirnleistungstraining / neuropsychologisch orientierte Behandlungsmaßnahmen, sowie - bei Vorliegen einer psychiatrischen Eingangsdagnostik - auch psychisch-funktionelle Behandlungsmaßnahmen erstattungsfähig.¹⁵

Die Wirksamkeit der Verhaltenstherapie bei Demenzkranken im Frühstadium der Erkrankung ist insbesondere bei Vorliegen depressiver Symptome mittlerweile belegt.¹²

Studien deuten darauf hin, dass eine multimodale ambulante ergotherapeutische Intervention (d.h. Üben von Tätigkeiten, Beratung von Angehörigen, Anpassung des physischen und sozialen Umfelds) positive Auswirkungen auf die Erkrankten und deren Angehörige zeigt: die Handlungsfähigkeit der Erkrankten wird verbessert, die Fertigkeiten der betreuenden Angehörigen im Umgang mit dem Betroffenen verbessern sich, und die Belastung der Angehörigen sowie herausforderndes Verhalten des Betroffenen nahmen in verschiedenen Studien im Vergleich zur Kontrollgruppen signifikant ab.^{11,12}

Intensivierte körperlicher Bewegung wird eine positive Auswirkung auf die Erkrankung zu geschrieben.

Für Gedächtnistraining, Musiktherapie, Erinnerungstherapie, Validationstherapie, Aromatherapie, basale Stimulation, Snoezelen, Realitätsorientierungstraining und für Nahrungsergänzungsmittel finden sich in klinischen Studien keine Signifikanzen. Diese Therapieformen sind nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig.

3.2 Zu Lasten der GKV verordnungsfähige Arzneimittel

Die zur Verfügung stehenden Wirkstoffoptionen unterscheiden sich in ihrem zugelassenen Indikationsgebiet. Langfristig krankheitsmodifizierende Effekte sind für keine der Behandlungen nachgewiesen. Aufgrund der nur moderaten Effekte ist auf individueller Ebene gemeinsam mit den Betroffenen und den Betreuenden die Nutzen-Schaden-Bilanz einer Behandlung sorgfältig abzuwägen.

Direkte Vergleichsstudien geben keinen Hinweis auf einen klinisch relevanten Therapievorteil einer der medikamentösen Behandlungsoptionen. Daher müssen bei der Auswahl des



Dokumentation

einzuleitenden Therapieverfahrens, neben der Zulassung des Arzneimittels, auch die unterschiedlich hohen **Therapiekosten zwingend berücksichtigt werden.**

Im Fall eines Arzneimitteleinsatzes sind Art, Dauer und Ergebnis einer Antidementivtherapie zu dokumentieren. Dies gilt insbesondere aufgrund der Verordnungseinschränkung für Antidementiva nach der Arzneimittel-Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses.

AM-RL

3.2.1 Acetylcholinesterasehemmstoffe (AChE-Inhibitoren)

Bei leichten bis mittelschweren Formen der Alzheimer Demenz sind die AChE-Inhibitoren zugelassene Therapieoptionen. Für die Verbesserung der alltagspraktischen Fähigkeiten unter der Therapie mit Acetylcholinesterasehemmstoffe (Galantamin, Donepezil, Rivastigmin) ist die Beweislage nicht eindeutig. Es finden sich lediglich Hinweise dafür, dass die Alltagsfähigkeiten durch die Substanzen positiv beeinflusst werden, die Effektstärke ist allerdings gering. So verbessert sich z. B. bei 100 Patienten, die über 6 Monate mit Galantamin behandelt wurden, nur bei 14 Patienten die Merkfähigkeit. Dass dies dazu führt, dass auch die alltäglichen Erfordernisse besser bewerkstelligt werden können, sich dadurch das Risiko für eine vollstationäre Pflegebedürftigkeit reduziert oder die Lebensqualität bessert, ist nicht belegt oder wurde nicht untersucht.^{20,26}

Für keinen der Wirkstoffe dieser Gruppe ist ein relevanter klinischer Vorteil gegenüber den restlichen Vertretern der Gruppe nachgewiesen.

Insbesondere sind für die AChE-Inhibitoren aufgrund der Kürze der vorliegenden, randomisiert kontrollierten Untersuchungen keine belastbaren Aussagen zu Langzeitverträglichkeit und seltenen unerwünschten Ereignissen möglich. In einer großen Registerstudie zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung für Synkopen und Bradykardien bei Demenzkranken, die mit AChE-Inhibitoren behandelt wurden.^{16,20,26}

Als unerwünschte Wirkungen treten vor allem Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, Schwindel und Durchfall in Erscheinung. Diese Nebenwirkungen sind oft vorübergehend und ggf. durch eine langsamere Aufdosierung oder Einnahme der Medikation zum Essen zu vermeiden.

Der Wirkstoff Rivastigmin ist als transdermale Applikationsform verfügbar. Es liegen keine ausreichenden Belege dafür vor, dass die Pflasterzubereitung wenigstens so gut wirkt wie die oralen Mittel oder gar einen Zusatznutzen besitzt. Auch eine bessere Verträglichkeit

gegenüber den oralen Mitteln ist nicht nachgewiesen. Es treten zwar weniger gastrointestinale Beschwerden auf, die Pflasterzubereitung verursacht aber häufiger Hautirritationen.²⁴

3.2.2 Memantin

Memantin besitzt eine Zulassung zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Eine Zulassung für leichte Demenz besteht nicht.

Es liegen keine valide Studien vor, die Memantin gegenüber anderen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen bei der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz untersuchen.

Die bislang vorliegenden Daten liefern einen Beleg, dass Memantin den Abbau der geistigen Leistungsfähigkeit etwas verzögert. Bei Einnahme des Mittels über 6 Monate war das etwa bei 1 von 10 Behandelten der Fall. Hinsichtlich der Auswirkungen auf alltagspraktische Fähigkeiten liefern die derzeit vorliegenden Daten lediglich einen Hinweis, dass Memantin den Abbau von Fähigkeiten wie Zähneputzen, Anziehen und Teilnahme am öffentlichen Straßenverkehr geringfügig verzögern kann.²²

Es fehlen Studien die Daten zu Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Zeit bis zur Pflegebedürftigkeit oder der Sterblichkeit bei Patienten mit moderater Alzheimer-Demenz liefern. Bei schwerer Demenz zeigen nur Beobachtungsstudien, dass Memantin die Zeit bis zur Pflegebedürftigkeit reduzieren und die Einnahme von Neuroleptika vermindern kann.

Eine Kombinationstherapie aus Memantin und AChE-Inhibitoren hat keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber der alleinigen Gabe eines AChE-Inhibitors.²⁷

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen einer Memantin-Therapie aus randomisierten Studien ergaben keinen Beleg für ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Schadenpotenzial. Da Langzeitstudien zu Memantin fehlen, beziehen sich die Aussagen zum Nebenwirkungsprofil auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen ist zudem keine Aussage zu seltenen unerwünschten Wirkungen oder zur Verträglichkeit bei Polymedikation möglich.^{22,23}

3.2.3 Standardisierte Ginkgo-biloba-Extrakte

Ginkgo-biloba-Extrakt ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von hirnganisch bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen.

Zur primären Zielgruppe gehören Patienten mit dementiellem Syndrom bei primär degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz und Mischformen aus beiden.

Für das Therapieziel „Aktivitäten des täglichen Lebens“ gibt es einen Beleg für einen Nutzen von Ginkgo biloba bei Verwendung einer hohen Dosis von 240 mg täglich.

Für die Therapieziele „kognitive Fähigkeiten“ und „allgemeine psychopathologische Symptome“ gibt es bei einer Dosis von 240 mg täglich einen Hinweis auf einen Nutzen. Die Nutzenbewertung von Ginkgo biloba basiert allerdings auf sehr heterogenen Ergebnissen, daher kann zur Größe eines möglichen Effekts keine zusammenfassende Aussage getroffen werden.^{6,21}

Das Nebenwirkungsprofil des Extraktes ist nicht gut einschätzbar: In den Studien traten unter Ginkgo-biloba-Extrakt nicht mehr Nebenwirkungen auf als unter Plazebo, dennoch brachen mehr Teilnehmer aus der Verumgruppe die Studienmedikation wegen Nebenwirkungen ab.²¹

Eine möglicherweise relevante Wechselwirkung mit blutverdünnenden Mitteln ist zu beachten. Eine gemeinsame Verabreichung sollte nur unter sorgfältiger Kontrolle geschehen.²⁵ Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt eine eingehende Gerinnungsanamnese insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit ASS.³

Anmerkung: Als verschreibungsfreie Arzneimittel können Ginkgo-biloba-Extrakte nach der Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses nur ausnahmsweise zur Behandlung der Demenz zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden, sofern sie ein Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt als Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert auf 240 mg Tagesdosis, enthalten.

3.2.4 Nicht empfohlene, aber zugelassene Wirkstoffe

3.2.4.1 Dihydroergotoxin

Dihydroergotoxin (DET) ist ein Mutterkornabkömmling und zugelassen zur Behandlung des hirnorganisches Psychosyndrom sowie demenzieller Erkrankungen (primär degenerative Demenz, Multiinfarktdemenz). Anfang 2014 wurden Dihydroergotoxin-haltigen Mittel einer erneuten Nutzen-Schadenbewertung durch die Europäische Zulassungsbehörde unterzogen.⁴ Als Ergebnis dieses Assessments wurden dem Mittel die Zulassung in diversen Indikationen entzogen, weil der Nutzen einer Dihydroergotoxin-Behandlung das damit verbundene Fibrose- und Ergotismus-Risiko in diesen Indikationen nicht übersteigt. Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt steht nur noch ein Präparat mit dem Wirkstoff DET zur Verfügung. Aufgrund unzureichender Nutzenbelege wird eine Behandlung mit DET **nicht** empfohlen.¹¹

3.2.4.2 Nicergolin

Nicergolin ist zugelassen als unterstützende Therapie bei chronisch, hirnorganisch-bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines umfassendes Gesamtkonzeptes mit den Leitsymptomen: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Denkstörungen, vorzeitige Ermüdbarkeit, Antriebs- und Motivationsmangel und Affektstörungen; hierzu zählen Patienten mit dementiellen Syndromen bei primär degenerativer, vaskulärer Demenz und Mischformen.

Es liegen nur wenige Studien älteren Datums zur Nutzenbewertung von Nicergolin vor. Die Evidenz für eine Wirksamkeit von Nicergolin bei Alzheimer-Demenz ist unzureichend. Eine Behandlung wird mit dem Wirkstoff **nicht** empfohlen.¹¹ Als halbsynthetisches Mutterkornalkaloidderivat besitzt Nicergolin die hierfür typischen Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem (Blutdruckabfall, kreislaufbedingten Schwindelzuständen).

3.2.4.3 Nimodipin

Oral verabreichtes Nimodipin ist zugelassen zur Behandlung von hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen im Alter mit deutlichen Beschwerden wie Gedächtnisstörungen, Antriebsstörungen und Konzentrationsstörungen sowie Stimmungslabilität.

Die Evidenz für eine Wirksamkeit von Nimodipin bei Alzheimer-Demenz ist unzureichend. Eine Behandlung wird **nicht** empfohlen.¹¹

3.2.4.4 Piracetam

Piracetam ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von chronischen hirnganisch bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Denkstörungen, vorzeitige Ermüdbarkeit und Antriebs- und Motivationsmangel, Affektstörungen. Zur primären Zielgruppe gehören Patienten mit dementiellem Syndrom bei primär degenerative Demenz, Multiinfarktdemenz und Mischformen aus beiden.

Zu Piracetam finden sich nur ältere, methodisch unzureichende Studien, die den heutigen Ansprüchen nicht genügen. Zwar ergeben sich Hinweise auf eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks, die Daten lassen aber keine Nutzensaussage zu spezifischeren Zielgrößen zu. Die Evidenz für einen Nutzen von Piracetam bei Alzheimer-Demenz ist unzureichend. Eine Behandlung wird **nicht** empfohlen.¹¹

3.3 Sonstige

3.3.1 Off-Label-Use

Es fehlen Belege für eine therapeutische Wirksamkeit beim Einsatz von Statinen, Vitamin E, Nichtsteroidalen Antirheumatika, Sexualhormonen, sowie Lecithin.¹¹ Keiner der vorgenannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen ist für die Behandlung einer Alzheimer-Demenz zugelassen. Der Einsatz dieser Wirkstoffe würde daher ein Off-Label-Use darstellen. Eine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen besteht nicht.

3.3.2 Behandlung von Komorbiditäten: Unruhe, Aggression, Agitiertheit, Psychosen

Der routinemäßige wie auch der dauerhafte Einsatz von Antidepressiva oder Neuroleptika zur Behandlung von Unruhe, Aggression, Agitation und Psychosen im Rahmen einer Demenz ist aufgrund unklarer Nutzen-Schaden-Bilanz abzulehnen:

Risperidon ist zugelassen zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nicht-pharmakologische Methoden nicht ansprechen und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht. Die Ergebnisse aus systematischen Übersichten zeigen, dass Risperidon die Aggressivität bei Patienten mit Demenz wohl verbessern kann, dass aber das Risiko für schwere zerebrovaskuläre Ereignisse und für extrapyramidal-motorische Störungen erhöht ist. Im behandelten Patientenkollektiv steigt die Mortalität. Das Nutzen-Schaden-Verhältnis wird für einen routinemäßigen Einsatz des Mittels negativ beschrieben.¹⁵

Viele weitere Neuroleptika sind für die Behandlung von Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose und/oder Verhaltensstörungen im Zusammenhang mit einer Demenz nicht zugelassen. Die Anwendung in dieser speziellen Patientengruppe wird nicht empfohlen, da auch hier die Mortalität und das Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls erhöht ist.¹³

Ist eine antipsychotische Behandlung aufgrund einer entsprechenden Komorbidität erforderlich, sollte diese mit zugelassenen Wirkstoffen in möglichst geringer Dosierung und über einen möglichst kurzen Zeitraum erfolgen. Der Behandlungsverlauf muss engmaschig kontrolliert werden. Insbesondere mögliche anticholinerge Partialwirkungen der verfügbaren Antipsychotika sind bei der Präparateauswahl zu beachten. Für Patienten mit Parkinson-Demenz, Lewy-Körper-Demenz und verwandten Erkrankungen sind klassische und viele atypische Neuroleptika kontraindiziert, da sie Parkinson-Symptome verstärken und Somnolenzattacken auslösen können.

Ein Cochrane Review kommt zu dem Schluss, dass auch eine chronische Neuroleptikagabe bei Personen mit Alzheimer Demenz und leichterem neuropsychiatrischer Symptomatik ausgeschlichen werden kann, ohne dass dies Auswirkungen auf ihr Verhalten hat.⁸

Antidepressiva besitzen keine Zulassung zur Behandlung von Unruhezuständen bei Demenzpatienten. Es handelt sich hierbei um einen Off-Label-Use, welcher nicht der Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung unterliegt. Besteht eine Depression neben der Demenz, so sind Antidepressiva selbstverständlich zu Lasten der GKV verordnungsfähig.

4. **Therapiedauer / Verordnungs-fähigkeit**

Für Antidementiva bestehen Verordnungseinschränkungen nach der Ziffer 10 der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses. Antidementiva sind nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig, wenn der Versuch einer Therapie mit Monopräparaten über 12 Wochen Dauer (bei Cholinesterasehemmern und Memantine über 24 Wochen Dauer) erfolglos geblieben ist. Dies bedeutet die Wirkung der Therapie ist regelmäßig alle 3-6 Monate unter Zuhilfenahme von Testverfahren zur kognitiven Fähigkeit und Alltagsfähigkeit sowie durch Befragung von Patient und Betreuern zu ermitteln und zu dokumentieren. Nur bei Nachweis und Dokumentation des erfolgreichen Therapieversuchs ist eine Weiterverordnung zulässig.

So ist auch nach den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie die Sinnhaftigkeit der Antidementivabehandlung aufgrund des fortgeschrittenen Alters der Betroffenen und der damit einhergehenden Complianceprobleme unter Nutzen-Schaden-Abwägungen in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren und zu überdenken.

Da alle Antidementiva nur eine begrenzte bzw. nicht überzeugend nachgewiesene Wirksamkeit aufweisen, sind Art und Dauer und Ergebnis des Einsatzes von Antidementiva zu dokumentieren.

AM-RL



LITERATUR

1. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332: 455-459.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) Arzneiverordnungen in der Praxis - Therapieempfehlungen Demenz. 3. Auflage 2004.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) Blutungen unter der Gabe von Ginkgo-biloba-Extrakten - Cave Kombination mit Gerinnungshemmern! (Mitteilungen aus der UAW-Datenbank). *Dtsch Ärztebl* 2002; 99: A-2214 / B-1886 / C-1770.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) Drug Safety Mail 2014-08 28.03.2014 – Rote-Hand-Brief zu Dihydroergotoxin-haltigen Arzneimitteln: Anwendungseinschränkungen. März 2014, Verfügbar unter <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2014-08.html>, letzter Zugriff 11.07.2014.
5. Ballard CG, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003476. DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2.
6. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.
7. Choi SH, Park KW, Na DL, Han HJ, Kim EJ, Shim YS, Lee JH; Expect Study Group. Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1375-1383.
8. Declercq T, Petrovic M, Azermat M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub2.
9. de Gage SB, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012; 345: e6231.
10. Deutsche Alzheimer Gesellschaft (2014) Das Wichtigste: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Unter Mitarbeit von Bickel H. Verfügbar unter <http://www.deutsche-alzheimer.de/>, Letzter Zugriff 07.07.2014.
11. Deuschl G, Maier W für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. – Selbsthilfe Demenz: S3-Leitlinie Demenzen Langversion 2009.
12. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) Demenz – DEGAM-Leitlinie Dr. 12, omikron publishing Düsseldorf 2008.
13. Fachinformation Olanzapinhaltiger Fertigarzneimittel; letzter Zugriff 03.09.2014
14. Farlow MR, Alva G, Meng X, Olin JT. A 25-week, open-label trial investigating rivastigmine transdermal patches with concomitant memantine in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a post hoc analysis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 263-269.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss Ärzte, Krankenkassen (GBA) (2014). Arzneimittel-Richtlinie Anlage III
16. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, Rochon PA. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 867-873.
17. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs Aging* 2012; 29: 15-30.
18. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Dening T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A,

- O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszczak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 893-903.
19. Gemeinsamer Bundesausschluss Ärzte, Krankenkassen (GBA) (2011) Heilmittel-Richtlinie. 2. Teil der Richtlinie: Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen (Heilmittelkatalog) Stand: 20.01.2011/19.05.2011.
 20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A Version 1.0 07.02.2007.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19B Version 1.0 29.09.2008.
 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Memantin bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19C Version 1.0 08.07.2009b.
 23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Responderanalysen zu Memantin bei Alzheimer Demenz. Auftrag A10-06 Version 1.0 28.03.2011.
 24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz - Ergänzungsauftrag: Rivastigmin Pflaster und Galantamin. Abschlussbericht A05-09 Version 1.0 03.02.2012.
 25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Gesundheitsinformation: Was nutzen ginkgohaltige Mittel? Verfügbar unter: <http://www.gesundheitsinformation.de/was-nutzen-ginkgohaltige-mittel.2219.de.html?part=behandlung-gs-53si-xerr>. Stand Juli 2013c.
 26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Gesundheitsinformation: Wie gut helfen Cholinesterasehemmer? Verfügbar unter: <http://www.gesundheitsinformation.de/wie-gut-helfen-cholinesterasehemmer.2219.de.html?part=behandlung-gs-nm32-yfgg>. Stand Juli 2013b.
 27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Technology Appraisals: Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the treatment of Alzheimer's Disease. März 2011; Verfügbar unter : www.nice.org.uk/, letzter Zugriff 09.07.2014.
 28. Peters O, Lorenz D, Fesche A, Schmidtke K, Hüll M, Perneczky R, Rütger E, Möller HJ, Jessen F, Maier W, Kornhuber J, Jahn H, Luckhaus C, Gertz HJ, Schröder J, Pantel J, Teipel S, Wellek S, Frölich L, Heuser I. A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 544-548.
 29. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res.* 2008 5: 83-89.
 30. Stoppe G Gibt es eine wirksame medikamentöse Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung? *AVP* 2013; 40: 9-11.
 31. van Strien AM, Koek HL, van Marum RJ, Emmelot-Vonk MH. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. *Maturitas.* 2013; 74: 357-362

Wichtige Informationen zu ausgewählten Wirkstoffen

Wirkstoff	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin	Memantine	Ginkgo biloba-Extrakt
Zulassung	Symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz	<p>Symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz</p> <p>Symptomatische Behandlung der mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (nur Tabletten und Lösung)</p>	Symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz	Zur Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz	Zur symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnis-/Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen. Primäre Zielgruppe sind Patienten mit dementiellem Syndrom bei primär degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz und Mischformen aus beiden. Bevor die Behandlung begonnen wird, sollte geklärt werden, ob die Krankheitserscheinungen nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen
Maximaldosis	10 mg pro Tag	Oral: 2 mal täglich 6 mg Pflaster: 13,3 mg/24 h	24 mg pro Tag	20 mg pro Tag	240 mg pro Tag
UAW	Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schlaflosigkeit	Übelkeit, Erbrechen	Übelkeit, Erbrechen	Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Verstopfung, Schläfrigkeit, Bluthochdruck	Blutungen (Cave: gleichzeitigen Anwendung von Antithrombotika) allergische Hautreaktionen, Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel

Tabelle 1 Auszug aus den Fachinformationen entsprechender Fertigarzneimittel, Stand August 2015

Stand August 2015