DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 52, S. 94; Ausgabe 12 / 2018

Demenz bei Patienten mit M. Parkinson: Kombination von Antidementiva und Anticholinergika ungünstig

In Europa leiden > 1 Mio. Menschen an M. Parkinson. Bei 38% der Betroffenen tritt innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung eine Demenz auf (Demenz bei idiopathischem Parkinson-Syndrom; engl.: Parkinson's Disease Dementia = PDD; 1) und laut Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) erreichen 48-80% der Patienten im Krankheitsverlauf das Stadium einer Demenz (2). Die kognitiven Defizite betreffen besonders die visuell-räumlichen Funktionen, die Wortflüssigkeit und Exekutivfunktionen (Arbeitsgedächtnis, mentale Flexibilität und die Fähigkeit, Antworten und Reaktionen zu initiieren oder zu unterdrücken). Als pathophysiologischer Hintergrund der PDD wird ein cholinerges Defizit angenommen. Typischerweise entwickelt sich die PDD mehr als ein Jahr nach dem Auftreten erster motorischer Symptome. Eine Demenz, die bereits vorher oder innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten der motorischen Symptome beginnt, wird als Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) bezeichnet (1).

Zur medikamentösen Behandlung der PDD werden Acetylcholinesterase-Hemmer (AChEH) eingesetzt, z.B. Rivastigmin, Donepezil oder Galantamin. Die S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahr 2016 (1) empfiehlt auf Grund einer 14 Jahre alten Studie (3) in erster Linie Rivastigmin zu verordnen (Empfehlungsgrad B1). Orales Rivastigmin ist auch das einzige Antidementivum mit Zulassung bei der Indikation PDD. Eine Behandlung mit Rivastigmin-Pflaster, die zur Reduktion der UAW (gastrointestinal, Tremor) häufig durchgeführt wird, ist nicht geprüft und stellt einen Off-label-use dar. Donepezil ist nach Einschätzung der Leitlinienautoren zwar besser verträglich als Rivastigmin, ein signifikanter Effekt auf kognitive Funktionen ist beim idiopathischen Parkinson-Syndrom jedoch nicht nachgewiesen (Empfehlungsgrad 0). Für die Verwendung anderer AChEH oder des N-Methyl-D-Aspartat(NDMA)-Antagonisten Memantin besteht in der Indikation PDD keine Evidenz der Wirksamkeit und keine Zulassung.

Die Verbesserung kognitiver Funktionen durch AChEH soll aus einer Steigerung der cholinergen Aktivität im synaptischen Spalt resultieren. Andererseits werden bei M. Parkinson aber auch teilweise häufig potente *Anticholinergika* zur Besserung der motorischen Symptome eingesetzt (z.B. Biperiden) und auch andere Wirkstoffe mit anticholinergen Eigenschaften, etwa wegen bestimmter Begleiterkrankungen wie Harninkontinenz, Depressionen oder Schlafstörungen. Die anticholinerge Potenz von Medikamenten (AntiCholinergic Burden = ACB) wird nach Expertenkonsens in 3 Stufen klassifiziert (s. Tab. 1).

Medikamente mit anticholinerger Wirkung erhöhen bei älteren Patienten das Risiko für kognitive Störungen, Stürze, Krankenhausaufenthalte, und sie mindern die Lebensqualität (4-8). Die gleichzeitige Behandlung mit AChEH und Wirkstoffen mit ACB bei PDD erscheint pharmakologisch

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

widersinnig und kann das Risiko oben genannter UAW erhöhen (9). Daher wird dies auch von vielen Autoren als Medikationsfehler angesehen.

Eine Gruppe aus Pennsylvania, die sich schon seit mehreren Jahren mit unangemessener Medikation bei Parkinson-Patienten beschäftigt, hat nun eine Querschnitts-Studie zur Verschreibungsprävalenz von AChEH und Medikamenten mit ACB bei älteren Patienten mit M. Parkinson in den USA durchgeführt (10). Speziell wurde nach einer zeitgleichen Verschreibung von AChEH und Anticholinergika gesucht. Die verwendeten Daten wurden aus den Research Identifiable Files (RIFs) des Medicare Programms extrahiert, in dem etwa 97% der US-Bevölkerung über 65 Jahre versichert sind. Als Einschlusskriterium galt eine mindestens 12-monatige Behandlung wegen M. Parkinson, inklusive Verschreibung eines Anti-Parkinson-Mittels. Ausgewertet wurden alle Arzneimittelverordnungen über ein Jahr.

Insgesamt wurden die Verschreibungsdaten von 268.407 Parkinson-Patienten analysiert, je zur Hälfte Männer und Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 79 Jahren. Eine Demenzdiagnose lag bei 111.736 Patienten vor (41,6%) und bei 73.093 (27,2%) eine Verordnung mindestens eines Antidementivums (= Studienpopulation). Afroamerikaner und „Hispanics“ erhielten deutlich häufiger als andere Ethnien ein Antidementivum und Männer öfter als Frauen, was auf genetische Unterschiede bei der PDD oder auf einen Diagnose- und Verschreibungsbias hinweisen könnte.

Abweichend von der vorliegenden Evidenz aus Studien war das am häufigsten verschriebene Antidementivum Donepezil (63%), gefolgt von Memantin (41,8%). Mit Rivastigmin wurden nur 26,4% behandelt. Bei 10-12% lag ausschließlich eine Einmalverordnung mit einem Antidementivum vor, bei allen übrigen fanden sich Folgeverordnungen. Bei 19.536 Patienten (26,7%) wurden zeitgleich 2 Antidementiva eingesetzt („duale Therapie“, meist Memantin und Donepezil).

Unter den 64.017 Patienten mit einer AChEH-Verordnung fand sich bei 28.495 (44,5%) mindestens einmal eine gleichzeitige Verordnung eines hochpotenten Anticholinergikums (ACB 3) und bei 48.448 eines Arzneimittels mit niedriger oder moderater anticholinerger Wirkung (ACB 1-2). Bei 84% der Patienten mit AChEH wurden wiederholt Anticholinergika verschrieben. Der gleichzeitige Einsatz eines AChEH und eines Anticholinergikums zeigte sich am häufigsten bei den Komorbiditäten Depression, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Bluthochdruck.

Die Autoren gehen davon aus, dass eine gemeinsame Einnahme von AChEH und Anticholinergika sogar noch häufiger ist, da einige Arzneimittel mit ACB rezeptfrei erhältlich sind (z.B. Diphenhydramin und teilweise auch Doxylamin). Sie empfehlen, bei Patienten mit M. Parkinson aus Sicherheitsgründen Medikamente mit hoher ACB zu vermeiden. Es gäbe in den meisten Fällen eine Behandlungsalternative. Leider berichten sie nicht über die klinischen Auswirkungen des von ihnen postulierten Medikationsfehlers. Wichtig zu wissen wäre beispielsweise, wie häufig eine Behandlung mit einem Spasmolytikum oder Sedativum tatsächlich Tremor oder kognitive Störungen verschlechtert oder zu Stürzen führt oder wie häufig Rivastigmin und die anderen AChEH eine Dranginkontinenz auslösen, die im Sinne einer Verschreibungskaskade zu einer Verordnung von anticholinergen Spasmolytika führt, die wiederum kognitive Störungen verstärken.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Auch die Kommentatoren bewerten die gleichzeitige Verordnung eines AChEH und von Arzneimitteln mit ACB als problematisch (11). Letztlich müsse jedoch bei jedem einzelnen Patienten der klinische Nutzen und die Risiken abgewogen werden. So würden beispielsweise bei einer Parkinson-assoziierten Psychose häufig Arzneimittel wie Clozapin (Empfehlungsgrad 1) und Quetiapin (Expertenkonsens) eingesetzt, die jeweils starke anticholinerge Wirkungen haben (ACB 3). Sie stellen daher auch die ACB-Skala generell in Frage, da diese weder standardisiert noch validiert sei.

Fazit: Untersuchungen aus den USA zeigen, dass bei Parkinson-Patienten mit Demenz überwiegend nicht so behandelt wird, wie es z.B. die deutsche Leitlinie empfiehlt. Es werden bevorzugt der Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil und der NDMA-Antagonist Memantin (jeweils keine Evidenz) verordnet. Rivastigmin, das Antidementivum mit dem höchsten Empfehlungsgrad (B), erhält dagegen nur ein Viertel der Betroffenen. Außerdem ist die gleichzeitige Verordnung von Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung (Blasenspasmolytika, bestimmte Antidepressiva oder Schlafmittel) bei diesen Patienten sehr häufig. Das ist pharmakologisch widersprüchlich und wird daher als Medikationsfehler angesehen. Bei der Behandlung von Parkinson-Patienten sollten diese Interaktionen bekannt sein und berücksichtigt werden.

Literatur

1. S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. DGN 2016. Link zur Quelle
2. Reid, W.G.J., et al.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2011, **82**, 1033. Link zur Quelle
3. Emre, M., et al.: N. Engl. J. Med. 2004, **351**, 2509. Link zur Quelle
4. Campbell, N.L., et al.: Pharmacotherapy 2016, **36**, 1123. Link zur Quelle
5. Gray, S.L., et al.: JAMA Intern. Med. 2015, **175**, 401. Link zur Quelle
6. Marcum, Z.A., et al.: BMC Geriatr. 2016, **16**, 76. Link zur Quelle
7. Sura, S.D., et al. (MEPS = **M**edical **E**xpenditure **P**anel **S**urveys): Drugs Aging 2013, **30**, 837. Link zur Quelle
8. Boustani, M., et al.: Aging Health 2008, **4**, 311. Link zur Quelle
9. Bohnen, N.I., und Albin, R.L.: Behav. Brain Res. 2011, **221**, 564. Link zur Quelle
10. Mantri, S., et al.: JAMA Neurol. Published online October 1, 2018. Link zur Quelle
11. Hess, C., et al.: JAMA Neurol. Published online October 1, 2018. Link zur Quelle
12. Rudolph, J.L., et al.: Arch. Int. Med. 2008, **168**, 508. Link zur Quelle
13. Pfistermeister, B., et al.: PLoS One 2017, **12**, e0171353. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften (AntiCholinergic Burden Score = ACB; mod. nach 12, 13)

ACB	Arzneimittel
ACB 1 niedrigpotent	Alprazolam, Aripiprazol, Atenolol, Bupropion, Captopril, Cetirizin, Chlorthalidon, Cimetidin, Codein, Colchicin, Desloratadin, Diazepam, Digoxin, Dipyridamol, Fentanyl, Furosemid, Fluvoxamin, Hydrokortison, Isosorbid, Levocetirizin, Loperamid, Loratidin, Metoprolol, Morphin, Nifedipin, Paliperidon, Prednisolon, Ranitidin, Risperidon, Theophyllin, Trazodon, Triamteren, Venlafaxin
ACB 2 mittelpotent	Amantadin, Belladonna, Carbamazepin, Oxcarbazepin
ACB 3 hochpotent	Amitriptylin, Atropin, Biperiden, Chlorpheniramin, Clomipramin, Clozapin, Darifenacin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Doxylamin, Fesoterodin, Maprotilin, Metixen, Olanzapin, Orphenadrin, Oxybutynin, Paroxetin, Procyclidin, Propiverin, Quetiapin, Solifenacin, Tolterodin, Trospium

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.