

Gründe dafür wurden in der Studie nicht untersucht.

Zu Faktoren, die beim Behandlungsabbruch oder einer Dosisänderung eine Rolle spielen können, gibt die Literatur einige Hinweise (z.B. Unverträglichkeit, behandlungsbedürftige Begleiterkrankungen, keine oder wenige Arztbesuche). Schwieriger ist es, Angaben über Gründe für das Nichtverschreiben empfohlener Medikamente, beispielsweise nach der

Diagnose einer Alzheimer-Demenz oder vaskulären Demenz, zu finden. Vermutlich spielen dabei nicht nur Zweifel von Ärzten am Nutzen der Behandlung eine Rolle (geringe Effekte, keine Änderung des Verlaufs der Erkrankung), sondern auch Gründe aufseiten der Patienten. Da es sich um Abrechnungsdaten der GKV handelt, ist eine weitere Klärung nicht möglich.

Quellen

1. Van den Bussche H, et al. Antidementia drug prescription sources and patterns after the diagnosis of dementia in Germany: results of a claims data-based 1-year follow-up. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:225–31.
2. Eisele M, et al. Utilization patterns of ambulatory medical care before and after the diagnosis of dementia in Germany – results of a case-control study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:475–83.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen

Antidementiva

Memantin verbessert M.-Alzheimer-Symptome bei Personen mit Down-Syndrom nicht

In einer prospektiven Studie, in der die Wirkung von Memantin auf kognitive Beeinträchtigungen bei Erwachsenen mit Down-Syndrom untersucht wurden, gab es keinerlei Hinweise auf eine Wirksamkeit dieser pharmakologischen Behandlung.

Weltweit leben etwa 5,8 Millionen Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21). Bei ihnen ist das Chromosom 21 dreifach vorhanden, was in unterschiedlichem Ausmaß zu einer verzögerten körperlichen und geistigen Entwicklung führt. Menschen mit dieser Genommutation haben darüber hinaus ein hohes Risiko, ab dem Alter von etwa 40 Jahren Symptome zu entwickeln, die denen der Alzheimer-

Krankheit ähneln. Bei Personen mit Trisomie 21 wurden eine auffällig gesteigerte Produktion und Ablagerung von Beta-Amyloid beobachtet. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass das Gen, das für das Amyloid-Precursor-Protein kodiert, auf dem Chromosom 21 liegt (Gen-Dosis-Effekt).

Memantin wirkt im Tierversuch neuroprotektiv und verbessert die kognitive Funktion älterer Menschen mit mäßi-

ger bis schwerer Alzheimer-Krankheit. Zwei Studien zur Wirkung von Memantin bei Down-Syndrom im Tiermodell erbrachten vielversprechende Ergebnisse. Kontrollierte Studien mit Memantin bei Menschen mit Down-Syndrom gab es bisher nicht.

Britische und norwegische Forscher führten daher eine randomisierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Memantin bei Personen mit Trisomie 21 durch. Eingeschlossen wurden 173 Personen von vier Lernbehinderten-Einrichtungen. Sie waren entweder über 40 Jahre alt (mit oder ohne Demenz) oder hatten eine bestätigte Diagnose einer Demenz (bei beliebigem Alter). Sie erhielten randomisiert im Verhältnis 1 : 1 über ein Jahr entweder Memantin (ansteigend von 5 mg bis zur optimalen therapeutischen Dosis von 10 mg mit festem Titrationsschema

Infokasten: Beurteilungsskalen

- Down's Syndrome Attention, Memory, and Executive Function Scale (DAMES): Skala von 0 bis 222 zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten von Personen mit Down-Syndrom; höhere Werte = bessere Fähigkeiten.
- Adaptive Behaviour Scale (ABS): Mit Teil I der ABS wird die Selbstständigkeit im Alltag beurteilt; die Skala reicht von 0 bis 280; je höher der Wert, desto selbstständiger ist die Person. Mit Teil II (Werte von 0 bis 558) wird die Ausprägung eines herausfordernden Verhaltens beurteilt; die Werte sind umso höher, je unangemessener das Verhalten ist.

Tab. 1. Ergebnisse des primären Endpunkts [Hanney et al.]

Endpunkt	Memantin		Plazebo		Differenz Memantin vs. Plazebo (95 %-KI)	p-Wert
	Mittelwert bzw. Median*	n	Mittelwert bzw. Median	n		
DAMES-Gesamtwert						
• Ausgangswert	61,2 (52,0)	88	62,1 (59,5)	85		
• Mittlere Veränderung in Woche 52	-5,6 (34,6)	72	-1,9 (19,5)	74	-4,1 (-13,1; +4,8)	0,36
ABS Teil 1						
• Ausgangswert	164,2 (51,5)	88	163,1 (48,0)	85		
• Mittlere Veränderung in Woche 52	-10,7 (37,1)	75	-1,7 (35,1)	73	-8,5 (-20,1; +3,1)	0,15
ABS Teil 2						
• Ausgangswert	16,5 (+3,5; +43,0)	88	15,0 (+1,0; +39,0)	85		
• Mediane Veränderung in Woche 52	+1,0 (-19; +15)	75	0,0 (-13; +11)	73	+2,0 (-7,2; +11,3)	0,67

* mit Standardabweichung bzw. Interquartilsabstand; DAMES: Down's Syndrome Attention, Memory, and Executive Function Scale; ABS: Adaptive Behaviour Scale; KI: Konfidenzintervall

über 8 Wochen) oder Placebo. Primäre Zielparameter waren die kognitiven Fähigkeiten sowie die Funktion, beurteilt mithilfe der DAMES sowie der ABS Teil I und II (**Infokasten**).

Nach 52 Wochen hatten sich Kognition und Funktion in beiden Gruppen verschlechtert, wobei die Teilnehmer der Placebo-Gruppe noch tendenziell besser abschnitten als die Teilnehmer der Memantin-Gruppe. Die Unterschiede in den DAMES- und ABS-Scores waren

jedoch nicht signifikant (**Tab. 1**). Selbst in einer Subgruppenanalyse, in der die Ergebnisse von den 61 Personen ausgewertet wurden, die zu Beginn eine bestätigte Demenz hatten, zeigte sich kein Vorteil von Memantin.

Die Autoren schließen daraus, dass Arzneimittel, die bei Morbus Alzheimer wirksam sind, bei Patienten mit komplexeren Störungen und ähnlichen Symptomen nicht ebenso wirksam sein müssen.

Generalisierte Angststörung

Quetiapin XR verzögert das Wiederauftreten von Angstsymptomen

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die prophylaktische Wirksamkeit und die Verträglichkeit von retardiertem Quetiapinhemifumarat (Quetiapin XR) bei Patienten mit generalisierter Angststörung (GAS) untersucht. Die Responder einer offenen Akutbehandlung mit Quetiapin XR wurden randomisiert einer doppelblinden Erhaltungstherapie mit Quetiapin XR (50 bis 300 mg/Tag) oder Placebo über maximal 52 Wochen zugeteilt. Primärer Messparameter war die Zeit bis zu einem Rückfall. Das Risiko des Wiederauftretens von Angstsymptomen war unter Quetiapin XR im Vergleich zu Placebo um 81 % verringert ($p < 0,001$). Signifikante Vorteile von Quetiapin XR zeigten sich auch im Gesamtscore der Hamilton-Angstskala (HAM-A) und den Scores der psychischen und physischen Angstfaktoren der HAM-A (jeweils $p < 0,001$).

Die generalisierte Angststörung (GAS) ist eine Störung, die chronisch verläuft und schwer zu behandeln ist. Bei der pharmakologischen Behandlung werden vorwiegend Antidepressiva eingesetzt, beispielsweise selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Die Responderaten waren in verschiedenen Studien mit 40 bis 70% der behandelten Patienten eher niedrig und nur etwa ein Drittel der Patienten erreichte Remission. Viele der Patienten mit anfänglicher Response erlitten einen Rückfall. Es besteht also weiterhin ein Bedarf an wirksamen und verträglichen anxiolytischen Therapien.

Für die anxiolytische Wirksamkeit von *Quetiapin* (Seroquel®) als Mono- und als Zusatztherapie gibt es Hinweise aus mehreren Studien. Die Wirksamkeit

dieser Substanz wird auf ihre Interaktion mit mehreren Neurotransmittersystemen zurückgeführt. Quetiapin und sein aktiver Metabolit N-Desalkylquetiapin sind Antagonisten der zerebralen serotonergen 5-HT₂- und dopaminergen D₁- und D₂-Rezeptoren. Sie haben zudem eine hohe Affinität für histaminerge und für alpha₁-adrenerge Rezeptoren, und N-Desalkylquetiapin ist ein potenter Hemmer des Noradrenalin-Transporters.

Das Ziel der Studie von Katzman et al. war es, die Wirksamkeit von Quetiapin XR in der Verhinderung/Verzögerung des Wiederauftretens von Angstsymptomen bei Patienten mit einer GAS zu untersuchen [1]. Die Patienten wurden von März 2006 bis März 2007 von 128 Zentren in Kanada, den USA, Europa, Asien und Australien eingeschlossen.

Quellen

Hanney M, et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:528–36.

Livingston G, Strydom A. Improving Alzheimer's disease outcomes in Down's syndrome. *Lancet* 2012;379:498–500.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Methoden

Studiendesign und Behandlung. Die Studie bestand aus vier Behandlungsperioden: i) Einschluss- und Auswaschphase, ii) Startperiode mit offener Behandlung über 4 bis 8 Wochen, iii) Stabilisierungsperiode mit offener Behandlung über 12 Wochen und iv) randomisierte Periode mit doppelblinder Behandlung (bis zu 52 Wochen oder bis zum Auftreten von Angstsymptomen). Der Sponsor hatte die Möglichkeit, die Studie nach Auftreten von 46 späten Angstereignissen (≥ 14 Tage nach Randomisierung) zu beenden. In der Startperiode wurde die Behandlung mit einer Dosis von 50 mg/Tag Quetiapin XR (Seroquel Prolong®) begonnen, die nach Verträglichkeit innerhalb von fünf Tagen auf 300 mg/Tag gesteigert werden konnte. Die erlaubten Dosen von Quetiapin XR waren 50, 150 und 300 mg/Tag.

Patienten. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit der Diagnose einer GAS nach DSM-IV-TR. Weitere Einschlusskriterien waren: HAM-A-Gesamtscore von ≥ 20 , Scores der HAM-A-Items 1 und 2 („ängstliche Stimmung“ und „innere Anspannung“) ≥ 2 („mäßig“ bis „sehr stark“) und Score des klinischen Gesamteindrucks, Teil Schweregrad (CGI-S) ≥ 4 („mäßig krank“ bis „extrem schwer krank“).

Ausschlusskriterien waren: ≥ 17 Punkte auf der Montgomery-Åsberg-Depressions-Skala (MADRS) sowie andere Achse-I-Störungen innerhalb der letzten sechs Monate vor Einschluss. Für den Übertritt von der Stabilisierungs-