

mit intravenösen Immunglobulinen an, in Fallserien sogar bis zu 90% der Patienten. Die meisten Patienten benötigen Auffrischinfusionen in einem Abstand von zwei bis sechs Wochen. In Einzelfällen kam es nach einem bis mehreren Zyklen intravenöser Immunglobuline zu Remissionen, sodass bei diesen Patienten keine weitere Therapie erforderlich war. Prädiktoren für ein gutes Ansprechen sind hohe Titer der gegen das Gangliosid GM1 gerichteten Antikörper (anti-GM1-AK). Ein schlechtes Ansprechen ist bei ausgeprägten Atrophien und langer Krankheitsdauer zu erwarten. Trotz der insgesamt günstigen Bilanz müssen die Patienten darauf vorbereitet werden, dass die Neuropathie langsam fortschreitet. Auch ein sekundäres Therapieversagen wurde beschrieben. Zum Einsatz immunmodulierender und immunsuppressiver Wirkstoffe gibt es einer aktuellen Analyse der Cochrane-Collaboration zufolge keine kontrollierten Studien [5]. Die besten Daten liegen nach dieser Analyse für Cyclophosphamid vor, das als Reservemedi-

kament zum Einsparen von Immunglobulinen und bei Therapieversagen von intravenösen Immunglobulinen empfohlen wird [6]. In offenen Studien und Fallberichten wurden bei multifokaler motorischer Neuropathie überwiegend positive Wirkungen einer Anwendung von Cyclophosphamid beschrieben. Zur Anwendung von Azathioprin, Interferon beta und Rituximab liegen sowohl positive als auch negative Fallberichte vor.

#### Fazit

Die Anwendung intravenöser Immunglobuline wird bei der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie und der multifokalen motorischen Neuropathie empfohlen. Die Wirksamkeit ist bei diesen Erkrankungen durch Studien und Fallberichte belegt.

#### Quelle

Prof. Dr. med. Ralf Gold, Bochum, Prof. Dr. med. Claudia Sommer, Würzburg. Satellitensymposium „Immunglobuline in der Neuroimmunologie“, veranstaltet von CSL Behring Deutschland im

Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Mannheim, 23. September 2010.

#### Literatur

1. Ruts L, et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010;74:1680–6.
2. Hughes RA, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136–44.
3. Merkies IS, et al. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE-Study. *Neurology* 2009;73:1337–44.
4. Stangel M, et al. Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie. *Nervenarzt* 2010 Jun 26. [Epub ahead of print].
5. Umaphathi T, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003217.
6. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2008.

Dr. Alexander Kretzschmar,  
München

## Demenzen

### Leitliniengerechte Pharmakotherapie in der Praxis

Ende 2009 wurde die S3-Leitlinie „Demenzen“ veröffentlicht, in der unter anderem Empfehlungen zur Therapie verschiedener Demenzerkrankungen gegeben werden. Bei einem von den Firmen Sanofi-Aventis und Novartis veranstalteten Symposium im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) wurde beleuchtet, wie diese Empfehlungen in der Praxis umgesetzt werden und in welchen Bereichen die Versorgung der Patienten noch verbessert werden könnte.

Leitlinien sind keine Richtlinien, die starre Vorschriften machen. Sie dienen vielmehr als Gerüst, an dem sich die individuelle Diagnostik und Therapie jedes Patienten orientieren soll. Die S3-Leitlinie Demenz versteht sich als eine systematisch entwickelte Hilfe zur Entscheidungsfindung in Diagnostik, Therapie, Betreuung und Beratung [1]. An der Entwicklung der Leitlinie waren Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie

und Nervenheilkunde (DGPPN), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e. V. maßgeblich beteiligt. Sie wurde erstmals im November 2009 veröffentlicht und soll alle zwei Jahre aktualisiert werden.

Einen Überblick über die empfohlenen antidementiven pharmakologischen Therapien bei verschiedenen Demenzformen und in den jeweiligen Stadien gibt **Abbildung 1**. Dabei handelt es

sich nur um „Sollte-“ (B) und „Kann-Empfehlungen“ (C), aber nicht um den höchsten Empfehlungsgrad „Soll“ (A). Eine *Alzheimer-Demenz* sollte demnach im Stadium der leichten und der mittelschweren Demenz mit einem der Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin behandelt werden. In der Leitlinie heißt es: „Acetylcholinesterasehemmer sind wirksam in Hinsicht auf die Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, auf die Besserung kognitiver Funktionen und auf den ärztlichen Gesamteindruck bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz und eine Behandlung wird empfohlen (Empfehlungsgrad B).“

Bei einer *gemischten Demenz* kann im Stadium der leichten und der mittelschweren Demenz ein Acetylcholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin) gegeben werden. Dazu steht in der Leitlinie: „Es gibt gute Gründe, eine gemischte Demenz als das gleichzeitige Vorliegen

einer Alzheimer-Demenz und einer vaskulären Demenz zu betrachten. Folglich ist es gerechtfertigt, Patienten mit einer gemischten Demenz entsprechend der Alzheimer-Demenz zu behandeln (Empfehlungsgrad C).“

Memantin sollte bei der Alzheimer-Demenz im mittelschweren und schweren Stadium eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B), bei der gemischten Demenz kann es in diesen Stadien eingesetzt werden (Empfehlungsgrad C).

Für die Behandlung der vaskulären Demenz gilt für alle Stadien eine „Kann-Empfehlung“ (Off-Label) für einen der drei Acetylcholinesterasehemmer oder Memantin.

Für die Therapie der frontotemporalen Demenz kann kein Wirkstoff empfohlen werden, da laut Leitlinie „keine überzeugende Evidenz zur Behandlung kognitiver Symptome oder Verhaltenssymptome“ existiert (Empfehlungsgrad B).

Eine Demenz bei Morbus Parkinson sollte im leichten und mittelschweren Stadium mit Rivastigmin behandelt werden, da es laut Leitlinie „wirksam im Hinblick auf kognitive Störungen und Alltagsfunktionen“ sei (Empfehlungsgrad B). Zur Therapie der Lewy-Körperchen-Demenz steht in der Leitlinie: „Es gibt Hinweise für eine Wirksamkeit von Rivastigmin auf Verhaltenssymptome. Ein entsprechender Behandlungsversuch kann erwogen werden (Empfehlungsgrad C).“

**Richtiger Einsatz der Acetylcholinesterasehemmer**

Ein Aspekt, auf den in der ärztlichen Praxis häufig nicht ausreichend geachtet wird, ist die Dosisabhängigkeit der Wirkung der Acetylcholinesterasehemmer [2]. Dazu heißt es in der Leitlinie explizit: „Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden (Empfehlungsgrad A).“ Die Wirkstoffe sollten unter Berücksichtigung der Verträglichkeit eindosiert werden. Die Dosierungen (Start- und Zieldosis) der Acetylcholinesterasehemmer sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Eine Erhebung von Adler und Mitarbeitern unter niedergelassenen Ärzten (n=188) ergab, dass 70% der Alzhei-

	Leichte Demenz	Mittelschwere/ moderate Demenz	Schwere Demenz
<b>Alzheimer-Demenz (AD)/ Gemischte Demenz (GD)</b>	AD: Donepezil (B), Galantamin (B), Rivastigmin (B) GD: Donepezil (C), Galantamin (C), Rivastigmin (C)		
		AD: Memantin (B) GD: Memantin (C)	Off Label: AD: Donepezil (B), Galantamin (B) GD: Donepezil (C), Galantamin (C), Memantin + Donepezil (C)
<b>Vaskuläre Demenz</b>	Off Label: Donepezil (C), Galantamin (C), Rivastigmin (C), Memantin (C)		
<b>Frontotemporale Demenz</b>	Keine Therapieempfehlung		
<b>Lewy-Körperchen-Demenz</b>	Keine Therapieempfehlung		
<b>Demenz bei M. Parkinson</b>	Rivastigmin (B)		Keine Empfehlung

**Abb. 1. Übersicht über die Empfehlungen zur antidementiven Pharmakotherapie gemäß S3-Leitlinie Demenz [2].** In Klammern sind die Empfehlungsgrade angegeben: Soll-Empfehlung (A), Sollte-Empfehlung (B) und Kann-Empfehlung (C)

**Tab. 1. Dosierung der Acetylcholinesterasehemmer [1, Fachinformationen der Hersteller]**

Wirkstoff	Darreichungsform	Einnahme/ Applikation	Startdosis	Zieldosis
Donepezil	Tabletten (5 mg, 10 mg) und Schmelztabletten (5 mg, 10 mg)	1-mal täglich abends	2,5–5 mg/Tag	10 mg/Tag
	Retardkapseln (8 mg, 16 mg, 24 mg)	1-mal täglich morgens	8 mg/Tag	16–24 mg/Tag
Rivastigmin	Lösung (1 ml entspricht 4 mg)	2-mal täglich	2-mal 4 mg	2-mal 8–12 mg
	Hartkapseln (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg)	2-mal täglich	2-mal 1,5 mg	6–12 mg/Tag
	Lösung (1 ml entspricht 2 mg)	2-mal täglich	2-mal 1–1,5 mg	6–12 mg/Tag
	Transdermales Pflaster (4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h)	1-mal täglich	4,6 mg/24 h	9,5 mg/24 h

mer-Patienten auf einer niedrigen Dosierung eines Acetylcholinesterasehemmers belassen wurden und nur 30% tatsächlich die maximale Dosierung erhielten [2, 3]. Dies bedeutet, dass die Wirkung der Acetylcholinesterasehemmer bei der Mehrzahl der Alzheimer-Patienten nicht voll ausgeschöpft wird.

Dass sich eine Unterdosierung der Acetylcholinesterasehemmer tatsächlich negativ auswirkt, ergab eine aktuelle schwedische Studie [4]. An dieser offenen prospektive Studie über drei Jahre hatten 880 Alzheimer-Patienten teilgenommen. Sie wurden zu Hause von Angehörigen oder einem Pflegedienst betreut und erhielten einen Ace-

tylcholinesterasehemmer (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin). Ziel der Studie war, zu erkennen, welche Faktoren mit einer frühen Heimeinweisung assoziiert sind. Insgesamt wurden während der Zeit 206 Patienten in ein Pflegeheim eingewiesen (23%). Eines der Ergebnisse war, dass Patienten, die einen der Acetylcholinesterasehemmer in einer niedrigeren Dosis erhielten, deutlich früher in ein Heim eingewiesen wurden als Patienten, die mit höheren Dosierungen behandelt wurden.

Laut Leitlinie können die Acetylcholinesterasehemmer „bei guter Verträglichkeit im leichten bis mittleren Stadium fortlaufend gegeben werden (Empfehlungsgrad B).“

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Da es keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede zwischen den verfügbaren Acetylcholinesterasehemmern gibt, sollte die Auswahl eines dieser Wirkstoffe gemäß der Leitlinie anhand des Neben- und Wechselwirkungsprofils erfolgen. Donepezil und Galantamin werden vorwiegend über das Cytochrom-P450-System der Leber metabolisiert; Rivastigmin wird fast ausschließlich hydrolysiert und unterliegt kaum einem hepatischen Metabolismus. Alle drei Wirkstoffe werden überwiegend renal eliminiert, allerdings unterscheiden sich die jeweiligen Anteile der Ausscheidung über Urin und Fäzes. Die Wirkstoffe unterscheiden sich also darin, was das Risiko möglicher Wechselwirkungen betrifft. Diese Unterschiede können relevant sein, da ein Großteil der Alzheimer-Patienten multimorbide ist und mit mehreren Arzneimitteln behandelt wird; entsprechend hoch ist bei diesen Patienten das Risiko von Interaktionen.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen dieser Substanzklasse zählen gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Appetitlosigkeit,

Kopfschmerzen und Schwindel. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Herzerkrankungen und bei Einnahme anderer Arzneimittel, die eine Wirkung auf das Herz haben können, sowie bei Patienten mit bekanntem schweren Asthma bronchiale oder anderen obstruktiven Lungenerkrankungen.

Wenn Zweifel an einem günstigen Verhältnis von Nutzen zu Nebenwirkungen eines Acetylcholinesterasehemmers auftreten, kann entsprechend der Leitlinie ein Absetzversuch vorgenommen werden oder die Umstellung auf einen anderen Acetylcholinesterasehemmer erwogen werden (Empfehlungsgrad B).

#### Fazit

Für die Pharmakotherapie bei Demenzen stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, deren Wirksamkeit bei verschiedenen Formen und in verschiedenen Stadien der Demenz unterschiedlich gut belegt ist. Dies sind vor allem die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sowie der NMDA-Antagonist Memantin.

Um die volle Wirkung der Acetylcholinesterasehemmer auszuschöpfen, ist es wichtig, dass diese ausreichend hoch dosiert werden. Sowohl bei der Dosierung als auch bei der Auswahl eines Wirkstoffs sollte die Verträglichkeit, also das Risiko möglicher Neben- und Wechselwirkungen, berücksichtigt werden.

#### Quellen

1. S3-Leitlinie „Demenzen“ <http://www.dgppp.de/documents/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf> (Zugriff am 1.3.2011)
2. Prof. Dr. med. Klaus Schmidtke, Offenburg, Dr. med. Volker Woiton, Hannover, Prof. Dr. med. Georg Adler, Mannheim, Prof. Dr. med. Harald Hampel, Frankfurt. Symposium „Ein Jahr S3-Leitlinie Demenzen: Bestandsaufnahme am praktischen Beispiel“, veranstaltet von Sanofi-Aventis im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 25. November 2010.
3. Adler G, et al. [Poster], DGPPN 2007.
4. Wattmo C, et al. Risk factors for nursing home placement in Alzheimer's disease: a longitudinal study of cognition, ADL, service utilization and cholinesterase inhibitor treatment. *Gerontologist* 2011;51:17-7.

Dipl.-Biol. Anne Bleick,  
Stuttgart

## Demenzkrankungen

### Ginkgo-biloba-Spezialextrakt wirksam in Prävention und Therapie

Die positiven Wirkungen des Ginkgo-biloba-Spezialextrakts EGb 761® auf das Zentralnervensystem sind vielfältig. Das spiegelt sich auch in den Ergebnissen klinischer Studien mit Demenzpatienten wider. Entsprechende Daten wurden bei einem von der Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG veranstalteten Symposium präsentiert und diskutiert.

Eine Alzheimer-Demenz wird keineswegs nur durch extrazelluläre Beta-Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Tangles ausgelöst. Auch schon kleine intra- und extrazelluläre Beta-Amyloid-Oligomere, oxidativer Stress, neuronale Entzündungsprozesse und Schädigungen der Mitochondrien sowie der nachfolgende gesteigerte Verlust von Neuriten und ganzen Neuronen spielen bei der Entstehung der Alzheimer-Demenz eine wichtige Rolle. Einige dieser

Prozesse sind auch für die physiologische Hirnalterung von Bedeutung. Die meisten dieser Pathomechanismen werden durch die wirksamen Inhaltsstoffe von Ginkgo biloba positiv beeinflusst, also durch Flavonolglykoside (Flavonoide) und Terpenlactone (Ginkgolide, Bilobalid). Verschiedene Wirkungen dieser Inhaltsstoffe wurden in vitro nachgewiesen: sie inhibieren die Oligomerbildung von Beta-Amyloid, vermindern oxidativen Stress

– auch in den Mitochondrien –, wirken der Apoptose entgegen und fördern die Verfügbarkeit von Brain-derived neurotrophic Factor (BDNF) sowie die Neuentstehung von Neuriten und Synapsen [1–7].

Die vielfältigen Wirkungen basieren im Wesentlichen auf einer Verbesserung der Mitochondrienfunktion und einem Schutz vor freien Radikalen.

#### Auf die Inhaltsstoffe kommt es an

Das Europäische Arzneibuch verlangt bei quantifizierten, raffinierten Ginkgotrockenextrakten (Ph. Eur 6.3) einen Gehalt von

- 22–27% Flavonoiden, berechnet als Flavonolglykoside,
- 2,6–3,2% Bilobalid,
- 2,8–3,4% Ginkgoliden (A, B und C) und
- maximal 5 ppm Ginkgolsäuren im getrockneten Extrakt. Doch zahlreiche Ginkgo-Produkte aus dem Inter-