

**GESUNDHEIT ÖSTERREICH GMBH  
GESCHÄFTSBEREICH BIQG**



# **INTERAKTIONEN ZWISCHEN ANTIDEMENTIVA UND ANDEREN MEDIKAMENTEN**

## **Quick Assessment**

**IM AUFTRAG DES  
BUNDESMINISTERIUMS FÜR GESUNDHEIT**



Gesundheit Österreich GmbH  
Geschäftsbereich BIQG



# **Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten bei älteren Patientinnen und Patienten**

## **Quick Assessment**

Autorinnen/Autoren:

Daniela Pertl

Sophie Brunner-Ziegler  
Christine Knaller

Georg Psota – Externe Begutachtung  
Walter Geiger – Literaturrecherche

Wien, Oktober 2010

Im Auftrag des  
Bundesministeriums für Gesundheit

ISBN-13 978-3-85159-149-1

Gesundheit Österreich GmbH / Geschäftsbereich BIQG, A-1010 Wien, Stubenring 6,  
Telefon: +43 1 515 61-0, Fax: +43 1 513 84 72, E-Mail: [daniela.pertl@goeg.at](mailto:daniela.pertl@goeg.at)

Der Umwelt zuliebe: Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne technische  
Aufheller hergestellt.

# Definition Quick Assessment

Laut Prozesshandbuch der GÖG/BIQG (Version 1.2009) ist unter einem Quick Assessment (QA) eine **kurzfristige Verfahrensbewertung** zu verstehen, die eingesetzt wird, wenn dringliche Entscheidungen zu (neuen) therapeutischen oder diagnostischen Technologien getroffen werden müssen bzw. wenn eingeschränkte **finanzielle und personelle Ressourcen zur Verfügung stehen**. Innerhalb eines knapp bemessenen Zeitrahmens wird eine Zusammenfassung der Evidenz erstellt, um z. B. entscheiden zu können, ob die Verbreitung einer Maßnahme gefördert oder gebremst werden soll. Dabei wird i. d. R. eine sehr fokussierte Fragestellung bearbeitet.

Die Erstellung von QA erfolgt zum Teil unter Ausführung derselben Arbeitsschritte wie für ausführliche HTA-Berichte. Durch den **stark eingeschränkten Zeitrahmen und die geringeren finanziellen und personellen Ressourcen** werden jedoch manche **Arbeitsschritte** massiv **verkürzt**, was zu einer **geringeren Detailtiefe** von QA führt. Aufgrund der **vereinfachten Methodik** besteht außerdem ein erhöhtes Risiko für Verzerrungen. Weiters erfolgt im Rahmen eines Quick Assessments **keine ökonomische Bewertung**. Es werden keine Aussagen zu entstehenden Kosten, ökonomischen Auswirkungen bzw. entsprechenden Finanzierungsfragen in jeweils vorliegenden Quick Assessments getätigt.

QA dürfen daher nicht als kostengünstige Minimalvariante eines ausführlichen HTA-Berichtes (miss-)verstanden werden.

Die Aussagekraft von Ergebnisdarstellung, Diskussion und Empfehlungen eines QA sind unter diesem Aspekt zu relativieren.



# Kurzfassung

**Hintergrund:** Die Häufigkeit demenzieller Erkrankungen steigt mit zunehmendem Alter stark an, für das Jahr 2050 wird eine Prävalenz von acht Prozent innerhalb der über sechzigjährigen Bevölkerung in Österreich vorhergesagt. Ältere Menschen sind oftmals von Mehrfacherkrankung betroffen, da mit fortgeschrittenem Alter das Erkrankungsrisiko steigt. Mit zunehmendem Krankheitsrisiko erhöht sich die Zahl der verschriebenen Medikamente und gleichzeitig das potenzielle Risiko, dass unerwünschte Medikamentennebenwirkungen und/oder Medikamenteninteraktionen zwischen mehreren gleichzeitig eingenommenen Medikationen auftreten. Gegenwärtig steht in der Behandlung der Demenz keine kurative Therapie zur Verfügung. Zur symptomatischen Behandlung der Demenz werden Antidementiva eingesetzt, die sich in die chemischen Untergruppen Cholinesterasehemmer (ChE-Hemmer) und den NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Rezeptor-Antagonisten Memantin unterteilen. Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten stellen ein nur wenig beachtetes Thema der Fachliteratur dar.

**Fragestellung/Ziel:** Welche Interaktionen (Wechselwirkungen) treten bei der gleichzeitigen Einnahme von Antidementiva und anderen Medikamenten bei Demenzerkrankten fortgeschrittenen Alters auf? Unterfragestellung: Wie viele Krankenhauseinweisungen bzw. Krankenhausaufenthalte lassen sich bei Demenzerkrankten fortgeschrittenen Alters aufgrund von Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten in Österreich feststellen?

**Methodik:** Die systematische Literatursuche erzielte 35 Suchergebnisse, wovon elf Suchergebnisse (neun Primärstudien, zwei systematische Übersichtsarbeiten) in die Beantwortung der Fragestellung einfließen, zwei Suchergebnisse werden zur Beantwortung der Subfragestellung herangezogen, und 22 Publikationen liegen als Hintergrundliteratur vor. Zusätzlich wurden 16 Artikel per Handsuche und sieben Artikel im Zuge des öffentlichen Stellungnahmeverfahrens ergänzt.

**Ergebnisse:** Da der Einsatz von qualitativ und quantitativ unzulässiger Pharmakotherapie ein häufiges Phänomen bei älteren Patientinnen und Patienten ist, ist das Potenzial für das Auftreten von Medikamenteninteraktionen hoch. Die Ergebnisse der in das QA eingeschlossenen Arbeiten beschreiben Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und den folgenden Substanzen: Induktoren/Inhibitoren des Cytochrom-P450-Systems, Medikamente mit atroper Wirkung, bradykardisierende Medikamente und Antiarrhythmika, Cholinergica und Anticholinergica, Anästhetika, Antikoagulantien, Antihistaminika sowie Arzneistoffe zur Vorbeugung und Behandlung von Pilzerkrankungen der Haut. Zur Beantwortung der Unterfragestellung liegen für Österreich keine aussagekräftigen und validen Daten vor. In Studien zur Multimorbidität wird angeführt, dass es bei älteren Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Multimorbidität vermehrt zu inadäquaten Medikamentenverschreibungen kommen kann, die mit einem erhöhten Risiko von Krankenhauseinweisungen einhergehen können. Im Jahr 2008 wurden laut der Diagnosen- und Leistungsdokumentation der österreichischen Krankenanstalten (DLD) 42.279 stationäre Aufenthalte in österreichischen Krankenanstalten aufgrund der Haupt- oder Nebendiagnose Demenz dokumentiert. Krankenhauseinweisungen bedingt durch Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten werden in der DLD nicht direkt dokumentiert.

**Diskussion:** Demenzerkrankungen werden zu einer immer größer werdenden Last für das Gesundheitswesen, zumal davon betroffene Patientinnen und Patienten einerseits an einer großen Anzahl an Begleiterkrankungen leiden und andererseits mit einer großen Anzahl unterschiedlicher Medikamentengruppen therapiert werden. Arzneimittelinteraktionen zwischen Antidementiva und anderen Substanzen mit klinischer Signifikanz sind bislang nur unzureichend untersucht und publiziert. Mangelnde Studienqualität und unterschiedliche Studiendesigns machen einen Vergleich von Studien verschiedener Autoren zu möglichen Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten schwierig. Zusätzlich werden häufig In-vitro-Untersuchungen bzw. lediglich Fallstudien beschrieben.

**Empfehlungen:** Wirksame Maßnahmen zur Verhinderung des Auftretens von Medikamenteninteraktionen sind die gewissenhafte Aufnahme der Kranken- und Medikamentenanamnese, das Geringhalten der Anzahl der verschriebenen Arzneimittel, die Stärkung der Rolle der Pharmazeuten in der pharmakotherapeutischen Behandlung, die Evaluierung der laufenden Medikation und ihres Nutzen-Risiko-Profiles, der Einsatz von elektronischen Entscheidungsunterstützungssystemen bei Arzneimittelverordnungen sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich, der kontinuierlichen Überwachung von Arzneimitteln im Zeitraum nach ihrer Zulassung (Pharmakovigilanz) sowie die Meldung von Medikamentennebenwirkungen und damit verbundenen Medikamenteninteraktionen an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen.

**Weiterer Forschungsbedarf:** Weiterer Forschungsbedarf ist unbedingt gegeben, da erst wenige Untersuchungen zu Arzneimittelinteraktionen durchgeführt wurden, die Folgen jedoch für Patientinnen und Patienten schwerwiegend sein können.

# Summary

**Background:** Prevalence of dementia is increasing with advanced age. For the year 2050 a dementia-prevalence of eight percent is predicted for the population, aged over 60 years. Due to the increasing risk of disease with advanced age, elderly people are often suffering from various illnesses. With rising disease risk the potential number of prescribed drug-therapies is growing. At the same time the risk for the occurrence of adverse side effects or of drug-interactions is increasing. For dementia, no curative therapy is available at present. For symptomatic treatment of dementia the two classes of drug-therapy, Cholinesterase inhibitors (ChE-inhibitors) and Memantin (NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-rezeptor-antagonisten) are used. Little attention is paid towards interactions of antidementive-drug-therapy in the medical literature.

**Research question:** Which types of interactions are occurring in patients of advanced age, suffering from dementia and treated with antidementive-drug-therapy and further drugs? Second research question: How large is the number of hospital admissions and hospital stays in Austria as a result of drug-interactions, related to antidementive-drug-therapy?

**Methodology:** The systematic literature search resulted in 35 publications. Eleven publications (nine primary studies, two systematic reviews) were used to answer the research question, two reviews were used to answer the second research question and 22 articles were available for background information. Additionally, 16 articles were searched by hand and 7 were included because of public comment.

**Results:** The risk for the occurrence of drug-interactions in patients of advanced age is high, as prescription of quantitatively and qualitatively improper pharmacotherapy is a common phenomenon in elderly patients. The results of the included studies describe drug-interactions between ChE-inhibitors and the following substances: inductors/inhibitors of cytochrome-p450-system, atropic drugs, drugs inducing bradycardia and antyarrythmics, drugs with anti/cholinergic potential, anaesthetics, anticoagulants, antihistaminic drugs, medications for prevention and therapy of dermal mycotic diseases. It was not able to retrieve meaningful and valid information for the Austrian health care system regarding the second research question. Older patients with polymorbidity can generally be susceptible to prescription of inappropriate drug-therapies and therefore can display an increased risk for hospital admissions. In 2008 42 279 stays in Austrian hospitals are documented because of the diagnosis dementia. Hospitalization because of drug-interactions between antidementive-drugs and further drugs is not directly documented.

**Discussion:** Dementia is going to become an increasing burden for the health care system, because on one hand patients with dementia are suffering from a large number of diseases and on the other hand this patient population is treated with a great variety of medical substances. To date, clinically significant interactions of medications with antidementive-drug-therapy are published insufficiently. Poor quality of studies and great diversity of study designs hamper the comparison of the different studies on potential interactions between antidementive-drug-therapy and further drugs.

**Recommendations and Implications:** Effective measures for the prevention of drug interactions are the thorough acquisition of medical history and history of drug-treatment, the reduction in number of prescribed drugs, the strengthening of the role of the pharmacist in pharmacological treatment, the continuous evaluation of the risk/benefit profile of the current drug-therapy of individual patients, the use of decision support systems during electronic prescription in the in- and outpatient setting, drug monitoring after authorization and report of adverse drug reactions and interactions to the Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen.

**Further Research:** Further research is urgently warranted, as literature on drug interactions is scarce although consequences for patients may be fatal.

# Inhaltsverzeichnis

Definition Quick Assessment.....	III
Kurzfassung.....	V
Summary .....	VII
Tabellenverzeichnis.....	XI
Abbildungsverzeichnis.....	XI
Abkürzungsverzeichnis.....	XII
Glossar .....	XIV
1 Hintergrund.....	1
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	1
1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund .....	3
1.2.1 Definition Demenz .....	3
1.2.2 Therapieoptionen.....	4
1.2.3 Medikamenteninteraktionen versus Nebenwirkungen.....	6
2 Forschungsfragen .....	8
3 Methodik.....	9
3.1 Suchstrategie und Datenquellen.....	9
3.2 Selektionskriterien.....	9
3.2.1 Erstselektion .....	9
3.2.2 Zweitselektion .....	11
3.3 Datenextraktion und Datensynthese.....	12
3.4 Bewertung der Studienqualität.....	12
3.5 Reviewprozess.....	13
4 Ergebnisse.....	14
4.1 Ergebnisse der Literatursuche .....	14
4.1.1 Erstselektion .....	14
4.1.2 Zweitselektion .....	14
4.1.3 Handsuche.....	15
4.1.4 Darstellung des Selektionsprozesses und resultierender Studienpool .....	15
4.2 Ergebnisse der medizinischen Studien.....	16
4.2.1 Ergebnisse der Studien für die Hauptfragestellung.....	17
4.2.2 Ergebnisse der Studien für die Unterfragestellung.....	25
4.3 Bewertung der Studienqualität.....	27

5	Diskussion .....	30
6	Empfehlungen .....	34
7	Literaturverzeichnis .....	36
8	Anhang .....	41
8.1	Suchstrategie .....	41
8.2	Tabellen zur medizinischen Bewertung .....	43
8.2.1	Primärstudien.....	43
8.2.2	Systematische Übersichtsarbeiten .....	54
8.3	Darlegung von Interessenkonflikten.....	56
8.4	Ausgeschlossene Literatur.....	56

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Einteilung der Antidementiva im Erstattungskodex (Stand: September 2009) .....	5
Tabelle 2.1:	PICO-Prinzip .....	8
Tabelle 3.1:	Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Abstracts .....	10
Tabelle 3.2:	Selektionskriterien für die medizinischen Volltexte.....	11
Tabelle 4.1:	Volltexte zur medizinischen Bewertung .....	14
Tabelle 4.2:	Anzahl an Arzneimittelinteraktionen zwischen genannten Arzneimitteln und Cholinesterasehemmern sowie Anzahl an entstehenden Nebenwirkungen aufgrund der Arzneimittelinteraktionen .....	23
Tabelle 4.3:	Übersichtstabelle zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien .....	28
Tabelle 4.4:	Übersichtstabelle zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten .....	29
Tabelle A 8.1:	Suchstrategie .....	41
Tabelle A 8.2:	Blass et al. (2008).....	43
Tabelle A 8.3:	Carnahan et al. (2004).....	44
Tabelle A 8.4:	Gill et al. (2005).....	45
Tabelle A 8.5:	Hosia-Randell et al. (2008).....	46
Tabelle A 8.6:	Kogut et al. (2004) .....	47
Tabelle A 8.7:	Okereke et al. (2004) .....	48
Tabelle A 8.8:	Schubert et al. (2006) .....	49
Tabelle A 8.9:	Stahl et al. (2003).....	50
Tabelle A 8.10:	Tavassoli et al. (2007) .....	52
Tabelle A 8.11:	Sultzer (2006) .....	54
Tabelle A 8.12:	Thompson et al. (2004).....	55
Tabelle A 8.13:	Darlegung von Interessenkonflikten .....	56
Tabelle A 8.14:	Ausgeschlossene Literatur .....	56

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1:	Darstellung des Selektionsprozesses.....	16
----------------	--	----

# Abkürzungsverzeichnis

A	Jahr(e)
ABC-Regel	A = Activities of daily living (Alltagsfertigkeiten), B = Behavior (das Verhalten der an Demenz erkrankten Person), C = Cognition (Kognition, Lernen und Gedächtnis der Patientin / des Patienten)
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscales / Psychologischer Test zur Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Alzheimer-Patientinnen und -Patienten.
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BIQG	Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen (ein Geschäftsbereich der Gesundheit Österreich GmbH)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMSK	Bundesministerium für Soziales und Konsumentenschutz
BNF	British National Formulary / britisches Arzneimittelverzeichnis
BPSD	Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia / Verhaltensauffälligkeiten und psychische Symptome bei Demenz
BSE	Bovine spongiforme Enzephalopathie / Rinderwahn
CDS	Chronic Disease Score / Instrumentarium zur Untersuchung bzw. Messung der Komorbidität
ChE	Cholinesterase
CI	Confidence Interval / Konfidenzintervall
F	Frauen
FDA	Food and Drug Agency / Arzneimittelzulassungsbehörde (USA)
DLD	Diagnosen- und Leistungsdokumentation der Krankenanstalten
GKK	Gebietskrankenkasse
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases / Internationale Klassifikation der Krankheiten
K. A.	Keine Angabe
M	Männer
Mind.	Mindestens

MMSE	Mini Mental State Examination / Mini Mental Status Test
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
ÖBIG	Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ein Geschäftsbereich der Gesundheit Österreich GmbH)
ÖGIS	Österreichisches Gesundheitsinformationssystem
OHIP	The Ontario Health Insurance Plan / Krankenversicherung in Ontario, Kanada
OR	Odds Ratio / Quotenverhältnis
PICO	P = Population/Zielgruppe/Problematik; I = Intervention; C = Control/Kontrollgruppe/Vergleichsintervention; O = Outcome/Zielgrößen
QA	Quick Assessment
RKI	Robert Koch Institut
SFINX	Swedish Finnish Interaction X-Referencing / Schwedisch-finnische Datenbank für Arzneimittelinteraktionen
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor / Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

# Glossar

Abstract	Zusammenfassung
ABC-Regel	Jene Bereiche, die von Demenzerkrankungen betroffen sein können, lassen sich durch die sogenannte ABC-Regel beschreiben. A steht für Activities of daily living (Alltagsfertigkeiten), B für Behavior (das Verhalten der an Demenz erkrankten Person) und C für Cognition (Kognition, Lernen und Gedächtnis der Patientin / des Patienten).
ADAS-cog	Ein psychologischer Test, der bei der Alzheimer-Erkrankung angewendet wird, um die kognitive Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten zu messen
AHRQ	US-Gesellschaft, die Informationen zu verschiedenen Gesundheitsthemen, Erkrankungen und präventiven Gesundheitsmaßnahmen anbietet
Alzheimer-Krankheit / Morbus Alzheimer / Demenz vom Alzheimer-Typ	Primäre degenerative Hirnerkrankung mit fortschreitender Demenz
Amantadin	Derivat des Adamantan, wird als Arzneimittel zur Behandlung des Parkinson-Syndroms eingesetzt
Amiodaron	Arzneimittel, das als sog. Antiarrhythmikum zur Behandlung von zahlreichen Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird
Amyloide	Fachbegriff in der Medizin, der bestimmte, abnorm veränderte Proteine bezeichnet
Analgetika	Schmerzmittel
Anamnese	Im Gespräch ermittelte Vorgeschichte eines Patienten in Bezug auf seine aktuelle Erkrankung
Anästhetika	Medikamente zur Erzeugung einer allgemeinen, regionalen oder lokalen Anästhesie
Antagonisten	Substanz, die eine andere Substanz in ihrer Wirkung hemmt, ohne selbst einen Effekt auszulösen
Antiarrhythmika	Medikamente zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
Anticholinerg	Auch parasympholytisch; Wirkung: pupillenerweiternd, beruhigend, bronchienerweiternd, verdauungshemmend, herzfrequenzsteigernd, gefäßerweiternd, speichelsekretionshemmend, krampflosend, schweißsekretionshemmend
Anticholinergika	Substanzen mit anticholinergischer Eigenschaft (siehe oben)

Antidementiva	Zentral wirksame Medikamente zum Erhalt bzw. zur Verbesserung kognitiver Fähigkeiten und Alltagskompetenzen, zur Verzögerung des Krankheitsverlaufs einer Demenz sowie zur Verringerung psychopathologischer Störungen
Antidepressiva	Antriebssteigernd und stimmungsaufhellend bzw. antriebsdämpfend wirkende Psychopharmaka, die in der Therapie von manisch-depressiven Episoden Anwendung finden
Antihistaminika	Wirkstoffe, die die Wirkung des körpereigenen Botenstoffs Histamin abschwächen oder aufheben, werden zur Behandlung von Allergien bzw. gegen Magenschleimhautentzündung eingesetzt
Antikörper	Körpereigene Abwehrstoffe
Antikoagulantien	Medikamente, die hemmend auf die Blutgerinnung einwirken (z. B. Warfarin)
Apathie	Tritt v. a. bei fortgeschrittener Demenz auf und bezeichnet Teilnahmslosigkeit, Leidenschaftslosigkeit, mangelnde Erregbarkeit und Unempfindlichkeit gegenüber äußeren Reizen
ATC-Klassifizierung	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation, wonach die Wirkstoffe entsprechend dem Organ bzw. Organsystem, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in unterschiedliche Gruppen eingeteilt sind. Der Aufbau des ATC-Codes erfolgt in fünf Ebenen: anatomische Hauptgruppe, therapeutische Untergruppe, pharmakologische Untergruppe, chemische Untergruppe, chemischer Wirkstoff.
Atrope Wirkung	Blockiert den Parasympathikus und hemmt die Wirkungen des Acetylcholins.
Atypische Antipsychotika	Atypische Antipsychotika unterscheiden sich von den typischen Neuroleptika im Allgemeinen dadurch, dass sie die „typischen“ Nebenwirkungen der zugehörigen Arzneistoffe signifikant seltener aufweisen.
Acetylcholin	Neurotransmitter, der die Erregungsübertragung zwischen Nerv und Muskel an der neuromuskulären Endplatte vermittelt. Viele kognitive Prozesse sind an Acetylcholin als Botenstoff gebunden. Bei der Alzheimer-Krankheit besteht durch Absterben von hauptsächlich Acetylcholin produzierenden Nervenzellen ein Mangel an Acetylcholin. Diesen Mangel versucht man medikamentös auszugleichen, indem man mit Acetylcholinesterasehemmern dieses Acetylcholin abbauende Enzym hemmt, um dadurch die Acetylcholin-Konzentration an den Synapsen zu erhöhen.

Bedarfsmedikation	Ein bestimmtes Medikament oder eine Behandlungsmaßnahme wird bei „Bedarf“ verabreicht oder vorgenommen, z. B. Schlafmittel.
Beer's List	Eine Auflistung verschiedener Medikamente, die bei älteren Patientinnen und Patienten vermieden werden sollten
Benzodiazepin	Angstlösend und sedierend wirkende Arzneistoffe
Beta-Amyloid-Plaques	Anhäufung amyloider Plaques (Ablagerungen) zwischen den Nervenzellen im Gehirn (eines der Hauptmerkmale der Alzheimer-Krankheit)
Betablocker	Medikamente, die eine Senkung von Pulsfrequenz und Blutdruck, außerdem eine geringere Schlagkraft und Erregbarkeit des Herzens bewirken.
Bias	In der Statistik bezeichnet Bias den systematischen Fehler im Gegensatz zum zufälligen Fehler.
Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)	Verhaltensauffälligkeiten und psychische Symptome bei Demenz. Darunter ist, unabhängig von der Krankheitsursache, eine heterogene Gruppe psychischer Reaktionen, Symptome und Verhaltensstörungen bei Demenzpatientinnen und -patienten zu verstehen.
Bradykardie / bradykardisierend	Als Bradykardie wird in der Medizin ein langsamer Herzschlag unter 50 Schlägen pro Minute bezeichnet; bradykardisierend bedeutet herzfrequenzmindernd.
CDS	Chronic Disease Score: Instrumentarium, das die Komorbidität untersucht bzw. misst.
Cholinesterasehemmer (ChE-Hemmer)	Medikamente, die den Abbau des Nervenbotenstoffs Acetylcholin behindern. Dadurch stehen im Gehirn größere Mengen des Botenstoffs zur Verfügung, um Informationen zu verarbeiten.
Cholinergika	Zählen zu den Parasympathikomimetika, d. h., sie verstärken die Wirkung des parasympathischen Nervensystems im Körper.
Cholinomimetisch	Gleichbedeutend mit cholinerg
Cimetidin	Antihistaminikum, zur Verringerung der Magensaftproduktion und zur Prophylaxe von allergischen Reaktionen
Compliance	Therapietreue, d. h., der Patient zeigt seine Bereitschaft, bei diagnostischen u. therapeutischen Maßnahmen mitzuwirken (z. B. Zuverlässigkeit bei der Einnahme des Medikaments).
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	Eine seltene Erkrankung des zentralen Nervensystems, wobei das Gehirngewebe von Prionen (virusähnlichen Proteinen) befallen und zerstört wird. Die Krankheit schreitet rasch voran,

	führt zu fortschreitender Demenz mit hoher Pflegebedürftigkeit und endet immer tödlich. Der Ausbruch der Erkrankung kann sporadisch, durch familiäre Vererbung, durch verunreinigte medizinische Geräte oder Medikamente während medizinischer Eingriffe oder Behandlungen sowie durch durch BSE-verseuchte Nahrung (Rinderwahnsinn) erfolgen.
Cytochrom P450-System	Die Hauptaufgabe dieser Enzyme ist der oxidative Abbau zahlreicher körpereigener und körperfremder Substanzen
Degeneration/Degenerativ	Die Degeneration wird als Oberbegriff für formale, strukturelle und funktionelle Abweichungen von der (in diesem Fall medizinischen) Norm verstanden.
Delirium	Eine akute, schwere, prinzipiell reversible, organisch bedingte Bewusstseinsstörung, mit gleichzeitiger Störung der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, der Kognition, des Gedächtnisses, der Psychomotorik und der Emotionalität
Demenz	Ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, wie z. B. Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen
Diagnosen- und Leistungsdokumentation der Krankenanstalten (DLD)	Eine spezifische Dokumentation der österreichischen Krankenanstalten, welche die stationäre Morbidität in Österreich abbildet
Digoxin	Digoxin ist ein Antiarrhythmikum, ein Medikament zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
Diuretikum	Medikamente, die zur Ausschwemmung von Wasser aus dem menschlichen oder tierischen Körper eingesetzt werden
Donepezil	Reversibler ChE-Hemmer zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Die Langzeitanwendung bei leichter und mittelschwerer Demenz verzögert den Verlust kognitiver Funktionen.
Doppelt-blind	In einer doppelt-blinden Studie erfahren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Untersucherinnen und Untersucher nicht, welche Patientin bzw. welcher Patient das Prüfpräparat oder die Kontrolltherapie erhält.
Epilepsie	Ein Krankheitsbild, das Fallsucht oder auch Krampfleiden genannt wird und mindestens einen spontan auftretenden Krampfanfall bezeichnet, der nicht durch eine vorausgehende erkennbare Ursache hervorgerufen wurde.

Erhaltungsdosis	Um eine therapeutische Konzentration eines Medikamentes aufrechtzuerhalten, muss in regelmäßigen errechneten Abständen eine Erhaltungsdosis appliziert werden.
Externe Validität	Generalisierbarkeit bzw. Übertragbarkeit der Studienresultate in die Praxis
Extrapyramidale Nebenwirkungen	Bewegungsstörungen, die bei der Einnahme von manchen Antipsychotika auftreten können, da bestimmte Rezeptoren im Gehirn blockiert werden. Die Nebenwirkungen äußern sich in Sitzunruhe, Fehlbewegungen wie ruckartiges Herausstrecken der Zunge oder unwillkürliches Schneiden von Grimassen. Betroffen können sowohl die Feinmotorik als auch die groben Bewegungsabläufe sein.
Galantamin	ChE-Hemmer zur Verbesserung kognitiver Funktionen bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit.
Gastrointestinal	Den Magen-Darm-Trakt betreffend
Halbwertszeit	Bezeichnet in der Medizin jene Zeitspanne, während der sich eine exponentiell mit der Zeit abnehmender Medikamentenkonzentration im Blut halbiert hat
Haloperidol	Konventionelles Neuroleptikum
Hydrolyse	Chemisch betrachtet ist die Hydrolyse die Spaltung einer chemischen Verbindung unter Anlagerung eines Wassermoleküls.
Hydroxyzin	Antihistaminikum zur Behandlung von Unruhe, Schlafstörungen sowie Juckreiz als Symptom verschiedener Hauterkrankungen
Iatrogene Ursachen	Krankheitsbilder (z. B. unerwünschte Nebenwirkungen, i. w. S. die Heilung), die durch ärztliche Maßnahmen verursacht wurden.
ICD-Klassifikation	Die internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme stellt ein weltweit anerkanntes Diagnoseklassifikationssystem der Medizin dar. Herausgeber der ICD ist die Weltgesundheitsorganisation; die derzeit gültige Ausgabe ist die ICD-10.
Induktoren	Als Induktor wird in der Medizin ein Signalstoff bezeichnet, der durch komplizierte Prozesse die Aktivierung von Genen bewirkt.
Inhibitoren	Als Inhibitor wird in der Medizin ein Signalstoff bezeichnet, der eine genetische Reaktion verhindert, hemmt oder verzögert.

In-vitro-Studien	In-vitro-Studien (lateinisch: im Glas) werden im Reagenzglas durchgeführt und haben den Nachteil, dass durch ihre kontrollierbaren Bedingungen oft nicht direkt auf tatsächliche Wirkungen außerhalb des Labors geschlossen werden kann.
Inzidenz	Neuerkrankungsrate einer bestimmten Krankheit innerhalb einer Bevölkerungsgruppe während eines bestimmten Zeitrahmens
Isoenzym	Enzyme mit gleicher Funktion aber unterschiedlicher Eiweißstruktur und Herkunft.
Karbamazepin	Arzneimittel, das zur Therapie von Epilepsie eingesetzt wird
Kardiovaskulär	Das Herz und das Gefäßsystem betreffend
Kausaltherapie	Eine medizinische Therapie, die versucht, die Ursachen einer Erkrankung zu beseitigen
Ketokonazol	Ein Arzneimittel, das zur Vorbeugung und Behandlung von Pilzkrankheiten der Haut verwendet wird
Klasse-D–Medikationsinteraktion	Medikamenteninteraktionen, die unter Kombinationstherapien auftreten, die a priori nicht in dieser Form verschrieben hätten werden sollen
Kodein	Arzneistoff mit einer schmerzstillenden Wirkung
Kognitiv	Der Begriff stammt aus der Psychologie und bezeichnet Funktionen des Menschen, die mit Wahrnehmung, Lernen, Erinnern und Denken in Zusammenhang stehen.
Kohortenstudie	In Kohortenstudien wird die Studienpopulation über einen gewissen Zeitraum beobachtet, wobei vordefinierte Endpunkte erfasst werden und deren Häufigkeit zwischen den Studienteilnehmern mit Risikofaktoren und jenen ohne Risikofaktoren verglichen wird. Kohortenstudie können prospektiv oder retrospektiv sein.
Kombinationstherapie	Behandlung einer Erkrankung mit zwei oder mehreren Arzneistoffen (im Gegensatz zur Monotherapie, bei der nur ein Arzneistoff eingesetzt wird)
Komorbidity	Ein zusätzlich zu einer Grunderkrankung vorliegendes, diagnostisch abgrenzbares Krankheits- oder Störungsbild, welches nicht zwingend ursächlich mit der Grunderkrankung zusammenhängen muss
Kortikale Funktionen	Funktionen, für deren Steuerung die Großhirnrinde verantwortlich ist
Kurative Therapie	Therapie, deren Ziel die Heilung des Patienten ist
Levodopa/Carbidopa	Arzneistoffe, die zur Behandlung der Parkinson-Krankheit verabreicht werden

Longitudinale Kohortenstudie	Eine beobachtende Studie, d. h., die Untersucher greifen selbst nicht in das Geschehen ein. Die Kohorte wird in exponierte und nicht exponierte Teilnehmer eingeteilt und über eine definierte Zeitdauer beobachtet. Die Gruppen werden nach der zu untersuchenden Exposition miteinander verglichen.
Medicaid	Krankenversicherungssystem in den USA, das die Bundesstaaten organisieren und Bundesstaat und Bundesregierung paritätisch finanzieren.
Medikamenteninteraktion (Wechselwirkung)	Bezeichnet die gegenseitige Beeinflussung zweier Medikamente, wobei diese ihre Wirkungen oder Nebenwirkungen wechselseitig verstärken, aber auch abschwächen können
Melperone	Konventionelles Neuroleptikum
Memantin	Memantin ist ein NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Antagonist, der schädliche Auswirkungen des Moleküls Glutamat im Gehirn blockiert. Anwendung findet bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Erkrankung.
Metaanalyse	Wie bei der systematischen Übersichtsarbeit werden alle relevanten Originalarbeiten gesucht, darüber hinaus werden die Ergebnisse der Einzelstudien mit statistischen Methoden zusammengefasst.
Metabolisierung/ Metabolisierungsrate	Bezeichnung für die Aufnahme, den Transport und die chemische Umwandlung von Stoffen in einem Organismus sowie die Abgabe von Stoffwechselendprodukten an die Umgebung.
MMSE	Mini Mental State Examination; ein Test, 1975 als ein für den klinischen Alltag geeignetes Screening-Verfahren zur Feststellung kognitiver Defizite entwickelt; das meistverwendete Instrument bei Diagnose und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Demenzerkrankung
Morbus Parkinson	Eine langsam fortschreitende, degenerative Erkrankung des Gehirns, wobei bestimmte Nervenzellen kontinuierlich absterben. Dadurch wird der Botenstoff Dopamin nicht mehr in ausreichender Menge produziert. Betroffene Personen leiden beispielsweise unter eingeschränkter Mimik, Zittern der Arme und Beine, Verlangsamung der Bewegung sowie in weiterer Folge unter der Entwicklung von Parkinson-Demenz.
Multimorbidität	Das gleichzeitige Auftreten verschiedener Erkrankungen
Multimedikation	Gleichzeitige Anwendung von über fünf bis neun verschiedenen Arzneimitteln
Multiple Sklerose	Chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems mit unbekannter Ursache. Der Krankheitsverlauf unterscheidet sich je nach Patientin bzw. Patient und kann nicht

	vorhergesagt werden. Üblicherweise verläuft die Erkrankung schubweise, wobei es abwechselnd zu Verschlechterungen bestehender Symptome und Auftreten von neuen Krankheits-symptomen kommen kann, die sich danach wieder ganz oder teilweise zurückbilden.
Myoklonie	Rasche, unwillkürliche Muskelzuckungen, die häufig als Begleitsymptom bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen vorkommen
Neuroleptika	Auch „Nervendämpfungsmittel“; Medikamente, die zur Behandlung von Psychosen eingesetzt werden
Neurotransmitter	Biochemische Stoffe, die die Information von einer Nervenzelle zur anderen weitergeben
Nitrofurantoin	Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Harnwegsinfektionen
Olanzapine	Arzneimittel (Neuroleptikum; siehe oben) zur Behandlung schizophrener Psychosen
Östrogene	Oberbegriff für weibliche Geschlechtshormone
Over-the-counter drug	Bezeichnung für Arzneimittel, die nicht verschreibungspflichtig sind (Selbstmedikation). Sie sind auch im Einzelhandel außerhalb von Apotheken frei verkäuflich.
OVID	Eine Literaturplattform von Wolters Kluwer, um auf elektronische Literatur-Datenbanken, Register und Zeitschriften zugreifen zu können.
Palliativ	Die Beschwerden lindernd, aber nicht die Ursache bekämpfend
Parasympathikomimetika	Stoffe, die die Wirkung des parasympathischen Nervensystems im Körper verstärken bzw. eine ähnliche Wirkung wie der Parasympathikus (Teil des unwillkürlichen Nervensystems, das für unbewusste Vorgänge im Körper verantwortlich ist) im Körper hervorrufen
Pharmakokinetik	Die Lehre über die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt, wie Aufnahme, Verteilung im Körper, biochemischer Um- und Abbau (Metabolisierung) und Ausscheidung (Exkretion)
Pharmakodynamik	Die Lehre über die Wirkung von Arzneistoffen im Organismus, die u. a. Wechselwirkungen zwischen einzelnen Arzneistoffen beschreibt
Pharmakovigilanz	Überwachung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten angewendet werden, im Zeitraum nach ihrer Zulassung

Placebo	Wirkstofffreies Leer- bzw. Scheinmedikament, das äußerlich nicht vom Original unterscheidbar ist
Psychoanaleptika	Substanzen mit anregender Wirkung auf den Organismus
Psychose	Schwere psychische Störung, die mit einem zeitweiligen weitgehenden Verlust des Realitätsbezugs einhergeht
Psychotrop	Die Psyche des Menschen beeinflussend (auch psychoaktiv genannt). Jede von außen zugeführte Substanz, die Veränderungen der Psyche und des Bewusstseins eines Menschen zur Folge hat, wird als psychoaktiv bezeichnet.
Progredient	Fortschreitend; in Bezug auf eine Erkrankung bezeichnet der Begriff einen zunehmend schweren Verlauf.
Prospektiv	Vorausschauend
Querschnittstudie	Messungen an verschiedenen Elementen zum gleichen Zeitpunkt (Momentaufnahme)
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Die Patientinnen und Patienten (mit einem bestimmten Krankheitsbild) werden unter Verwendung eines Zufallsmechanismus in zwei Gruppen geteilt, von denen eine die Therapie bekommt, die andere nicht.
Retrospektiv	Rückschauend
Rezeptor	Ein Protein, das entweder auf der Oberfläche oder innerhalb einer Zelle lokalisiert ist und spezifisch ein bestimmtes, von außen kommendes Molekül bindet und dadurch eine spezielle Antwort auslöst
Risperidone	Arzneistoff aus der Gruppe der Neuroleptika, primär zur Behandlung der Schizophrenie
Rivastigmin	ChE-Hemmer zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom
Sensitivität	Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen mit der fraglichen Erkrankung vollständig herauszufiltern; ist definiert als das Verhältnis der Personen mit positivem Testergebnis zu den tatsächlich Kranken
SFINX	Schwedisch-finnische Datenbank zur Erfassung von Arzneimittelinteraktionen
Spezifität	Fähigkeit eines diagnostischen Tests, ausschließlich Personen mit fraglichen Erkrankungen zu erfassen; definiert als Verhältnis der Personen mit negativem Testergebnis zu den tatsächlich Gesunden

SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) sind Antidepressiva, die am Serotonin-Transporter ihre Wirkung entfalten und dabei die Serotonin-Konzentration in der Gewebeflüssigkeit des Gehirns erhöhen.
Statine	Cholesterinsenkende Präparate
Synkope	Plötzlicher Bewusstseinsverlust
Tacrin	Reversibler ChE-Hemmer zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit
Theophyllin	Bronchienerweiterndes Arzneimittel
Therapeutische Bandbreite	Bezeichnet das Verhältnis der therapeutischen Dosis eines Medikaments zu seiner schädlichen Dosis. Je geringer die therapeutische Breite eines Medikaments ist, umso gefährlicher ist es.
Urogenitale Nebenwirkungen	Nebenwirkungen, die die Harn- und/oder Geschlechtsorgane betreffen
Warfarin	Medikament, das hemmend auf die Blutgerinnung einwirkt (Antikoagulantien)
Zerebral	Zum Gehirn gehörend



# 1 Hintergrund

Die Gesundheit Österreich GmbH / Geschäftsbereich BIQG (GÖG/BIQG) erstellte im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ein Quick Assessment (QA) zum Thema „Auf tretende Interaktionen bei der gleichzeitigen Einnahme von Antidementiva und anderen Medikamenten bei Demenzerkrankten fortgeschrittenen Alters“.

Auch in anderen Arbeitsbereichen und Abteilungen der Gesundheit Österreich GmbH wird bzw. wurden zur Thematik der Demenz Arbeiten verfasst. Diese umfassen beispielsweise die Entwicklung einer Bundesqualitätsleitlinie zur integrierten Versorgung von Demenzerkrankten in Österreich (Fertigstellung Dezember 2010) oder das Demenzhandbuch – Betreuungsangebote für demenziell erkrankte Menschen (2008). Weitere Informationen sind der Website der Gesundheit Österreich GmbH ([www.goeg.at](http://www.goeg.at)) zu entnehmen.

## 1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Demenz ist keine einheitliche Erkrankung, vielmehr umfasst dieser Begriff eine Vielzahl geistiger Degenerationserscheinungen. Die Betroffenen leiden unter einer Verschlechterung der Gedächtnisleistungen, des Denkvermögens, der Sprache und des praktischen Geschicks, jedoch tritt keine Trübung des Bewusstseins auf.<sup>53</sup>

Im vom Bundesministerium für Soziales und Konsumentenschutz (BMSK) bzw. GÖG/ÖBIG erstellten Demenzhandbuch (2008)<sup>11</sup> schätzen Expertinnen und Experten, dass in Österreich derzeit rund 100.000 Personen an Demenz leiden. Statistiken zur Krankheitshäufigkeit zeigen, dass demenzielle Erkrankungen mit zunehmendem Alter stark ansteigen und dass vor allem ältere Menschen (ab 65 Jahren) von Demenz betroffen sind. Alter ist der bedeutendste Risikofaktor für eine Demenzerkrankung<sup>11</sup>.

Hinsichtlich der Erkrankungsrate in Österreich ist ein steiler Anstieg der Demenzprävalenz zwischen dem 65. und neunzigsten Lebensjahr zu beobachten, wobei sich diese im Hinblick auf das Patientenalter ungefähr im Fünfjahresabstand verdoppelt<sup>11</sup>. Im Jahr 2000 lag die Zahl der Demenzerkrankten, bezogen auf die über sechzigjährige Bevölkerung Österreichs, bei 90.500, wobei 23.600 Neuerkrankungen verzeichnet wurden. Für das Jahr 2050 werden laut Demenzhandbuch des BMSK/ÖBIG (2008)<sup>11</sup> 233.800 Demenzfälle vorhergesagt; dies würde rund acht Prozent der über sechzigjährigen Bevölkerung entsprechen<sup>11, 53</sup>. Veröffentlichte Hochrechnungen im ersten Österreichischen Demenzbericht (2009)<sup>53</sup>, herausgegeben von der WGKK, prognostizieren anhand aktueller Bevölkerungszahlen für das Jahr 2050 sogar zwischen 270.000 und 290.000 Erkrankte. Während im Jahr 1951 120 Erwerbsfähigen ein Dementer gegenüberstand, sank im Jahr 2002 die Zahl der Erwerbsfähigen gegenüber einem Dementen auf sechzig Personen. Für das Jahr 2050 wird vorhergesagt, dass nur noch 15 Erwerbsfähige einem Dementen gegenüberstehen<sup>15, 53</sup>. Auf internationaler Ebene wird berichtet, dass bei mehr als zwei Dritteln aller Demenzerkrankungen Frauen betroffen sind. Geschlechterspezifische Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungsrate sind einerseits auf ein höheres Erkrankungsrisiko sowie auf eine höhere Lebenserwartung bei Frauen

zurückzuführen<sup>7</sup>. Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung bei Versicherten der Wiener GKK von 2004 bis 2007 wird deutlich, dass mehr als doppelt so viele Frauen wie Männer von Demenzerkrankungen betroffen sind. Im Jahr 2007 waren von insgesamt 6.846 Demenzerkrankten, die bei der WGKK versichert sind, 4.792 Frauen und 1.935 Männer an Demenz erkrankt<sup>52</sup>.

Die Kosten für die Versorgung Demenzerkrankter in Österreich können aufgrund der geringen Verfügbarkeit an Daten nur geschätzt werden. So wird beispielsweise die jährliche Kostenbelastung auf etwa 1,1 Milliarden Euro geschätzt, wobei rund drei Viertel für nichtmedizinische Kosten und ca. ein Viertel für medizinische Kosten anfallen<sup>11, 53</sup>. Andere Schätzungen gehen für Österreich von einer Gesamtkostenbelastung zwischen 1,7 Milliarden Euro und 4,6 Milliarden Euro aus<sup>53</sup>.

Zur medikamentösen Behandlung von Demenzerkrankungen werden sogenannte Antidementiva eingesetzt. Im Jahr 2007 wurden laut Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger rund 1,5 Mio. Antidementiva verordnet; insgesamt verursachten Antidementiva ca. 41,3 Mio. Euro Kosten für den Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Vergleicht man vorangegangene Jahre mit den Daten aus 2007, wird ein kontinuierlicher Anstieg der Verordnungen und Kosten von Antidementiva deutlich<sup>27-29, 31</sup>.

Ältere Menschen sind oftmals von Multimorbidität betroffen, da mit fortgeschrittenem Alter das Erkrankungsrisiko steigt. Zu den typischen Krankheiten des höheren Lebensalters zählen neben Demenzerkrankungen auch kardiovaskuläre Erkrankungen, wie z. B. Diabetes und arterieller Bluthochdruck<sup>51</sup>. Mit zunehmender Multimorbidität erhöht sich die Zahl der potenziell verschriebenen Medikamente und gleichzeitig das Risiko, dass unerwünschte Medikamentennebenwirkungen und/oder Medikamenteninteraktionen (Wechselwirkungen) aufgrund von Multimedikation auftreten<sup>16</sup>. Multimedikation ist nicht allein eine Folge von Multimorbidität, sondern auch eine Konsequenz der verbesserten und leichter verfügbaren Pharmakotherapie für die Patientinnen und Patienten. Die pharmazeutische Industrie bringt ständig neue Medikamente hervor, zusätzlich schreiben die Therapierichtlinien bezüglich chronischer Erkrankungen mehr und mehr die Verwendung von Kombinationspräparaten vor<sup>51</sup>.

Spitalsentlassungsdaten aus Österreich zeigen, dass die Zahl der stationären Betreuungen aufgrund der Haupt- oder Nebendiagnose Demenz gestiegen ist<sup>53</sup>. Aud & Rantz<sup>3</sup> schlussfolgern in einer deskriptiven Studie mit 65-jährigen und älteren Personen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Einweisung in eine Pflegeeinrichtung höher ist, wenn eine Diagnose der Demenz oder der Depression vorliegt.

## 1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 1.2.1 Definition Demenz

Die Demenz wird definiert als „ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen“<sup>11</sup>. Der Oberbegriff Demenz bezeichnet eine Reihe von Krankheitsbildern mit verschiedenen Ursachen und unterschiedlichem Verlauf, wie z. B. Alzheimer-Erkrankung, Morbus-Parkinson-Erkrankung, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, Epilepsie, multiple Sklerose, Gefäßerkrankungen des Gehirns und Gehirntumore<sup>19</sup>. Die häufigste und bekannteste Form der demenziellen Erkrankung bildet die Alzheimer-Demenz<sup>11</sup>.

Jene Bereiche, die von Demenzerkrankungen betroffen sein können, lassen sich durch die sogenannte ABC-Regel beschreiben. A steht für Activities of daily living (Alltagsfertigkeiten), B für Behavior (das Verhalten der an Demenz erkrankten Person) und C für Cognition (Kognition, Lernen und Gedächtnis der Patientin / des Patienten). Störungen der Alltagsfertigkeiten (A) zeigen sich beispielsweise durch Schwierigkeiten im Umgang mit Geld, beim Einkaufen, Kochen, im Haushalt, beim Lesen und Schreiben sowie beim Anziehen, durch Verlegen von Gegenständen, Verirren bis hin zum Verlust der Alltagskompetenz, in Kontinenzproblemen sowie Nichtbewältigung von einfachsten Alltagsfähigkeiten (Nahrungsaufnahme, Körperpflege). Störungen des Verhaltens (B) drücken sich in Form von Depressionen, Isolierung, Reizbarkeit, Apathie, Schlaflosigkeit, Wahnvorstellungen sowie verbaler und körperlicher Unruhe aus. Störungen der Kognition (C) äußern sich durch Einschränkungen der Lernfähigkeit, Wortfindungsstörungen, verminderter Problemlösungskompetenz, Einschränkung des Urteilsvermögens und/oder des Rechnens, Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, Sprach- und Orientierungsstörungen, Einschränkung des räumlichen Vorstellungsvermögens, Aufmerksamkeitsstörungen sowie Störungen bei der Ausführung von willkürlichen, zielgerichteten und geordneten Bewegungen (Apraxie). Der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung wird an Hand der 70-Punkte-ADAS-cog-Skala (cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale) oder der MMSE-Skala (Mini Mental Status Examination) beurteilt, die klinische Werkzeuge zur Beurteilung der Gedächtnisleistung darstellen<sup>21</sup>.

Verhaltensauffälligkeiten sowie psychopathologische Symptome bei Demenz werden unter dem Begriff BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia) zusammengefasst. Darunter ist, unabhängig von der Krankheitsursache, eine heterogene Gruppe psychischer Reaktionen, Symptome und Verhaltensstörungen bei Demenzpatientinnen und -patienten zu verstehen. Die Behandlung von BPSD bei Demenzpatientinnen und -patienten ist von großer Relevanz, da im Laufe der Demenzerkrankung jede Patientin / jeder Patient an BPSD leiden wird.

Der vorliegende Bericht über Interaktionen von Antidementiva bezieht sich überwiegend auf Arbeiten, die an Patientinnen und Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ durchgeführt worden sind. Die **Alzheimer-Erkrankung** ist die klinisch und epidemiologisch häufigste Form

der Demenz und zählt zu den primär degenerativen (fortschreitenden) Demenzerkrankungen. Charakteristisch für die Alzheimer-Erkrankung ist ein primär über Jahrzehnte schleichender und nahezu unmerklicher Krankheitsbeginn mit in weiterer Folge progredienter Verschlechterung der kognitiven und funktionellen Fähigkeiten (Alltagsfertigkeiten)<sup>11, 53</sup>.

Der Verlauf der Alzheimer-Demenz unterteilt sich in eine leichte, mittelschwere und schwere Form der Erkrankung. Bei einem MMSE-Ergebnis von rund 26 bis 20 spricht man von einer leichten Form der Alzheimer-Demenz, bei einem Wert von rund 19 bis 11 von einer mittelschweren und ab einem MMSE-Ergebnis von 10 von einer schweren Form der Alzheimer-Demenz. Im Allgemeinen versterben Patienten mit Alzheimer-Demenz nicht unmittelbar an dieser Erkrankung, jedoch verläuft sie progressiv und führt aufgrund der Begleiterkrankungen letztlich zum Tod<sup>53</sup>.

Die genauen **Ursachen** für die Entstehung einer Demenz konnten noch nicht eindeutig geklärt werden. Doch man weiß inzwischen, dass sich im Laufe der Krankheit immer mehr der bereits 1906 von Alois Alzheimer beschriebenen Eiweiß-Spaltprodukte (Amyloide) in jenen Gehirnregionen ablagern, die für Lernen, Gedächtnis, Verhalten und emotionale Reaktionen verantwortlich sind<sup>4</sup>. Sie behindern die Reizübertragung zwischen den Nervenzellen, die für Lernprozesse, Orientierung und Gedächtnisleistungen unerlässlich sind. Ein wesentlicher Pathomechanismus für die Entwicklung einer Demenzerkrankung ist ein zerebraler Mangel des Neurotransmitters Acetylcholin, wobei jedoch auch andere Prozesse, wie Veränderungen weiterer Neurotransmittersysteme, oxidativer Stress und eine verlangsamte zerebrale Metabolisierungsrate, eine Rolle zu spielen scheinen<sup>54</sup>. Vermutet wird, dass erbliche Faktoren und negative Umwelteinflüsse erheblich zum Entstehen einer demenziellen Erkrankung beitragen können<sup>11</sup>.

## 1.2.2 Therapieoptionen

Gegenwärtig stehen in der Behandlung der Demenz nur eine präventive und eine symptomatische, aber keine kurative Therapie zur Verfügung, wobei die Forschung an einer geeigneten Kausaltherapie arbeitet<sup>16, 42</sup>. Die Primär- und Sekundärprävention der Demenz besteht in strikter (und gegebenenfalls medikamentöser) Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, erhöhte Blutfette u. a., da diese mit einer erhöhten Inzidenz von Demenzerkrankungen verbunden sind. Die derzeit zur Verfügung stehende symptomatische Therapie dient hauptsächlich der Stabilisierung und Verlaufsverzögerung der Erkrankung<sup>42</sup>. Neben der medikamentösen Behandlung der Alzheimer-Demenz setzen die Forscher auch große Hoffnung in die Entwicklung einer Impfung gegen Alzheimer. So werden zurzeit international Impfstoffe getestet, die gegen die schädlichen Beta-Amyloid-Plaques (Eiweißablagerungen) im Gehirn von Alzheimer-Patienten gerichtet sind, in der Hoffnung, Antikörper gegen das Beta-Amyloid-Eiweiß entwickeln zu können<sup>18</sup>.

Die zur symptomatischen Behandlung der Demenz eingesetzten Medikamente werden als Antidementiva bezeichnet. Auf Basis des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC-Code) der Weltgesundheitsorganisation gehören Antidementiva (pharmakologische Untergruppe, Ebene 3) den Psychoanaleptika (therapeutische Untergruppe,

Ebene 2) an, die der anatomischen Hauptgruppe des Nervensystems untergeordnet sind (vgl. Tabelle 1.1). Die Antidementiva lassen sich in die chemischen Untergruppen Cholinesterasehemmer (ChE-Hemmer: Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) und den NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Rezeptor-Antagonisten Memantin (Derivat des Amantadin) unterteilen<sup>30</sup>. Der ChE-Hemmer Tacrin wird von Fachleuten heute für obsolet gehalten, da besser verträgliche Medikationen zur Verfügung stehen<sup>2</sup>.

Tabelle 1.1: Einteilung der Antidementiva im Erstattungskodex (Stand: September 2009)

Ebene	ATC-Code	Anzahl	Bezeichnung	Dosis
<b>Anatomische Hauptgruppe</b>	N	1.115	Nervensystem	
<b>Ebene 2 Therapeutische Untergruppe</b>	N06	272	Psychoanaleptika	
<b>Ebene 3 Pharmakologische Untergruppe</b>	N06D	27	Antidementiva	
<b>Ebene 4 Chemische Untergruppe</b>	N06DA	18	Cholinesterasehemmer	
<b>Ebene 5 Chemische Wirkstoffe</b>	N06DA02	4	Donepezil	5 mg <sup>*∇</sup> , 10 mg <sup>*∇</sup>
<b>Ebene 5 Chemische Wirkstoffe</b>	N06DA03	7	Rivastigmin	1,5 mg <sup>≈</sup> , 3 mg <sup>≈</sup> , 4,5 mg <sup>≈</sup> , 6 mg <sup>≈</sup> , 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h <sup>•</sup>
<b>Ebene 5 Chemische Wirkstoffe</b>	N06DA04	7	Galantamin	4 mg <sup>»</sup> , 8 mg <sup>⇒</sup> , 16 mg <sup>⇒</sup> , 24 mg <sup>⇒</sup>
<b>Ebene 4 Chemische Untergruppe</b>	N06DX	9	Andere Antidementiva	
<b>Ebene 5 Chemische Wirkstoffe</b>	N06DX01	8	Memantin	5 mg <sup>*</sup> , 10 mg <sup>*+</sup> , 15mg <sup>*</sup> , 20 mg <sup>*</sup>

ATC-Code = Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem; mg = Milligramm

≈ Hartkapsel

⇒ Kapsel

» Lösung

• Transdermales Pflaster

\* Filmtablette

+ Tropf zum Einnehmen

∇ Schmelztablette

Quelle: Erstattungskodex, GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Mehrere Fachgesellschaften, darunter auch die Österreichische Alzheimergesellschaft, haben in Konsensuspapieren Therapieempfehlungen oben genannter Substanzen zur Behandlung kognitiver und funktioneller Defizite ausgesprochen<sup>42</sup>. ChE-Hemmer (Donepezil, Rivastigmine und Galantamine) werden zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz angewandt<sup>42, 47</sup>, wobei Donepezil weltweit am häufigsten verschrieben wird<sup>6</sup>. Prinzipiell beruht die Wirkung der ChE-Hemmer auf einer Hemmung des Abbaus von Acetylcholin und daraus folgender Verbesserung der neuronalen Übertragung<sup>21</sup>. Memantin wird als Zweitwahl zur Behandlung der mittelschweren und als erste Wahl zur Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz eingesetzt. Neueste Untersuchungen zeigen auch Therapieeffekte des ChE-Hemmers Donepezil bei fortgeschrittenen und schweren Erkrankungsstadien<sup>42</sup>.

Das Fehlen von eindeutigen laborchemischen Markern zur Beurteilung des Schweregrades und Verlaufs der Erkrankung lassen nur eine klinische Einschätzung für die Beurteilung der Effektivität der Pharmakotherapie zu. Das Hinauszögern des Verlustes von funktionellen Fähigkeiten und damit verbundener Selbstständigkeit stellt einen rationalen Endpunkt in der Beurteilung des therapeutischen Erfolges dar<sup>21</sup>.

### 1.2.3 Medikamenteninteraktionen versus Nebenwirkungen

Höheres Alter ist mit der physiologischen Veränderung einer Vielzahl an Körperfunktionen verbunden, die eine Anpassung der Anzahl und Dosis von Arzneimitteln erfordern. Im Detail wird die Pharmakokinetik der Medikamente im Hinblick auf Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination altersbedingt verändert. Beispielsweise kann eine reduzierte Nierenfunktion das Ausscheiden einer Vielzahl von Medikamenten beeinträchtigen. Die Reduktion des Wasseranteils des menschlichen Organismus resultiert in einer relativen Zunahme des Anteils des Körperfettes, wodurch der Metabolismus von wasser- und fettlöslichen Medikamenten beeinflusst werden kann. Letztlich können altersbedingte Veränderungen des zentralen Nervensystems (wie z. B. die herabgesetzte Funktion von Neurotransmittern) die Sensitivität gegenüber gewissen medikamentösen Substanzen, wie z. B. solchen mit anticholinergen Eigenschaften, steigern und damit das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen<sup>16</sup>.

**Medikamenteninteraktionen** verstärken oder beeinträchtigen den gewünschten therapeutischen Effekt oder aber auch einen unerwünschten Nebeneffekt einer oder mehrerer gleichzeitig eingenommener Medikationen, wobei die klinische Konsequenz dieser Interaktion sehr variabel sein kann.<sup>37</sup> Prinzipiell wird zwischen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Medikamenteninteraktionen unterschieden. Pharmakodynamische Interaktionen können unter Kombinationstherapie von jenen Substanzen auftreten, die dieselbe therapeutische Wirkung auf den Körper haben, während pharmakokinetische Interaktionen nicht arzneistoffspezifisch sind, sondern von vielen anderen Faktoren, wie z. B. Alter, Geschlecht, Nahrungsaufnahme und Organfunktion, abhängen<sup>42</sup>. Der Wissensstand um Medikamenteninteraktionen resultiert zumeist aus In-vitro-Studien<sup>37</sup>.

Als **Nebenwirkung** oder auch Nebeneffekt (engl.: side effect) eines Medikamentes bezeichnet man in der Regel unerwünschte Wirkungen, die zusätzlich zur gewünschten Hauptwirkung auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen der ChE-Hemmer sind gastrointestinaler Natur wie Übelkeit, Durchfall und Erbrechen<sup>20, 47</sup>. Wenn auch diese zumeist von kurzer Dauer sind, können sie doch zu einer Senkung der Patientencompliance bzgl. regelmäßiger Einnahme der Pharmakotherapie führen. Weiters berichten Patientinnen und Patienten über das Auftreten von Muskelkrämpfen bzw. -schmerzen, von Nebenwirkungen, die das zentrale Nervensystem betreffen (Schwindel, Kopfschmerzen, Angstzustände, Depressionen, Apathie, Halluzinationen, Ruhelosigkeit), von extrapyramidalen und urogenitalen Nebenwirkungen (Inkontinenz) sowie über Schlaflosigkeit<sup>20, 44, 47</sup>. Bei der Einnahme von Medikamenten können Nebenwirkungen aufgrund unterschiedlicher Ursachen auftreten, auch unabhängig von der eingenommenen Dosis. Im Rahmen von Dosisveränderungen treten Nebenwirkungen jedoch häufiger auf als unter stabiler Erhaltungsdosis. Die Einnahme der ChE-Hemmer unmittelbar nach der Mahlzeit scheint das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen zu reduzieren<sup>8</sup>. Nebenwirkungen können sich auch aufgrund von auftretenden Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und anderen Medikamenten zeigen bzw. können diese bestehende Nebenwirkungen verstärken<sup>46</sup>. Meldepflichtige Personen haben schwerwiegende Nebenwirkungen, häufig beobachteten unsachgemäßen Gebrauch, schwerwiegenden Missbrauch oder Qualitätsmängel, die im Inland aufgetreten sind, an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) zu melden. Zu den meldepflichtigen Personen nach § 6 Pharmakovigilanz-Verordnung<sup>10</sup> bzw. nach den §§ 75a und 75b Arzneimittelgesetz<sup>9</sup> zählen Ärztinnen/Ärzte, Zahnärztinnen/Zahnärzte, Tierärztinnen/Tierärzte, Hebammen, Apothekerinnen/Apotheker, Gewerbetreibende, die zur Herstellung von Arzneimitteln oder zum Großhandel mit Arzneimitteln berechtigt sind, Drogistinnen/Drogisten, Zulassungsinhaber, Inhaber einer Registrierung als apothekeneigene oder traditionelle pflanzliche Arzneispezialität sowie Inhaber einer Genehmigung für den Vertrieb im Parallelimport<sup>9, 10</sup>. Ob es sich bei gemeldeten schwerwiegenden Nebenwirkungen um Arzneimittelinteraktionen handelt, lässt sich nur feststellen, wenn eine Arzneimittelinteraktion bereits eindeutig als solche identifiziert an das BASG gemeldet wurde. Da schwerwiegende Nebenwirkungen nicht unbedingt ursächlich mit Arzneimittelinteraktionen verbunden sind und nicht immer gewährleistet ist, dass diese als solche identifiziert und/oder dokumentiert werden, können Arzneimittelinteraktionen derzeit nur äußerst schwierig im Pharmakovigilanz-System des BASG festgestellt werden (mündliche Auskunft BASG).

Zur Prävention von unerwünschten Medikamentennebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen wurden explizite Kriterien und Werkzeuge entwickelt, die die Angemessenheit einer Pharmakotherapie bei älteren Patientinnen und Patienten prüfen. Nach den Kriterien von Beers et al. wird ein Medikament dann als ungeeignet eingestuft, wenn dessen Effektivität als ungenügend beurteilt wird, die potenziellen unerwünschten Nebenwirkungen bzw. Interaktionen den potenziellen Nutzen überwiegen oder wenn ein alternatives Präparat mit höherem Sicherheitsgrad zur Verfügung stünde. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in Europa bislang keine vergleichbaren, auf Experten-Konsens basierenden Kriterien publiziert wurden<sup>32</sup>.

Interaktionen von Antidementiva und anderen Medikamenten stellen bislang ein nur wenig beachtetes Thema der Fachliteratur dar<sup>42</sup>.

## 2 Forschungsfragen

Dieses Quick Assessment behandelt folgende Fragestellung:

- Welche Interaktionen (Wechselwirkungen) treten bei der gleichzeitigen Einnahme von Antidementiva und anderen Medikamenten bei Demenzerkrankten fortgeschrittenen Alters (ab 65 Jahre) auf?

Weiters wird folgende Unterfragestellung im Quick Assessment behandelt:

- Wie viele Krankenhauseinweisungen bzw. Krankenhausaufenthalte lassen sich bei Demenzerkrankten fortgeschrittenen Alters aufgrund von Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten in Österreich feststellen?

Die Fragestellung wurde mit Hilfe des PICO-Prinzips untergliedert (Definition von Population/Zielgruppe/Problematik, Intervention, Control/Kontrollgruppe/Vergleichsintervention und Outcome/Zielgrößen):

Tabelle 2.1: PICO-Prinzip

<b>P – Population, Zielgruppe, Problemdefinition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menschen, die an einer Demenzerkrankung leiden</li> <li>• Fortgeschrittenes Alter &gt; 65 Jahre</li> <li>• Einnahme mehrerer Medikamente</li> <li>• Multimorbides Krankheitsbild</li> </ul>
<b>I – Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung der Demenzerkrankten mit Antidementiva</li> <li>• Aufgrund der Multimorbidität der Demenzerkrankten ist auch eine Behandlung mit anderen Medikamenten notwendig</li> </ul>
<b>C – Control/Kontrollgruppe/ Vergleichsintervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demenzerkrankte, die nicht mit anderen Medikamenten behandelt werden</li> </ul>
<b>O – Outcome/Zielgrößen:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Interaktionen, die bei der gleichzeitigen Einnahme von Antidementiva und anderen Medikamenten bei Demenzerkrankten fortgeschrittenen Alters auftreten.</li> <li>• Anzahl der Krankenhausaufenthalte bzw. Krankenhauseinweisungen aufgrund von Interaktionen, die bei der gleichzeitigen Einnahme von Antidementiva und anderen Medikamenten bei Demenzerkrankten fortgeschrittenen Alters auftreten.</li> </ul>

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Vorliegendes Quick Assessment beschäftigt sich ausschließlich mit oben genannter Fragestellung bzgl. Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten. Mögliche Interaktionen zwischen Antidementiva und Nahrungs- und Genussmitteln werden im vorliegenden QA nicht untersucht.

## **3 Methodik**

Vorliegendes Quick Assessment wird unter Heranziehung des Prozesshandbuchs des BIQG (Version 1.2009) erstellt.

### **3.1 Suchstrategie und Datenquellen**

Die systematische Literatursuche wird von einem Informationsexperten unter Verwendung der im Anhang in Tabelle A 8.1 angeführten Suchstrategie am 23. bzw. 24. Juni 2009 durchgeführt. Die Literaturdatenbanken Medline, Embase und Cochrane werden über die Literaturplattform OVID durchsucht. Dabei werden vier Schlagwortgruppen gebildet. Diese enthalten Begriffe inklusive relevanter Synonyme zu

1. Demenz,
2. Antidementiva,
3. Interaktionen,
4. Krankenhausaufenthalte bzw. -einweisungen.

Für die Suche nach medizinischen Texten werden die Gruppen Demenz und Antidementiva mit ODER verknüpft, anschließend mit der Gruppe der Interaktionen mit UND. Für die Suche nach relevanten Texten zur Subfragestellung werden die Ergebnisse der ersten Suche mit der Gruppe Krankenhausaufenthalte bzw. -einweisungen mit UND verknüpft. Duplikate werden ausgeschlossen.

Der Suchzeitraum wird bei der systematischen Literaturrecherche nicht eingeschränkt, da die Evidenzlage zur Thematik zu diesem Zeitpunkt unsicher erscheint. Publikationen, die nicht deutsch- oder englischsprachig sind, werden ausgeschlossen.

Ergänzend wird eine Handsuche durchgeführt, um relevante Informationen in Bezug auf den österreichischen Kontext identifizieren zu können.

### **3.2 Selektionskriterien**

#### **3.2.1 Erstselektion**

Für die Auswahl der Abstracts zur Bestellung der Volltexte werden folgende in Tabelle 3.1 dargestellte Selektionskriterien verwendet. Publikationen, die vor dem 1. 1. 2003 veröffentlicht wurden, werden ausgeschlossen, da sich die medikamentöse Behandlung der Demenzerkrankung in den letzten Jahren weiterentwickelt hat bzw. um die Aktualität der Publikationen zu gewährleisten.

Tabelle 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Abstracts

<p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p><b>Formale Ausschlusskriterien</b></p> <p>A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind</p> <p>A2 Duplikate</p> <p>A3 Publikationsdatum vor dem Jahr 2003</p> <p>A4 Studien ohne Bezug auf Österreich oder ein vergleichbares Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland; USA, Australien)</p> <p><b>Thematische Ausschlusskriterien</b></p> <p>A5 Andere Erkrankung als Schwerpunkt</p> <p>A6 Andere Interventionsform (z. B. nicht-medikamentöse Behandlung)</p> <p>A7 Andere Zielgruppe (z. B. junge Leute)</p> <p>A8 Andere Fragestellung</p> <p>A9 Relevante medizinische Studien mit Fallzahl &lt;= 30 Personen</p> <p><b>Studiendesign</b></p> <p>A10 Kongresspräsentationen, Poster, „Comments“, „Letters“ etc (d. h. „Abstracts“, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben)</p> <p>A11 Fallstudien</p> <p>A12 Nicht passendes Studiendesign, z. B. nicht systematischer „Review“</p> <p>A13 Studien mit nicht humanmedizinischem Themenschwerpunkt (tierexperimentelle Studien) bzw. In-vitro-Studien</p>
<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p><b>Medizinische Einschlusskriterien</b></p> <p>E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort)</p> <p>E2 Randomisierte und/oder kontrollierte Studien</p> <p>E3 HTA / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen</p> <p>E4 Wissenschaftlicher Hintergrund</p> <p><b>Weitere Einschlusskriterien</b></p> <p>E5 Behandlung der Subfragestellung</p>

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung 2009

### 3.2.2 Zweitselektion

Die vorliegenden Volltexte werden anhand der in Tabelle 3.2 angeführten Selektionskriterien geprüft. Das Selektionskriterium E2 Randomisierte und/oder kontrollierte Studien wird aufgrund mangelnder Verfügbarkeit relevanter Publikationen zu Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten ausgeweitet, Kohortenstudien werden eingeschlossen.

Alle Studien, die eines der Ausschlusskriterien erfüllen, werden ausgeschlossen. Alle Studien, die die medizinischen Einschlusskriterien erfüllen und eines der bei den Einschlusskriterien genannten Studiendesigns aufweisen, werden in die zu bewertende Literatur eingeschlossen. Alle übrigen Texte dienen potenziell als Hintergrundliteratur.

Tabelle 3.2: Selektionskriterien für die medizinischen Volltexte

<b>Ausschlusskriterien</b>
<b>Formale Ausschlusskriterien</b>
A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
A2 Duplikate
A3 Publikationsdatum vor dem Jahr 2003
A4 Studien ohne Bezug auf Österreich oder ein vergleichbares Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland; USA, Australien)
<b>Thematische Ausschlusskriterien</b>
A5 Andere Erkrankung als Schwerpunkt
A6 Andere Interventionsform (z. B. nicht-medikamentöse Behandlung)
A7 Andere Zielgruppe (z. B. junge Leute)
A8 Andere Fragestellung
A9 Relevante medizinische Studien mit Fallzahl $\leq$ 30 Personen
<b>Studiendesign</b>
A10 Kongresspräsentationen, Poster, „Comments“, „Letters“ etc. (d. h. „Abstracts“, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben)
A11 Fallstudien
A12 Nicht passendes Studiendesign, z. B. nicht systematischer „Review“
A13 Studien mit nicht humanmedizinischem Themenschwerpunkt (tierexperimentelle Studien) bzw. In-vitro-Studien

<b>Einschlusskriterien</b>
<b><i>Medizinische Einschlusskriterien</i></b>
E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort)
E2 Randomisierte und/oder kontrollierte Studien und/oder Kohortenstudien
E3 HTA / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen
E4 Hintergrund
<b><i>Weitere Einschlusskriterien</i></b>
E5 Behandlung der Subfragestellung

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung 2009

### 3.3 Datenextraktion und Datensynthese

Für relevante eingeschlossene Studien wird eine Datenextraktion nach vorher festgelegten Kriterien durchgeführt. Die Art der extrahierten Daten kann dem Anhang (vgl. 8.2.1 und 8.2.2) entnommen werden. Weiters werden die wesentlichen Parameter der Methodik und Ergebnisse der ausgewählten Literatur textlich beschrieben.

### 3.4 Bewertung der Studienqualität

Zur Bewertung der Studienqualität der medizinischen Volltexte werden folgende Kriterien<sup>36</sup> herangezogen:

- Studiendesign/Protokoll (z. B. Setting, Untersuchungsabfolge, Ein- und Ausschlusskriterien; Bewertung bzw. Definition von Endpunkten)
- Beschreibung der Therapieverfahren
- Patientenselektion (z. B. Beschreibung der Studienpopulation, Methode der Rekrutierung der Patientinnen und Patienten und eventueller Kontrollen, Definition der Kohorte bei retrospektiven Studien)
- Auswertung/Interpretation der Daten (z. B. blinde versus offene Auswertung, Definition/Klassifikation der Therapieergebnisse)
- Datenanalyse und statistische Auswertung (z. B. Datenaufbereitung, Beschreibung und Begründung von Klassenbildung, Angabe von abgeleiteten Effektschätzern wie z. B. Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte sowie Konfidenzintervalle)
- Charakteristika von Index- und Kontrollpatienten/Patientenfluss (z. B. Anzahl der untersuchten Patientinnen und Patienten, Beschreibung der Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien)

- Diskussion designtypischer Biasformen
- Generalisierbarkeit (externe Validität) (z. B. Reproduzierbarkeit der Therapieergebnissen in anderen Settings bzw. Abhängigkeit von der Interpretation, Abhängigkeit bzw. Änderung der Richtung der Ergebnisse von Krankheitsstadium, Komorbidität, Alter, Geschlecht etc.)

Zwecks besserer Übersicht werden für die medizinischen Volltexte im Kapitel 4.3 Tabellen zur Qualitätsbewertung erstellt.

## 3.5 Reviewprozess

Dieses Quick Assessment wird lektoriert und sowohl einem internen als auch einem externen Reviewprozess unterzogen. Bei der internen Begutachtung wird das fertiggestellte Quick Assessment an eine/n nicht im Projektteam befindliche/n HTA-erfahrene/n Mitarbeiterin/Mitarbeiter übermittelt und mit Hilfe einer Checkliste auf Schlüssigkeit, Nachvollziehbarkeit und Verständlichkeit der Berichtsdarstellung überprüft. Des Weiteren wird das fertiggestellte Quick Assessment an einen qualifizierten externen Fachexperten (Prim. Dr. Georg Psota) zur Begutachtung übermittelt. Mit Hilfe einer Checkliste wird die inhaltliche Darstellung und Korrektheit des Berichts aus fachlicher Sicht überprüft.

Die schriftlichen Gutachten bilden die Grundlage für die Überarbeitung des QA.

Das Quick Assessment wird auf der Website der Gesundheit Österreich GmbH publiziert, wobei innerhalb einer vierwöchigen Frist Stellungnahmen abgegeben werden können. Alle den formalen und inhaltlichen Vorgaben entsprechenden Stellungnahmen werden gleichzeitig mit dem überarbeiteten QA-Endbericht im Dokument „Dokumentation und Kommentierung der eingelangten Stellungnahmen zum vorläufigen Endbericht“ veröffentlicht.

Die inhaltliche Letztverantwortung für den Bericht liegt bei den Autorinnen/Autoren.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Literatursuche

#### 4.1.1 Erstselektion

Anhand der systematischen Literatursuche werden 593 Abstracts identifiziert. Nach einer Selektion der Abstracts anhand oben genannter Selektionskriterien verbleiben 55 Abstracts, die als Volltext bestellt werden, wovon elf dem Bereich der medizinischen Bewertung zugeordnet werden. Die Volltexte werden über Subito, Dokumentlieferdienst wissenschaftlicher Bibliotheken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, bestellt.

#### 4.1.2 Zweitselektion

Zum Zeitpunkt der Berichterstellung liegen 49 der bestellten Volltexte vor. Insgesamt sechs Volltexte konnten durch den Dokumentlieferdienst Subito nicht zugestellt werden, da die Artikel nicht im Bestand der Bibliotheken verfügbar waren. Nach der Selektion anhand der im Kapitel 3.2.2 genannten Kriterien werden 14 Texte ausgeschlossen. Eine Tabelle der ausgeschlossenen Literatur mit dem jeweiligen Ausschlussgrund finden sich im Anhang (vgl. 8.4). Von den eingeschlossenen 35 Volltexten aus der systematischen Literaturrecherche werden elf Volltexte (neun Primärstudien<sup>5, 13, 23, 32, 35, 40, 43, 44, 46</sup>, zwei systematische Übersichtsarbeiten<sup>45, 47</sup>) für die medizinische Bewertung herangezogen, zwei Volltexte für die Subfragestellung<sup>34, 41</sup> und 22 Artikel sind als Hintergrundliteratur verfügbar.

Folgende elf Volltexte werden zur medizinischen Bewertung herangezogen:

*Tabelle 4.1: Volltexte zur medizinischen Bewertung*

Autor	Studiendesign
Blass et al. (2008) <sup>5</sup>	Prospektive Kohortenstudie
Carnahan et al. (2004) <sup>13</sup>	Querschnitts-Kohortenstudie
Gill et al. (2005) <sup>23</sup>	Retrospektive Kohortenstudie
Hosia-Randell et al. (2008) <sup>32</sup>	Querschnittsstudie
Kogut et al. (2004) <sup>35</sup>	Retrospektive Kohortenstudie
Okereke et al. (2004) <sup>40</sup>	Randomisierte, doppelt-blinde Cross-Over-Studie
Schubert et al. (2006) <sup>43</sup>	Querschnittstudie
Stahl et al. (2003) <sup>44</sup>	Querschnittstudie
Sultzer (2006) <sup>45</sup>	Systematische Übersichtsarbeit
Tavassoli et al. (2007) <sup>46</sup>	Querschnittstudie
Thompson et al. (2004) <sup>47</sup>	Systematische Übersichtsarbeit

et al. (Latein) = und andere

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

### **4.1.3 Handsuche**

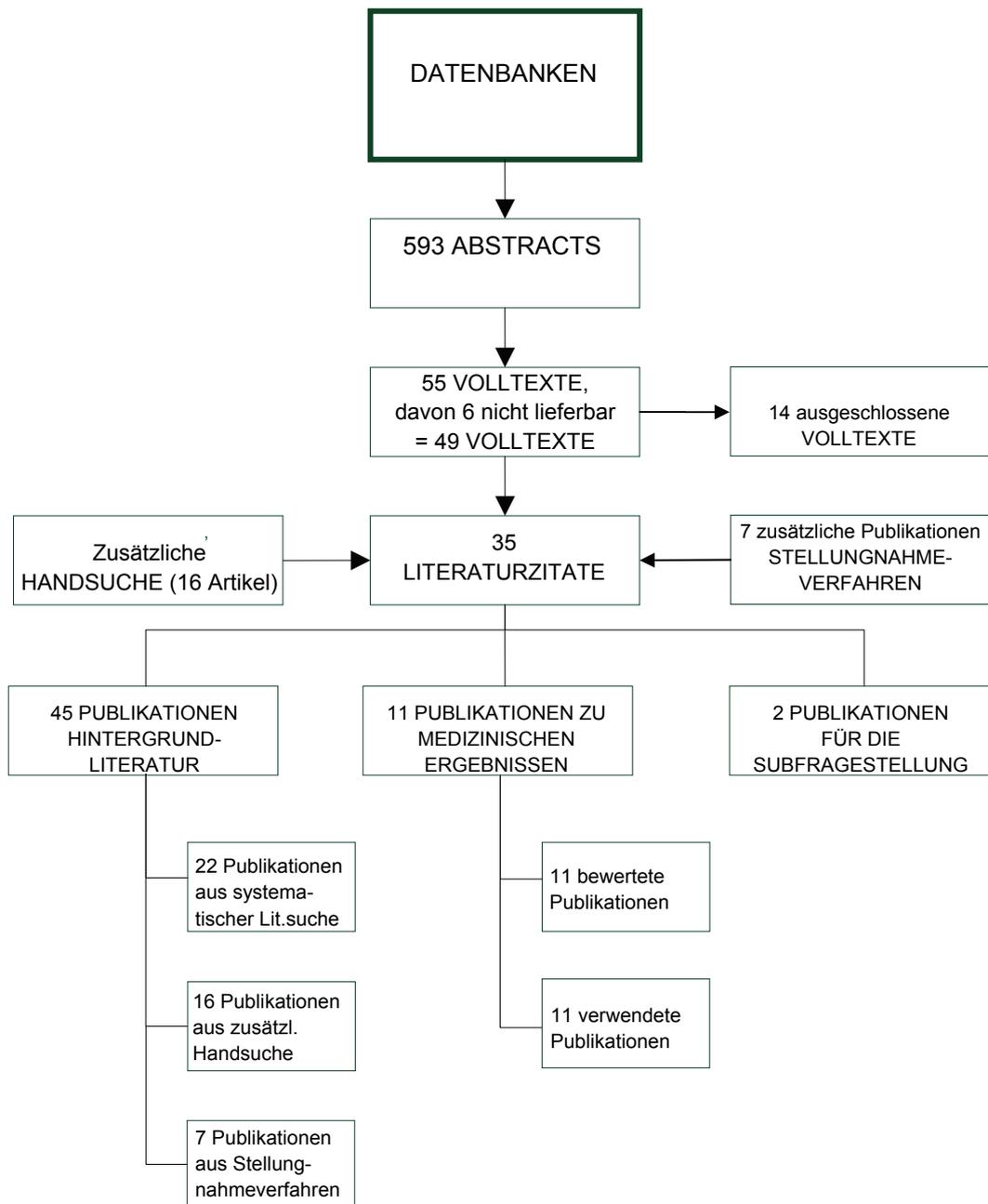
Im Zuge der Internetrecherche werden 16 Publikationen<sup>2, 7, 9-11, 15, 18, 27-31, 36, 39, 52, 53</sup> per Handsuche ergänzt, die im Hintergrund bzw. zur Beantwortung der Unterfragestellung sowie in der Diskussion Anwendung finden.

Im Zuge des öffentlichen Stellungnahmeverfahrens wurden sieben weitere Artikel bzw. Studien<sup>6, 22, 24, 25, 33, 48, 49</sup> genannt, die in das überarbeitete Quick Assessment integriert wurden.

### **4.1.4 Darstellung des Selektionsprozesses und resultierender Studienpool**

In folgender grafischer Darstellung wird der Selektionsprozess veranschaulicht:

Abbildung 4.1: Darstellung des Selektionsprozesses



Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

## 4.2 Ergebnisse der medizinischen Studien

Insgesamt werden, resultierend aus der systematischen Literatursuche, elf Volltexte, die für die Themenstellung von inhaltlicher Relevanz sind, zur Bewertung der Hauptfragestellung herangezogen. Hierbei handelt es sich um zwei systematische Übersichtsarbeiten<sup>45, 47</sup> und

um neun Primärstudien<sup>5, 13, 23, 32, 35, 40, 43, 44, 46</sup>. Für die Beantwortung der Unterfragestellung liegen zusätzlich zwei Studien<sup>34, 41</sup> vor.

Zu Beginn werden die Ergebnisse der Hauptfragestellung aufgezeigt, wobei auf die Problematik allgemeiner Arzneimittelinteraktionen, auf die Interaktionen von ChE-Hemmern mit unterschiedlichen Substanzgruppen, auf die Problematik des Auftretens von Nebenwirkungen aufgrund von Interaktionen sowie auf das Problem der Multimorbidität bei Demenzerkrankten eingegangen wird. Anschließend werden die Ergebnisse der Unterfragestellung beschrieben.

In den elf vorliegenden, medizinisch bewerteten Studien finden sich keine Angaben zu Interaktionen zwischen Memantinen und anderen Arzneimitteln. Zu diesem Gesichtspunkt werden in diversen Artikeln, die bei der systematischen Literaturselektion beispielsweise aufgrund nicht passender Studiendesigns als Hintergrundliteratur eingestuft wurden, Angaben gemacht. Auf diese Informationen wird in der Diskussion näher eingegangen. Weiters finden sich in der Hintergrundliteratur auch Angaben zu Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten, diese Informationen werden ebenfalls in der Diskussion betrachtet.

## **4.2.1 Ergebnisse der Studien für die Hauptfragestellung**

### **4.2.1.1 Allgemeine Arzneimittelinteraktionen**

Hosia-Randell et al.<sup>32</sup> zeigen an Hand einer Querschnittstudie (Datenerhebung Februar 2003, 1.987 Pflegeheim-Patientinnen und -Patienten, 80,7 % Frauen, 69,5 % mit Demenz, Alter:  $83,7a \pm 7,7$ ), dass bei finnischen Pflegeheim-Patientinnen und -Patienten die Verwendung von unzulässiger Pharmakotherapie häufig zu finden ist und dadurch das Potenzial für das Auftreten von klinisch signifikanten Klasse-D-Medikamenteninteraktionen steigt. Nach den Kriterien von Beers et al. wird ein Medikament dann als ungeeignet eingestuft, wenn dessen Effektivität als ungenügend beurteilt wird, die potenziellen unerwünschten Nebenwirkungen bzw. Interaktionen den potenziellen Nutzen überwiegen oder wenn ein alternatives Präparat mit höherem Sicherheitsgrad zur Verfügung stünde. Klasse-D-Medikamenteninteraktionen treten unter Arzneimittelkombinationen auf, die a priori nicht in dieser Form verschrieben hätten werden sollen. Die mittlere Anzahl der regelmäßig verschriebenen Medikamente pro Patient und Tag liegt bei 7,9 ( $\pm 3,6$ ). 34,9 Prozent der Studienpopulation verwenden mindestens ein auf regulärer Basis verschriebenes, jedoch in Kombination mit anderen Medikamenten unzulässiges Präparat. Patientinnen und Patienten mit unzulässiger Therapie stehen eher unter psychotroper Medikation als Patientinnen und Patienten mit zulässiger Therapie und nehmen mindestens neun Medikamente pro Tag ein. Allerdings leiden Patientinnen und Patienten mit unzulässiger Therapie weniger oft an einer Demenzerkrankung als jene mit zulässiger Therapie. Die drei am häufigsten verschriebenen unzulässigen Pharmakotherapien sind kurz-wirksame Benzodiazepine in höherer Dosierung als empfohlen (bei 13,9 % aller untersuchten Patientinnen und Patienten), Hydroxyzin (bei 7,1 % aller Patientinnen und Patienten) und Nitrofurantoin (bei 6,3 % aller Patientinnen und Patienten). Diese drei Substanzklassen machen 76,9 Prozent aller unzulässigen Pharma-

kotherapien aus. 4,8 Prozent der Studienpopulation sind gefährdet für das Auftreten einer klinisch signifikanten Klasse-D-Medikamenteninteraktion, wobei die meisten dieser Interaktionen in Zusammenhang mit der Verwendung eines kaliumsparenden Diuretikums, von Karbamazepin oder Kodein stehen. Patientinnen und Patienten mit Medikation mit potenzieller klinisch signifikanter Klasse-D-Medikamenteninteraktion sind jünger, haben häufiger eine Schlaganfallanamnese, stehen häufiger unter Psychotropika-Therapie und unter täglicher Therapie mit mindestens neun Substanzen als jene ohne Medikation mit potenzieller klinisch signifikanter Klasse-D-Medikamenteninteraktion. Ein gezieltes Überprüfen dieser Patientinnen und Patienten würde die Qualität der Verschreibung verbessern. Eine Limitation der Studie ist, dass Bedarfsmedikation von der Analyse ausgespart ist und somit potenzielle Interaktionen von Antidementiva mit z. B. Schmerzmitteln oder Schlafmitteln, die nicht auf regelmäßiger Basis verschrieben werden, fälschlich anderen Substanzen zugeordnet werden könnten und somit zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse führen könnten.

#### **4.2.1.2 ChE-Hemmer und Induktoren/Inhibitoren des Cytochrom-P450-Systems**

Da die ChE-Hemmer Donepezil und Galantamin in der Leber durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und 2D6 metabolisiert werden, ist ein Interaktionspotenzial mit all jenen Substanzen, die als Induktoren oder Inhibitoren an diesem Cytochromsystem fungieren, gegeben<sup>38</sup>.

Tavassoli et al.<sup>46</sup> untersuchen in ihrer Querschnittstudie 1.058 Berichte bezüglich Arzneimittelinteraktionen bei Donepezil, Galantamin und Rivastigmin aus der französischen Pharmakovigilanzdatenbank (Zeitraum 1997 bis 2006). In 127 von 1.058 Fällen werden Interaktionen aufgrund von Cytochrom-P450-abhängigen Metabolisierungsprozessen und infolge der Einnahme von ChE-Hemmern in der Therapie der Alzheimer-Erkrankung beschrieben. Dabei treten 107 Interaktionen zwischen Donepezil und Induktoren/Inhibitoren des Cytochrom-P450-Systems und 20 Interaktionen zwischen Galantamin und Induktoren/Inhibitoren des Cytochrom-P450-Systems auf (vgl. Tabelle A 8.10).

#### **4.2.1.3 ChE-Hemmer und Medikamente mit atroper Wirkung**

Zu den Medikamenten mit atroper Wirkung zählen jene, die bei stressinduzierter Harninkontinenz zum Einsatz kommen, bestimmte Antiparkinsonmittel, bestimmte in der Schmerzstillung verwendete krampflösende Mittel, bronchienerweiternde Mittel, Hustenmittel und gewisse Augentropfen.<sup>38</sup>

Thompson et al.<sup>47</sup> beschreiben in einer systematischen Übersichtsarbeit (Einschluss von Studien aus der Datenbank Medline, im Zeitraum von Jänner 1980 bis Februar 2004), dass erst einige wenige klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und anderen Medikamenten in Studien festgestellt werden konnten, unter anderem Donepezil mit dem bronchienerweiternden Arzneimittel Theophyllin.

Weiters schlussfolgern Okereke et al.<sup>40</sup> in einer pharmakokinetischen, doppelt-blinden randomisierten Studie aus den USA (Interventionsgruppe: 25 Personen, an Parkinson erkrankt, Behandlung mit Levodopa/Carbidopa und Donepezil oder Placebo; Kontrollgruppe: 26 gesunde Personen, Behandlung mit Donepezil), dass es keine klinisch signifikanten

Arzneimittelinteraktionen zwischen Donepezil und Levodopa/Carbidopa gibt. Übelkeit, die bei einer gleichzeitigen Einnahme von Donepezil und Levodopa/Carbidopa hervorgerufen wird, ist cholinomimetischen Nebenwirkungen von Donepezil zuzuschreiben und nicht einer Interaktion zwischen den eingenommenen Medikationen. Eine gleichzeitige Verschreibung von Donepezil und Levodopa/Carbidopa kann laut dieser Studie bei an Parkinson erkrankten Personen verordnet werden.

#### **4.2.1.4 ChE-Hemmer und Medikamente bei kardiovaskulären Erkrankungen (Betablocker und Antiarrhythmika)**

Bradykardisierende Arzneimittel, wie z. B. Betablocker, wirken herzfrequenzreduzierend. Antiarrhythmika sind Medikamente, die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden<sup>38</sup>.

Tavassoli et al.<sup>46</sup> bestätigen, dass unter den am häufigsten dokumentierten Interaktionen mit ChE-Hemmern aus der französischen Pharmakovigilanzdatenbank (Zeitraum 1997 bis 2006) unter anderem bradykardisierende Arzneimittel involviert sind (205 Fälle von insgesamt 1.058 Fällen, davon entfallen 122 Fälle auf den ChE-Hemmer Donepezil, 50 Fälle auf Rivastigmin und 33 Fälle auf Galantamin. Aufgeteilt nach den einzelnen bradykardisierenden Arzneimitteln zeigen sich u. a. 83 Fälle durch Betablocker, wovon 55 Fälle auf Donepezil, 9 Fälle auf Rivastigmin und 19 Fälle auf Galantamin entfallen. Weitere 49 Fälle betreffen das Antiarrhythmikum Digoxin (32 Fälle Donepezil, 12 Fälle Rivastigmin, 5 Fälle Galantamin) und 45 Fälle das Antiarrhythmikum Amiodaron (25 Fälle Donepezil, 14 Fälle Rivastigmin, 6 Fälle Galantamine).

Bezüglich der detaillierten Symptome der Interaktionen der einzelnen Substanzklassen wird auf die Tabelle A 8.10 von Tavassoli et al.<sup>46</sup> verwiesen.

Auch Thompson et al.<sup>47</sup> beschreiben in einer systematischen Übersichtsarbeit Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und dem Antiarrhythmikum Digoxin, schlüsseln jedoch die einzelnen ChE-Hemmer nicht auf. Weiters raten sie zu einem vorsichtigen Umgang bei der gleichzeitigen Anwendung von ChE-Hemmern und Betablockern oder Antiarrhythmika.

#### **4.2.1.5 ChE-Hemmer und Cholinergika**

Cholinergika, zu denen auch die ChE-Hemmer zählen, sind Parasympathikomimetika, d. h., sie verstärken die Wirkung des parasympathischen Nervensystems im Körper. Am Herzen können sie zu einer Frequenzsenkung führen, an den Augen zu einer Engstellung der Pupille, an den Bronchien zu einer Verengung und am Darm zu einer Anregung der Peristaltik.<sup>17</sup>

In der Studie von Tavassoli et al.<sup>46</sup> zeigen sich bei insgesamt 1.058 Fällen elf Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und Cholinergika (neun Interaktionen zwischen Donepezil und Cholinergika, jeweils eine Interaktion bei Rivastigmin bzw. Galantamin und Cholinergika) (vgl. Tabelle A 8.10).

#### 4.2.1.6 ChE-Hemmer und Anticholinergika

Anticholinergika sind Substanzen, die die Acetylcholin-Wirkung hemmen und daher u. a. pupillenerweiternd, beruhigend, bronchienerweiternd, verdauungshemmend, herzfrequenzsteigernd, gefäßerweiternd, speichelsekretionshemmend, krampflösend und schweißsekretionshemmend wirken.

Laut den Untersuchungen in der französischen Pharmakovigilanzdatenbank (Zeitraum 1997 bis 2006) von Tavassoli et al.<sup>46</sup> sind anticholinerge Medikamente am zweithäufigsten in Arzneimittelinteraktionen mit ChE-Hemmern involviert. Insgesamt treten bei 1.058 Fällen 118 Interaktionen zwischen ChE-Hemmern und Anticholinergika auf (70 Interaktionen zwischen Donepezil und Anticholinergika, 31 Interaktionen zwischen Rivastigmin und Anticholinergika und 17 Interaktionen zwischen Galantamin und Anticholinergika) (vgl. Tabelle A 8.10).

Carnahan et al.<sup>13</sup> untersuchen in ihrer Querschnitts-Kohortenstudie an Medicaid-Patientinnen und -Patienten (Durchschnittsalter:  $81,6 \pm 8,4$ ) aus dem Bundesstaat Iowa einerseits die Häufigkeit einer gleichzeitigen Verschreibung von ChE-Hemmern und Anticholinergika und andererseits ein potenziell verändertes Verschreibungsverhalten einer laufenden Anticholinergika-Medikation bei Therapie-Neubeginn mit einem ChE-Hemmer. Alle Patientinnen und Patienten, die in den Monaten Jänner und Februar des Jahres 2000 einen ChE-Hemmer verschrieben bekommen haben, werden auf die gleichzeitige Einnahme eines anticholinergen Präparates untersucht, mit speziellem Augenmerk auf jene Medikamente, die als für die Verwendung im Alter ungeeignet eingestuft werden. Für die zweite Fragestellung werden all jene Patientinnen und Patienten herangezogen, bei denen während des Zeitraums von 1. Jänner 1997 bis zum 1. Jänner 2000 eine Therapie mit ChE-Hemmern begonnen wird. Von 557 Patientinnen und Patienten unter ChE-Hemmer-Therapie erhalten 35,4 Prozent eine parallele Therapie mit einem Anticholinergikum. Diese anticholinerge Therapie wird zu 74,5 Prozent als ungeeignet für die Verwendung im Alter und zu 22,2 Prozent als insgesamt unnötig eingestuft. 30,2 Prozent von 474 Patientinnen und Patienten erhalten ein Anticholinergikum bereits 90 Tage vor Beginn der Verabreichung eines ChE-Hemmers, und 33,5 Prozent der Patientinnen und Patienten stehen unter anticholinenger Medikation 90 Tage nach Neuverschreibung eines ChE-Hemmers. Die Autoren schlussfolgern, dass die gleichzeitige Gabe von Anticholinergika und ChE-Hemmern ein häufiges Phänomen bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung darstellt, wenn auch die Kombination dieser beiden Medikamentenklassen als ungeeignet bekannt sein sollte, da der optimale Therapiebenefit des ChE-Hemmers bei gleichzeitiger Einnahme eines Anticholinergikums nicht erzielt werden kann. Wegen der potenziellen Gefahr des Auftretens eines anticholinergen Entzugssyndroms nach plötzlichem Absetzen des Medikamentes weisen die Autoren auf die Wichtigkeit eines ausschleichenden Therapiestopps des Anticholinergikums hin. Eine wichtige Limitierung der Studie ist, dass „over the counter“ verschriebene anticholinerge Substanzen in der Verschreibungsdatenbank nicht erfasst werden. Da der Einschluss der Patientinnen und Patienten nach Medikation und nicht nach Diagnose erfolgte, ist es möglich, dass auch Patientinnen und Patienten ohne Demenzerkrankung eingeschlossen wurden.

Gill et al.<sup>23</sup> bestätigen im Rahmen einer kanadischen Kohortenstudie (insgesamt 44.884 Personen im Alter von über 65 Jahren, Beobachtungszeitraum: Juni 1999 bis März 2003), dass Patientinnen und Patienten, die an Demenz erkrankt sind und mit ChE-Hemmer behandelt werden, ein erhöhtes Risiko haben, anticholinerge Arzneimittel zur Behandlung von Inkontinenz verschrieben zu bekommen.

Patientinnen und Patienten mit Demenzerkrankung sind aufgrund ihres bereits bestehenden anticholinergen Defizites besonders anfällig für das Auftreten von unerwünschten anticholinergen Arzneimittelnebenwirkungen<sup>43</sup>. Wichtig ist vor allem zu bedenken, dass anticholinerge Nebenwirkungen auch aus einem kumulativen Effekt unter Verwendung mehrerer Substanzen mit jeweils nur geringer anticholinergischer Eigenschaft resultieren können. Während eine anticholinerge Eigenschaft bei einigen Medikamenten weitgehend bekannt ist, wird sie bei anderen Substanzen oftmals negiert oder unterschätzt, wie z. B. bei trizyklischen Antidepressiva<sup>17</sup>.

Medikamente mit anticholinergischer Eigenschaft können je nach Stärke die klinischen Symptome einer Demenz verschlechtern, bis hin zum anticholinergen Delirium<sup>12</sup>.

#### **4.2.1.7 ChE-Hemmer und Anästhetika**

Als Anästhetika bezeichnet man Medikamente, die zur Erzeugung einer Anästhesie (Zustand der Empfindungslosigkeit zum Zweck einer operativen oder diagnostischen Maßnahme) dienen. Sie werden zumeist in Kombination mit Muskelrelaxantien, also mit Substanzen, die eine Entspannung der Skelettmuskulatur bewirken, verabreicht. ChE-Hemmer vermögen die Wirkung von Anästhetika zu verstärken<sup>47</sup>. In der Untersuchung von Tavassoli et al. 2007<sup>46</sup> trat von insgesamt 1.058 Fällen nur eine Interaktion zwischen dem ChE-Hemmer Galantamin und einem Muskelrelaxantium auf (vgl. Tabelle A 8.10). Basierend auf ihrer Halbwertszeit sollte ein Absetzen von Donepezil zwei Wochen, Galantamin ein bis zwei Tage und Rivastigmin drei bis vier Tage vor geplanten Operationen erfolgen<sup>17</sup>.

#### **4.2.1.8 ChE-Hemmer und Antikoagulantien**

Antikoagulantien (z. B. Warfarin) sind Medikamente, die hemmend auf die Blutgerinnung einwirken. Donepezil ist der einzige ChE-Hemmer mit hoher Proteinbindung (96 %), weswegen es bei zeitgleicher Verabreichung von Donepezil und Warfarin zu Interaktionen kommen kann<sup>4, 47</sup>.

#### **4.2.1.9 ChE-Hemmer und Antihistaminika**

Antihistaminika sind Wirkstoffe, die die Wirkung des körpereigenen Botenstoffs Histamin abschwächen oder aufheben und zur Behandlung von Allergien bzw. gegen Magenschleimhautentzündung eingesetzt werden. Wie bereits erwähnt, weisen Thompson et al.<sup>47</sup> in einer systematischen Übersichtsarbeit (Suche in der Datenbank Medline, im Zeitraum von Jänner 1980 bis Februar 2004) darauf hin, dass erst einige wenige klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und anderen Medikamenten in Studien festgestellt werden konnten, darunter beispielsweise Donepezil mit Cimetidin, einem H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker, der als Magenschutz-Therapie eingesetzt wird. In welcher Form sich die Interaktionen bei Demenzerkrankten zeigen, wird in der Studie nicht beschrieben.

#### **4.2.1.10 ChE-Hemmer und Arzneistoffe zur Vorbeugung und Behandlung von Pilzkrankungen der Haut**

Thompson et al.<sup>47</sup> fassen in einer systematischen Übersichtsarbeit zusammen, dass es zu klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und Ketokonazol, einem Pilzmittel, kommen kann. In welcher Form sich die Interaktionen bei den Demenzerkrankten zeigen, wird in der Studie nicht beschrieben.

#### **4.2.1.11 ChE-Hemmer und Neuroleptika**

Als Neuroleptika oder Antipsychotika werden Medikamente mit nervendämpfender Wirkung verstanden. Atypische Antipsychotika unterscheiden sich von den typischen Neuroleptika im Allgemeinen dadurch, dass sie die „typischen“ Nebenwirkungen der zugehörigen Arzneistoffe signifikant seltener aufweisen. Bei einer Antipsychotikabehandlung von demenzerkrankten Personen wird jedoch von einem erhöhten Mortalitäts- oder Schlaganfallrisiko berichtet<sup>41</sup>.

Sultzer<sup>45</sup> untersucht in einer Übersichtsarbeit (Datenbank: Medline, Suchzeitraum: k. A.) die Verabreichung von atypischen Antipsychotika zur Behandlung von demenzbezogenen Psychosen. Die analysierten Studien zeigen, dass atypische Antipsychotika zur Behandlung von Beschwerden und Verhaltensauffälligkeiten bei an Alzheimer oder an anderen Formen von Demenz erkrankten Personen wirksam sind. Trotz der Klassifizierung von Arzneimitteln in denselben Gruppen zeigen die einzelnen Wirkstoffe der Arzneimittel unterschiedliche Verträglichkeit und Nebenwirkungen, jedoch werden in der Studie keine Interaktionen zwischen den Arzneimitteln beschrieben.

#### **4.2.1.12 ChE-Hemmer und Hypnotika**

Hypnotika sind Substanzen, die den Schlafvorgang fördern. Im Rahmen der systematischen Literatursuche konnten keine Studien identifiziert werden, die ein mögliches Interaktionspotenzial zwischen ChE-Hemmern und Hypnotika systematisch untersuchen, eine gemeinsame Anwendung wird jedoch beschrieben. Stahl et al.<sup>44</sup> untersuchen im Rahmen einer Sekundäranalyse des Alzheimer's Disease Caregiver Project (USA) den Zusammenhang zwischen der Anwendung von Donepezil und möglichen Schlafproblemen bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, die mit Donepezil und gleichzeitig mit verschreibungspflichtigen Schlafmitteln behandelt werden. Insgesamt wurden Angaben von 2.638 Pflegerinnen und Pfleger von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung untersucht. Die Untersuchungen haben ergeben, dass es zwischen der Einnahme von Donepezil und der erhöhten Einnahme von Schlafmitteln einen statistischen Zusammenhang gibt. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass die Einnahme von Donepezil bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung mit erhöhten Schlafproblemen zusammenhängen könnte. Jedoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um diesen Zusammenhang zu belegen, da es auch denkbar wäre, dass die Schlafprobleme mit dem Zeitpunkt der Einnahme von Donepezil zusammenhängen könnten, die oft abends erfolgt. In der Studie werden keine näheren Angaben zu Interaktionen zwischen den ChE-Hemmern und verschreibungspflichtigen Schlafmitteln gemacht.

#### 4.2.1.13 Nebenwirkungen aufgrund von Interaktionen

Nebenwirkungen können sich auch aufgrund von auftretenden Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und anderen Medikamenten zeigen. Dies bestätigen Tavassoli et al.<sup>46</sup>, die 1.058 Berichte bezüglich Arzneimittelinteraktionen bei Donepezil, Galantamin und Rivastigmin aus der französischen Pharmakovigilanzdatenbank untersuchen (Zeitraum: 1997 bis 2006). Arzneimittelinteraktionen wurden bei mehr als einem Drittel der untersuchten Datenbankeinträge zu ChE-Hemmern festgestellt. Rund zwei Drittel der festgestellten Arzneimittelinteraktionen beruhen auf pharmakodynamischen Interaktionen.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen entstehen bei Einnahme kardiovaskulärer Arzneimittel (vgl. Tabelle 4.2). Von insgesamt 205 gemeldeten Arzneimittelinteraktionen zwischen bradykardisierenden Arzneimitteln und ChE-Hemmern liegen 73 Fälle von Nebenwirkungen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen vor. Diese verteilen sich wie folgt: Donepezil (von 122 genannten Arzneimittelinteraktionen 47 Fälle von Nebenwirkungen); Rivastigmine (von 50 genannten Arzneimittelinteraktionen 13 Fälle von Nebenwirkungen); Galantamine (von 33 genannten Arzneimittelinteraktionen 13 Fälle von Nebenwirkungen).

Die am zweithäufigsten beobachteten Nebenwirkungen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen entstehen durch Einnahme von Inhibitoren des Cytochromsystems und ChE-Hemmern. Insgesamt liegen 43 Fälle von Nebenwirkungen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen vor (von insgesamt 118 genannten Arzneimittelinteraktionen).

Weiters entstehen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen zwischen Betablockern und ChE-Hemmern insgesamt 33 Fälle von Nebenwirkungen, gefolgt von 24 Fällen von Nebenwirkungen durch Arzneimittelinteraktionen zwischen Anticholinergika und ChE-Hemmern.

Die genaue Aufteilung nach den einzelnen ChE-Hemmern ist der folgenden Tabelle zu entnehmen (vgl. Tabelle 4.2):

*Tabelle 4.2: Anzahl an Arzneimittelinteraktionen zwischen genannten Arzneimitteln und Cholinesterasehemmern sowie Anzahl an entstehenden Nebenwirkungen aufgrund der Arzneimittelinteraktionen*

Arzneimittel- interaktion	Donepezil		Rivastigmine		Galantamine		Insgesamt	
	Inter- aktionen	NW	Inter- aktionen	NW	Inter- aktionen	NW	Inter- aktionen	NW
Bradykardisierende Arzneimittel	122	47	50	13	33	13	205	73
Inhibitoren des Cytochromsystems	98	37	0	0	20	6	118	43
Betablocker	55	18	9	3	19	12	83	33
Anticholinergika	70	17	31	5	17	2	118	24

NW = Nebenwirkung

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung nach Tavassoli et al. (2007)

Weiters berichten die Autoren, dass die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen kardiovaskuläre und neurologische Nebenwirkungen darstellen. Die Autoren finden heraus, dass in 1.058 Berichten zu ChE-Hemmern 88 Fälle von schweren Nebenwirkungen dargestellt werden, die in Zusammenhang mit Arzneimittelinteraktionen stehen (davon sieben Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ursachen). In der Studie wurde nicht beschrieben, welche Arzneimittelinteraktionen diesen schweren Nebenwirkungen bzw. Todesfällen zugrunde liegen (vgl. Tabelle A 8.10).

#### **4.2.1.14 Studien zu Demenz und Multimorbidität**

Blass et al.<sup>5</sup> untersuchen in einer Kohortenstudie den Medikamentenverbrauch von Patienten und Patientinnen (n = 125, ab 60 Jahre) mit fortgeschrittener Demenz in amerikanischen Pflegeheimen. Die mittlere Anzahl an verschriebenen Medikamenten liegt bei 14,6 in einem Zeitraum von sechs Monaten vor Studienbeginn, wobei es keinen Unterschied in der Medikamentenanzahl zwischen Sterbenden und Überlebenden gibt, jedoch unterscheidet sich das Medikamentenprofil in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. In einer Subgruppe von 88 Patientinnen und Patienten, die während der Studie verstarben, ist eine Zunahme an palliativen Medikamenten und eine Abnahme an Antibiotika und Antidementiva zu erkennen.

Schubert et al.<sup>43</sup> vergleichen in ihrer Querschnittsuntersuchung die Häufigkeit von Komorbiditäten bei 3.013 Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren mit oder ohne Demenzerkrankung aus einem öffentlichen ländlichen 450-Betten-Spital (Wishard Health Services) und aus sieben allgemeinmedizinischen Gemeindezentren in Indianapolis. Die Einschlussperiode umfasst den Zeitraum von Jänner 2002 bis Oktober 2003. Demenz wird durch einen Expertenausschuss v. a. mittels eines 6-Fragen-Screeninginstrumentes und Verwendung der ICD-10-Kriterien und Begleiterkrankungen v. a. mittels des CDS (Chronic Disease Score) diagnostiziert. Von 3.013 Patientinnen und Patienten konnte bei 107 Patientinnen und Patienten eine Demenzerkrankung nachgewiesen werden. Der mittlere MMSE-Score aller Demenzerkrankten beträgt 17,7 ( $\pm$  5,3). Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Demenzpatientinnen und -patienten im Durchschnitt an 2,4 chronischen Begleiterkrankungen leiden und durchschnittlich 5,1 Medikamente erhalten. Bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Demenz findet sich mindestens ein anticholinerges Präparat und bei 20 Prozent mindestens ein psychotropes Präparat in der Medikamentenanamnese. Nach Bereinigung für Alter, Rasse und Geschlecht findet sich bei Patientinnen und Patienten mit Demenzerkrankung ein ähnliches Spektrum an Begleiterkrankungen wie bei jenen ohne Demenzerkrankung (mittlere Anzahl an chronischen Begleiterkrankungen: 2,4 vs. 2,3; p = 0,66; durchschnittlicher CDS: 5,8 vs. 6,2; p = 0,83). Es zeigt sich eine Korrelation zwischen Komorbidität und funktionellem und kognitivem Status bei Patientinnen und Patienten mit Demenzerkrankung. Die Autoren schlussfolgern, dass das Verschreibungsverhalten bei Patientinnen und Patienten mit Demenz verbessert werden könnte, im Speziellen in Bezug auf anticholinerge Medikationen. Limitationen der Studie sind zum einen, dass Begleiterkrankungen an Hand ärztlicher Dokumentationen und nicht an Hand von Labortests diagnostiziert werden, und zum anderen, dass das Vorliegen einer leichten Form von Demenzerkrankung bei Patienten der Kontrollgruppe nicht ausgeschlossen werden kann.

Kogut et al.<sup>35</sup> zeigen im Rahmen einer Kohortenstudie aus den USA die Problematik hinsichtlich Behandlungskontinuität bei multimorbiden Personen auf. Im Rahmen dieser Kohortenstudie wird ein möglicher Zusammenhang zwischen der Behandlungskontinuität bei einer erstmaligen Behandlung dementer Personen mit ChE-Hemmern und der gleichzeitigen Verschreibungen von Arzneimitteln, die die kognitive Leistung negativ beeinträchtigen können, untersucht. Insgesamt wurden 1.183 Personen (ca. drei Viertel Frauen, rund ein Drittel Männer) mit einem Durchschnittsalter von 82,4 Jahren beobachtet (Studienperiode: Jänner 2000 bis Dezember 2002). Demente Personen, denen zusätzlich Arzneimittel verschrieben werden, die die kognitive Leistung negativ beeinträchtigen können, haben ein höheres Risiko, ihre ChE-Hemmer-Therapie abzubrechen. Um bei dementen Patientinnen und Patienten die kognitive Leistung zu verbessern und die Wirksamkeit von ChE-Hemmer-Therapie zu erhöhen, müssen iatrogene Ursachen der Demenz, wie z. B. reduzierte Compliance bezüglich regelmäßiger Medikamenteneinnahme, bei medizinischen Behandlungen berücksichtigt werden. Es ist allerdings zu diskutieren, ob die Erkrankung oder die verabreichte Medikation die Ursache für das erhöhte Risiko darstellt.

#### **4.2.2 Ergebnisse der Studien für die Unterfragestellung**

Bei der systematischen Literatursuche wurden folgende zwei Studien identifiziert. Klarin et al.<sup>34</sup> untersuchen in einer longitudinalen Kohortenstudie in Schweden mögliche Zusammenhänge zwischen inadäquater Verschreibung unterschiedlicher Medikamente (die zu einer akuten Krankenhauseinweisung führt) und Mortalitätsraten bei 785 Patientinnen und Patienten im Alter von über 75 Jahren (Zeitraum: 1995 bis 1998, Follow-up von drei Jahren nach Studieneinschluss). Inadäquate Medikamentenverschreibung wurde definiert als Verschreibung von zumindest einem inadäquaten Medikament laut Studienkriterien (Beer's List, Kanadische Kriterien und klinische Indikatoren zur medikamentenbezogenen Morbidität bei älteren Patientinnen und Patienten). Bei 17 Prozent der Studienteilnehmerinnen bzw. Studienteilnehmer (n = 134) wurde Demenz diagnostiziert. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass Krankenhauseinweisungen aufgrund von Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten im Rahmen dieser Studie nicht explizit untersucht wurden. Bei 91,6 Prozent der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurde die verschriebene Medikation als adäquat eingestuft, die durchschnittliche Anzahl der verschriebenen Arzneimittel beträgt 4,4 pro Person. Hingegen wurde bei 18,6 Prozent der Patientinnen und Patienten eine inadäquate Medikamentenverschreibung festgestellt, die mit einem erhöhten Risiko von zumindest einer akuten Krankenhauseinweisung einhergeht. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen inadäquater Medikamentenverschreibung und Mortalität festgestellt. Die Studienergebnisse bestätigen eine hohe Prävalenz von Krankenhauseinweisungen aufgrund von Medikamenteneinnahme und empfehlen hinsichtlich einer Reduzierung von medikamentenbezogenen Einweisungen, praktizierende Ärztinnen und Ärzte zu informieren und Medikamente mit Bedacht zu verschreiben.

In einer Kohortenstudie untersuchen Raivio et al.<sup>41</sup> den Einfluss von atypischen und konventionellen Antipsychotika auf die Mortalität und Krankenhauseinweisungen bei 254 finnischen Patienten mit Demenz-Erkrankung (Durchschnittsalter: 86 Jahre; Follow-up: 2 Jahre) im Vergleich zu Demenz-Erkrankten ohne Behandlung mit Antipsychotika in den Jahren 1999

bis 2000. Im Zuge der Bewertung der Studie hat sich herausgestellt, dass sich die Ergebnisse der Studie nicht für die Bewertung der Fragestellung heranziehen lassen, da zum Zeitpunkt der Studie nur ein kleiner Teil der Demenzerkrankten (3,1 %) mit ChE-Hemmern behandelt wurde. Aufgrund dessen können keine Aussagen zu Interaktionen zwischen Antidementiva und Antipsychotika, verbunden mit Krankenhauseinweisungen bzw. Mortalitätsraten, getätigt bzw. abgeleitet werden. Die Behandlungspraxis der Demenz hat sich seit dem Jahr 1999 bzw. 2000 grundlegend geändert, Antidementiva werden nun verstärkt zur Behandlung der Demenz eingesetzt. Um für Transparenz zu sorgen, werden die Ergebnisse der Studie kurz beschrieben, werden jedoch nicht in der Diskussion bzw. für die Empfehlungen herangezogen: Beinahe die Hälfte der Demenz-Erkrankten nehmen Antipsychotika ein (11 %: atypische Antipsychotika, 37,4 %: konventionelle Neuroleptika). Die Zahl der Krankenhauseinweisungen war bei jenen Demenz-Erkrankten die keine Antipsychotika einnahmen, im Durchschnitt höher. Insgesamt 32,1 Prozent der Demenz-Erkrankten, die atypische Antipsychotika (Risperidon, Olanzapin) einnahmen, starben innerhalb von zwei Jahren. Bei den Patientinnen und Patienten, die konventionelle Neuroleptika (Melperon, Haloperidol) einnahmen, starben 45,3 Prozent, bei den Patientinnen und Patienten, die keine Antipsychotika einnahmen, starben 49,6 Prozent.

Bei der zusätzlichen Handsuche konnten folgende Informationen gefunden werden: Die Diagnosen- und Leistungsdokumentation der österreichischen Krankenanstalten (DLD) bildet in relativ valider Qualität die stationäre Morbidität in Österreich ab. Bei jedem stationären Aufenthalt werden Diagnose (Hauptdiagnose und Nebendiagnosen, nach ICD-10-Codierung) und Leistung sowie zahlreiche andere Merkmale (z. B. Alter, Geschlecht, Wohnort) dokumentiert. Damit kann allerdings nicht die Prävalenz von Demenz abgebildet werden, weil Demenz nicht zwangsweise zu einem Spitalsaufenthalt führt. Die folgenden Auswertungen stellen vermutlich nur einen geringen Teil des Krankheitsgeschehens bezüglich Demenz dar.

Im Jahr 2008 wurden laut der DLD ca. 30.700 Personen zumindest einmal in einer österreichischen Krankenanstalt aufgrund der Haupt- oder Nebendiagnose Demenz<sup>†</sup> stationär aufgenommen. Insgesamt wurden im Jahr 2008 42.279 stationäre Aufenthalte aufgrund der Haupt- oder Nebendiagnose Demenz dokumentiert. Im zeitlichen Vergleich (Beobachtungszeitraum 2002 bis 2008) zeigt sich, dass die Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten aufgrund von demenziellen Erkrankungen gestiegen ist. Während die altersstandardisierte Rate im Jahr 2002 bei 412 Fällen pro 100.000 Einwohnern liegt, beläuft sie sich im Jahr 2008 auf 507 Fälle pro 100.000 Einwohnern<sup>‡</sup>.

---

<sup>\*</sup> Vgl. eigene Berechnung durch das österreichische Gesundheitssystem (ÖGIS) der GÖG/ÖBIG.

<sup>†</sup> ICD 10: F00.x Demenz bei Alzheimer-Krankheit

F01.x Vaskuläre Demenz

F02.x Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheiten

F03.x Nicht näher bezeichnete Demenz

<sup>‡</sup> Vgl. eigene Berechnung durch das österreichische Gesundheitssystem (ÖGIS) der GÖG/ÖBIG.

Das Auftreten von Interaktionen bei gleichzeitiger Einnahme von mehreren Medikamenten kann in der DLD unter „Vergiftungen durch Arzneimittel, Drogen und biologisch aktive Substanzen“ (ICD-10 Code T36–T-50) erfasst werden. Krankenhauseinweisungen bei Demenzerkrankten, bedingt durch Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten, werden in der DLD nicht direkt dokumentiert. Um diesbezügliche Aussagen treffen zu können, sind spezifische Auswertungen notwendig (vgl. Kapitel 5).

### 4.3 Bewertung der Studienqualität

Wie bei den meisten Untersuchungen zu chronischen Krankheitsbildern ist auch die Demenzforschung dahingehend limitiert, dass an das potenzielle Vorliegen eines Selektionsbias gedacht werden muss, da Patientinnen und Patienten mit Begleiterkrankungen oftmals a priori von Untersuchungen ausgeschlossen werden. Zudem sind viele Medikamente an jüngeren Populationen getestet worden, sodass die Wirkungen bei älteren Personen möglicherweise nicht ausreichend bekannt sind. Aus diesen Gründen ist eine Unterschätzung der Häufigkeit des Auftretens von Interaktionen im Zusammenhang mit Antidementiva in Publikationen durchaus möglich<sup>7, 8</sup>.

Ein weiterer problematischer Punkt liegt darin, dass in einigen der eingeschlossenen Studien nicht klar beschrieben wird, worauf der beobachtete Effekt zurückzuführen ist, z. B. ob der beobachtete Effekt der Demenzerkrankung zuzuschreiben ist oder auf die Auswirkungen der verschriebenen Medikamente. Arzneimittelinteraktionen werden häufig als Symptom der Demenz fehlinterpretiert bzw. werden in den Studien die Begrifflichkeiten „Nebenwirkung eines Arzneimittels“ und „Interaktion des einen Arzneimittels mit einem anderen Arzneimittel“ vermischt.

Des Weiteren sind zahlreiche Untersuchungen zur vorliegenden Fragestellung In-vitro-Untersuchungen bzw. Fallstudien, die prinzipiell für dieses Quick Assessment ausgeschlossen wurden.

Außerdem unterliegen die eingeschlossenen Studien auch methodischen Einschränkungen (vgl. 3.4), wie z. B. eingeschränkte systematische Literatursuche, ungenügende Dokumentation von Studiendetails, unklare Beschreibung des Studiendesigns, unklare Beschreibung des Therapieverfahrens, keine Angaben zur Patientenselektion, keine nachvollziehbare Interpretation der Daten, keine Angaben zur statistischen Auswertung, keine klare Darstellung des Patientenflusses, der Ein- und Ausschlusskriterien und Patientencharakteristika, keine Diskussion designtypischer Biasformen und keine Generalisierbarkeit. Die Qualitätsbewertungen der einzelnen Studien werden in folgenden Tabellen abgebildet:

Tabelle 4.3: Übersichtstabelle zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien

Checkliste	Blass et al. (2008) <sup>5</sup>	Carnahan et al. (2004) <sup>13</sup>	Gill et al. (2005) <sup>23</sup>	Kogut et al. (2006) <sup>35</sup>	Hosia-Randell et al. (2008) <sup>32</sup>	Okereke et al. (2004) <sup>40</sup>	Schubert et al. (2006) <sup>43</sup>	Stahl et al. (2003) <sup>44</sup>	Tavassoli et al. (2007) <sup>46</sup>
Studiendesign klar und ausführlich beschrieben	Nein	Ja	Teilweise	Ja	Ja	Ja	Teilweise	Nein	Ja
Klare Beschreibung des Therapieverfahrens	Teilweise	—*	Ja	Ja	—*	Ja	—*	Teilweise	Ja
Angaben zur Patientenselektion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Klare Darstellung Patientenfluss	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Ein- und Ausschlusskriterien	Teilweise	Teilweise	Ja	Ja	Teilweise	Ja	Ja	Ja	Ja
Patientencharakteristika	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Teilweise	Ja	Ja	Ja
Nachvollziehbare Interpretation der Daten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Angaben zur statistischen Auswertung	Teilweise	Nein	Ja	Teilweise	Nein	Teilweise	Ja	Teilweise	Nein
Diskussion designtypischer Biasformen	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Generalisierbarkeit	Teilweise	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Teilweise	Teilweise	Ja

\* Kriterium für diese Studie nicht relevant

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

*Tabelle 4.4:* Übersichtstabelle zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten

<b>Checkliste</b>	<b>Sultzer (2006)<sup>45</sup></b>	<b>Thompson et al. (2004)<sup>47</sup></b>
Studiendesign klar und ausführlich beschrieben	Teilweise	Teilweise
Klare Beschreibung des Therapieverfahrens	Nein	Ja
Angaben zur Patientenselektion	Ja	Nein
Nachvollziehbare Interpretation der Daten	Ja	Ja
Angaben zur statistischen Auswertung	Ja	Nein
Klare Darstellung Patientenfluss	Nein	Teilweise
Ein- und Ausschlusskriterien	Teilweise	Ja
Patientencharakteristika	Teilweise	Teilweise
Diskussion designtypischer Biasformen	Nein	Nein
Generalisierbarkeit	Nein	Nein

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

## 5 Diskussion

Unterschiedliche Studiendesigns und ungenügende Dokumentation von Studiendetails machen einen Vergleich von Studien verschiedener Autoren zu möglichen Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten schwierig. Da sich bei der Literatursuche herausstellte, dass es in Hinblick auf die Fragestellung nur wenige aussagekräftige Studien gibt, mussten die Selektionskriterien bei der Zweitselektion ausgeweitet werden, zurückgegriffen wurde in der Folge auch auf Kohorten- und Querschnittsstudien. Interaktionen von Antidementiva und anderen Medikamenten stellen bislang ein nur wenig beachtetes Thema der Fachliteratur dar. Wenn Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt werden, sind dies häufig In-vitro-Untersuchungen bzw. werden lediglich Fallstudien beschrieben.

Das Risiko für Arzneimittelinteraktionen steigt mit dem Risiko des Auftretens von typischen Erkrankungen des höheren Lebensalters, wie z. B. von kardiovaskulären Erkrankungen und Demenz und dem damit verbundenen Risiko für Multimedikation. Untersuchungen zum Thema Multimedikation und damit verbundenem Risiko für Medikamenteninteraktionen unterscheiden sich weitgehend hinsichtlich der Definition des Begriffes „Multimedikation“. Während der Begriff in manchen Untersuchungen für die Einnahme von Medikamenten ohne klare Indikation verwendet wird, wird er in anderen Untersuchungen auf quantitativer Basis definiert, wobei der genaue Grenzwert nicht einheitlich festgelegt ist. Unbestritten ist eine gesteigerte Anzahl an verschriebenen Medikamenten mit einer gesenkten Compliance der Patientinnen und Patienten hinsichtlich Medikamenteneinnahme verbunden<sup>51</sup>. Hosia-Randell et al.<sup>32</sup> postulieren, dass die Erhebung von Medikamenteninteraktionen in Europa zumeist auf Basis klinischer Beurteilung beruht, während der Einsatz von laborchemischen Tests und computerisierten Programmen gegenwärtig noch unzureichend realisiert ist.

Die Demenzerkrankung wird zu einer immer größer werdenden Last für das Gesundheitswesen und nimmt negativen Einfluss nicht nur auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und von deren Angehörigen, sondern auch auf das Ärzte- und Pflegepersonal<sup>19</sup>. Die an der Demenzerkrankung leidenden Patientinnen und Patienten sind in mehreren Aspekten des täglichen Lebens beeinträchtigt, z. B. Gedächtnisleistung, Verhalten und Selbstständigkeit. Patientinnen und Patienten mit Demenz sind zumeist dadurch gekennzeichnet, dass sie einerseits an einer großen Anzahl von Begleiterkrankungen leiden und andererseits mit einer großen Anzahl unterschiedlicher Medikamentengruppen therapiert werden<sup>17</sup>. Die medikamentöse Behandlung der Demenzerkrankung stellt für die Medizinerinnen und Mediziner eine Herausforderung dar, nicht zuletzt, da die Erwartungen an die Pharmakotherapie von Seiten der Ärztinnen und Ärzte oftmals von jenen der Patientinnen und Patienten divergieren<sup>14</sup>. Auch für Verantwortliche aus nicht-medizinischen Gesundheitsberufen ist die Problematik der Multimedikation eine Herausforderung<sup>51</sup>.

**Zusammengefasste Ergebnisse der Hauptfragestellung:  
Welche Interaktionen treten bei der gleichzeitigen Einnahme von Antidementiva  
und anderen Medikamenten bei Demenzerkrankten fortgeschrittenen Alters auf?**

Die Ergebnisse der in das QA eingeschlossenen Arbeiten beschreiben Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und den folgenden Substanzen: Induktoren/Inhibitoren des Cytochrom-P450-Systems, Medikamente mit atroper Wirkung, bradykardisierende Medikamente und Antiarrhythmika, Cholinergika und Anticholinergika, Anästhetika, Antikoagulantien, Antihistaminika, Arzneistoffe zur Vorbeugung und Behandlung von Pilzkrankungen der Haut. Trotz Wissens um diese Interaktionen werden die genannten Kombinationen häufig verschrieben. In diversen Publikationen der Hintergrundliteratur finden sich Informationen zu Interaktionen zwischen Antidementiva und Medikamenten/Substanzen, die die Ausführungen im Ergebnisteil ergänzen. Sie werden hier kurz beleuchtet, jedoch ist auf die geringere Aussagekraft und Generalisierbarkeit der Ergebnisse der Hintergrundliteratur hinzuweisen, da sie den Einschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche nicht vollständig entsprechen.

Beispielsweise wird beschrieben, dass es bei Einnahme von ChE-Hemmern auch zu ernährungsbedingten Interaktionen kommen kann. Während die Absorption von Donepezil und Galantamin nicht durch Nahrungsmittel beeinflusst wird, wird für Rivastigmin und Tacrin eine reduzierte Absorptionsrate (allerdings ohne klinische Relevanz) beschrieben, wenn diese im Rahmen einer Mahlzeit eingenommen werden<sup>4</sup>. Im Fall der Kombination von ChE-Hemmern und anderen cholinergen Substanzen besteht die Gefahr des Auftretens von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bradykardie und Schwindelgefühl<sup>17</sup>. ChE-Hemmer können durch ihre bradykardisierende Wirkung in Kombination mit anderen frequenzmindernden Medikamenten wie z. B. Betablockern das Risiko für Synkopen (plötzlicher Bewusstseinsverlust) und Herzrhythmusstörungen erhöhen<sup>38</sup>. In Bezug auf die Kombinationstherapie von ChE-Hemmern und Medikamenten mit atroper Wirkung werden das Auftreten von Halluzinationen, aggressivem Verhalten, Panikattacken und Desorientiertheit, die Verschlechterung einer bestehenden Harninkontinenz, aber auch kognitive Störungen beschrieben<sup>38</sup>. Im konkreten Fall einer Kombination von ChE-Hemmer mit Cyp-3A4- oder Cyp-2D6-Inhibitoren ist wegen der Gefahr der Akkumulation von Donepezil oder Galantamin das Risiko des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen bzw. Arzneimittelinteraktionen erhöht. So wurde beispielsweise eine um 40 Prozent gesteigerte Bioverfügbarkeit von Galantamin durch gleichzeitige Einnahme des SSRI-Präparates Paroxetin gezeigt<sup>19</sup>. In diesem Zusammenhang sei nochmals erwähnt, dass Antimykotika vom Azoltyp, die im Allgemeinen über CYP3A4 abgebaut werden, häufig als Referenzsubstanzen zur Beurteilung einer allfälligen Interaktionsmöglichkeit eines Arzneimittels mit Substanzen, die diesem Abbauweg folgen, gelten. Häufig wird Ketoconazol herangezogen, im Prinzip trifft dies jedoch auch auf andere Azol-Antimykotika (z. B. Fluconazol) zu<sup>24, 48</sup>. Zusätzlich kann der Metabolismus von Donepezil und Galantamin, deren Abbau über Cytochrom-P450-abhängige Prozesse metabolisiert wird, durch die gleichzeitige Gabe eines Statins behindert werden, da die Mehrzahl der aktuell verschriebenen Statine über diese Enzyme erfolgt. Bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ist daher die Verwendung von hydrophilen Statinen mit geringem Potenzial des Durchbrechens der Blut-Hirn-Schranke und Cytochrom-P450-unabhängiger Metabolisierung zu bevorzugen<sup>1</sup>. Insgesamt ist bei der Verschreibung von Kombinationstherapien unter Verwendung von

Rivastigmin ein geringeres Interaktionspotenzial zu erwarten, da Rivastigmin nicht über Cytochrom-P450-abhängige Prozesse abgebaut wird<sup>25</sup>. Die Kombination von ChE-Hemmern und Neuroleptika kann mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte extrapyramidale Nebenwirkungen wie parkinsonartigen Symptomen assoziiert sein<sup>38</sup>. Von Seiten der FDA (Food and Drug Agency) wird vor einer erhöhten Mortalitätsrate im Zusammenhang mit der Gabe von Antipsychotika bei Demenzpatienten gewarnt<sup>22, 49</sup>. Weiters muss erwähnt werden, dass in den medizinisch bewerteten Studien keine Interaktionen zwischen Memantin und anderen Medikamenten untersucht werden, dafür aber in Studien der Hintergrundliteratur<sup>8, 26</sup>. So wird beispielsweise in einer Hintergrundpublikation für Memantin eine geringe Rate an Interaktionen beschrieben, da das Präparat nur einer geringen Metabolisierung unterliegt und nahezu unverändert über die Niere ausgeschieden wird<sup>8</sup>.

### **Zusammengefasste Ergebnisse der Unterfragestellung:**

#### **Wie viele Krankenhauseinweisungen bzw. Krankenhausaufenthalte lassen sich bei Demenzerkrankten fortgeschrittenen Alters aufgrund von Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten in Österreich feststellen?**

Die Datenlage zu Krankenhauseinweisungen bedingt durch Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten ist international sehr schlecht; in Österreich werden Krankenhauseinweisungen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten nicht direkt dokumentiert. Diesbezügliche Auswertungen gestalten sich sehr umfassend und sind daher nur im Rahmen von umfangreichen Studien durchführbar. Derzeit liegen für Österreich keine ausreichenden Daten bzw. Publikationen zu Arzneimittelinteraktionen oder zur Hospitalisierung aufgrund von Arzneimittelinteraktionen bei Demenzerkrankten vor. In Studien zur Multimorbidität wird angeführt, dass es bei älteren Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Multimorbidität vermehrt zu inadäquaten Medikamentenverschreibungen kommen kann, die mit einem erhöhten Risiko von Krankenhauseinweisungen einhergehen können.

Die Ergebnisse aus den in das QA eingeschlossenen Studien zeigen, dass ChE-Hemmer zur Behandlung von Demenz bei gleichzeitiger Einnahme von anderen pharmakologischen Substanzklassen zu Interaktionen führen können. Klinisch relevante Medikamenteninteraktionen treten am ehesten unter Medikation von Substanzen mit enger therapeutischer Bandbreite auf. Pharmakodynamische Interaktionen sind Interaktionen, die unter Kombinationstherapie von jenen Substanzen auftreten, die dieselbe therapeutische Wirkung auf den Körper haben, wobei insbesondere Substanzen mit anticholinergischer Eigenschaft von Bedeutung sind. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass es mittlerweile nicht liquorgängige Anticholinergika in Österreich im Handel gibt, bei denen laut Interaktionsprüfung des Apothekerverbandes keine zentralnervös wirksamen Interaktionen zu befürchten sind<sup>33</sup>. Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen können aus allen pharmakokinetischen Prozessen wie Aufnahme, Verstoffwechslung (wie z. B. über cytochrom-abhängige Enzyme), Ausscheidung resultieren. Während das Bewusstsein um pharmakokinetische Interaktionen hoch ist, werden solche pharmakodynamischer Natur oftmals unterschätzt, wenngleich gerade jene Interaktionen leicht vorherzusehen sind<sup>37</sup>. Trotz ihrer Anfälligkeit für Interaktionen zählen ChE-Hemmer insgesamt zu den sicheren Medikamenten, die prinzipiell unter engmaschiger Observanz auch in Kombination mit anderen Medikamentengruppen eingesetzt werden

können. Das Wissen um das potenzielle Auftreten der beschriebenen Interaktionen erleichtert die Früherkennung von Interaktionen. Zu beachten ist außerdem, dass bislang nur wenig Literatur bezüglich klinisch signifikanter Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und anderen Substanzen publiziert ist.

## 6 Empfehlungen

Erster und wichtigster Schritt zur Vermeidung des Auftretens von Medikamenteninteraktionen ist die gewissenhafte Aufnahme der Kranken- und Medikamentenanamnese. In weiterer Folge sollte jedes verschriebene Medikament eindeutig einer bestimmten Erkrankung zuzuordnen sein. Am ehesten können Medikamenteninteraktionen vermieden werden, indem versucht wird, die Anzahl der verschriebenen Arzneimittel so gering wie möglich zu halten. Medikamente, deren alleiniger Zweck die Behandlung der Nebeneffekte anderer Medikamente ist, sollten abgesetzt werden<sup>50</sup>. Für die Medikation mit Antidementiva sollte wie für alle anderen Präparate, die vor allem bei älteren Patientinnen und Patienten verschrieben werden, die Devise „start low and go slow“ (Therapie mit geringer Ausgangsdosierung und langsamer Dosissteigerung) geltend gemacht werden<sup>8</sup>. Ärztinnen und Ärzte sollten in der täglichen klinischen Praxis daran denken, dass potenziell auftretende unerwünschte Nebenwirkungen/Interaktionen von ChE-Hemmern oftmals den Primärsymptomen einer Alzheimer-Erkrankung ähneln und als solche missinterpretiert werden können.

Weiters sollte, um den negativen Aspekten einer Multimedikation entgegenzuwirken, eine engmaschige, kontinuierliche Evaluierung der laufenden Medikation und ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei der einzelnen Patientin / bei dem einzelnen Patienten durchgeführt werden, vor allem dann wenn die Substanz gewechselt oder die Dosis modifiziert wurde<sup>14, 51</sup>. Die Dauer eines rezenten stationären Krankenhausaufenthaltes würde beispielsweise eine geeignete Zeit für die regelmäßige Evaluierung der laufenden Pharmakotherapie einer Patientin bzw. eines Patienten darstellen und das überwachte Absetzen von potenziell nicht (mehr) indizierten Substanzen ermöglichen.

Problematisch ist, dass sämtliche potenziell auftretende Medikamenteninteraktionen selbst für den behandelnden Arzt aufgrund der Vielfalt an Patientenanamnesen nur schwer abschätzbar sind. In Fachinformationen werden Medikamenteninteraktionen zwar größtenteils beschrieben, ihre Berücksichtigung ist jedoch wegen der Informationsfülle nur schwer in die ärztliche Routine einzugliedern. Es sollte versucht werden, wenigstens jene Interaktionen mit der höchsten Häufigkeit und/oder dem höchsten klinischen Schweregrad zu berücksichtigen. Beispielsweise könnte der Einsatz von elektronischen Entscheidungsunterstützungssystemen bei Arzneimittelverordnungen sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich helfen, maximale Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln zu gewährleisten. CPOE-Systeme (Computerized Physician Order Entry) sind Softwaresysteme, mit deren Hilfe ein Arzt Arzneimittelverordnungen elektronisch eingeben kann und darüber hinaus bei der Entscheidungsfindung unterstützt wird. In diese Systeme werden sowohl Fachinformationen zu Arzneimitteln (Dosierung, Neben- und Wechselwirkungen etc.) als auch individuelle Patientendaten integriert. Sie dienen dem Arzt als Entscheidungshilfen und zeigen gegebenenfalls Warnmeldungen an<sup>39</sup>.

Die technischen Voraussetzungen und Anforderungen für die Bedienung von CPOE-Systemen müssen im praxisorientierten Alltag so gering und einfach wie möglich gehalten werden, um den Zeitaufwand und mögliche Fehlerquellen, z. B. bei der Eingabe von Arzneimittelverordnungen, zu reduzieren<sup>39</sup>.

Zusätzlich sollte über eine Stärkung der Rolle der Pharmazeuten in der pharmakotherapeutischen Behandlung zur Reduktion von Medikamenteninteraktionen nachgedacht werden. Dies könnte eine zusätzliche Möglichkeit zur Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen im medizinischen Alltag darstellen, die die Arbeit der niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte unterstützt, niemals jedoch ersetzen könnte.

Eine wesentliche Maßnahme zur Identifizierung von Medikamentennebenwirkungen und eventuell damit verbundenen Interaktionen liegt in der Überwachung von Arzneimitteln im Zeitraum nach ihrer Zulassung (Pharmakovigilanz). Es liegt im Verantwortungsbereich meldepflichtiger Personen (siehe §§ 75a und 75b Arzneimittelgesetz<sup>9</sup> sowie §§ 5, 6 und 8 Arzneimittelverordnung<sup>10</sup>), unverzüglich das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen zu melden. Darüber hinaus empfiehlt es sich, Arzneimittelinteraktionen infolge schwerwiegender Nebenwirkungen zu melden.

Weiterer Forschungsbedarf in Hinblick auf Interaktionen zwischen Antidementiva und anderen Medikamenten ist gegeben, da erst wenige Untersuchungen zu diesem Themengebiet durchgeführt wurden und ein Mangel an relevanten Publikationen besteht. Zusätzlich ist die Qualität vorhandener Studien zumeist als eher niedrig einzustufen. Die Folgen von Arzneimittelinteraktionen jedoch können für Patientinnen und Patienten schwerwiegend sein und Krankenhauseinweisungen bzw. -aufenthalte notwendig machen.

## 7 Literaturverzeichnis

### Literaturliste

1. Algotsson A, Winblad B. Patients with Alzheimer's disease may be particularly susceptible to adverse effects of statins. [Review] [78 refs]. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 2004; 17(3): 109-116.
2. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Gemeinsame Einrichtung der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung). Leitlinien-Clearingbericht "Demenz". [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de) (20-1-2010).
3. Aud MA, Rantz MJ. Admissions to skilled nursing facilities from assisted living facilities. *Journal of Nursing Care Quality* 2005; 20(1): 16-25.
4. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Polard E, Allain H. Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors: a guide for neurologists. [Review] [90 refs]. *CNS Drugs* 2003; 17(13): 947-963.
5. Blass DM, Black BS, Phillips H, Finucane T, Baker A, Loreck D, Rabins PV. Medication use in nursing home residents with advanced dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2008; 23(5): 490-496.
6. Boben B, Burns A. Donepezil for Alzheimer's disease. *Expert Review Neurotherapeutics* 2007; 7(10): 1243-1249.
7. Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T. Gesundheit und Krankheit im Alter. Beiträge zur Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Robert Koch-Institut 2009; 1-318.
8. Buffum MD, Buffum JC. Dementia treatment update. [Review] [23 refs]. *Geriatric Nursing* 2005; 26(2): 74-78.
9. Bundeskanzleramt. Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). [www.ris.bka.gv.at](http://www.ris.bka.gv.at) (20-1-2010).
10. Bundeskanzleramt. Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen betreffend Pharmakovilanzanforderungen und Pharmakovigilanzmedlungen (Pharmakovigilanz-Verordnung 2006 - PhVo 2006). [www.ris.bka.gv.at](http://www.ris.bka.gv.at) (21-1-2010).
11. Bundesministerium für Soziales und Konsumentenschutz/ÖBIG. Demenzhandbuch. [www.bmsk.gv.at](http://www.bmsk.gv.at) (12-10-2009).

12. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, Schubert CC, Munger S, Fick DMD, Gulati R. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clinical Interventions in Aging* 2009; 4: 225-233.
13. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Chrischilles EA. The concurrent use of anticholinergics and cholinesterase inhibitors: rare event or common practice? *Journal of the American Geriatrics Society* 2004; 52(12): 2082-2087.
14. Casey DA. Pharmacological management of behavioral disturbance in dementia. *P and T* 2007; 32(10): 560-566.
15. Competence Center Integrierte Versorgung. Integrierte Versorgung Demenz. Präsentation im Rahmen des Workshops am 25.6.2008. Schriftliche Information der WGKK 2008.
16. Cornelius C. Drug use in the elderly: Risk or protection? *Current Opinion in Psychiatry* 2004; 17(6): 443-447.
17. Defilippi JL, Crismon ML. Drug interactions with cholinesterase inhibitors. [Review] [36 refs]. *Drugs & Aging* 2003; 20(6): 437-444.
18. Dodel R, Bacher M. Innovative treatment approaches for Alzheimer's disease. Immunotherapy (German). *Nervenarzt* 2008; 79(3): 149-157.
19. Farlow MR. Clinical pharmacokinetics of galantamine. [Review] [60 refs]. *Clinical Pharmacokinetics* 2003; 42(15): 1383-1392.
20. Finkel SI MJD. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; (1): 9-18.
21. Geldmacher DS. Donepezil (Aricept) for treatment of Alzheimer's disease and other dementing conditions.[erratum appears in *Expert Rev Neurother.* 2005 Mar;5(2):290]. [Review] [75 refs]. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2004; 4(1): 5-16.
22. Gill SS, Bronskill SE, Normand S-LT, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann NGJH, Rochon PA. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146(11): 775-786.
23. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A, Shulman KI, Lee PE, Rochon PA. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165(7): 808-813.
24. Greenblatt DJWCE, von Moltke LL, Harmatz JSEBL, Harrel LM, Corbett KCM, Tobias S, Shader RI. Ketoconazole inhibition of triazolam and alprazolam clearance: differential kinetic and dynamic consequences. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1998; 64: 237-247.

25. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JCAR, Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastimine and 22 classes of medications. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000; 15(3): 242-247.
26. Gysling E. Drug interactions: A current selection. [German]. *Pharma-Kritik* 2008; 302(2): 5-7.
27. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB). Heilmitteldaten für das Jahr 2004. Trends und Information über den Medikamentenverbrauch in Österreich. HVB 2005; 5-24.
28. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB). Heilmittelstatistik für 2005. Trends und Informationen über den Medikamentenverbrauch in Österreich. HVB 2006; 4-19.
29. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB). Heilmittelstatistik für 2006. Trends und Informationen über den Medikamentenverbrauch in Österreich. HVB 2007; 4-17.
30. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB). Erstattungskodex - EKO. [www.avsv.at](http://www.avsv.at) (12-10-2009).
31. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB). Heilmittelstatistik für 2007. Trends und Informationen über den Medikamentenverbrauch in Österreich. HVB 2008; 4-19.
32. Hosia-Randell HM, Muurinen SM, Pitkala KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs & Aging* 2008; 25(8): 683-692.
33. Isik AT, Celik T, Bozoglu EDH. Tropicium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. *Journal of Nutrition Health & Aging* 2009; 13(8): 672-676.
34. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: A population-based study of the very old. *Drugs & Aging* 2005; 22(1): 69-82.
35. Kogut SJ, El-Maouche D, Abughosh SM. Decreased persistence to cholinesterase inhibitor therapy with concomitant use of drugs that can impair cognition. *Pharmacotherapy* 2005; 25(12): 1729-1735.
36. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled clinical trials* 1995; 16(1): 62-73.
37. N.N. Avoiding drug interactions. *Prescrire International* 2004; 13(71): 99-102.
38. N.N. Alzheimer's disease: beware of interactions with cholinesterase inhibitors. *Prescrire International* 2006; 15(83): 103-106.

39. ÖBIG Forschungs- und Planungsgesellschaft. Computerized Physician Order Entry - Wirksamkeit und Effizienz elektronischer Arzneimittelverordnung mit Entscheidungsunterstützungssystemen. [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) (20-1-2010).
40. Okereke CS, Kirby L, Kumar D, Cullen EI, Pratt RD, Hahne WA. Concurrent administration of donepezil HCl and levodopa/carbidopa in patients with Parkinson's disease: assessment of pharmacokinetic changes and safety following multiple oral doses. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 58: Suppl-9.
41. Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH. Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality or hospital admissions among elderly patients with dementia: a two-year prospective study.[see comment]. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007; 15(5): 416-424.
42. Schmidt R, Neff F, Lampl C, Benke T, Anditsch M, Bancher C, Dal-Bianco P, Reisecker F, Marksteiner J, Rainer M, Kapeller P, Dodel R. [Therapy of Alzheimer's disease: current status and future development]. [Review] [115 refs] [German]. *Neuropsychiatrie* 2008; 22(3): 153-171.
43. Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C, Unverzagt F, Hui S, Hendrie HC. Comorbidity profile of dementia patients in primary care: are they sicker? *Journal of the American Geriatrics Society* 2006; 54(1): 104-109.
44. Stahl SM, Markowitz JS, Gutterman EM, Papadopoulos G. Co-use of donepezil and hypnotics among Alzheimer's disease patients living in the community. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64(4): 466-472.
45. Sultzer DL. Pharmacologic treatment of dementia-related psychosis in the elderly. *Consultant Pharmacist* 2006; 21(B): 19-25.
46. Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montrastruc JL. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Safety* 2007; 30(11): 1063-1071.
47. Thompson S, Lanctot KL, Herrmann N. The benefits and risks associated with cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. [Review] [130 refs]. *Expert Opinion on Drug Safety* 2004; 3(5): 425-440.
48. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT. Concurrent administration of donepezil Hcl and ketoconazole: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 46(1): 30-34.
49. Trifirò G, Verhamme KM, Ziere G, Caputi AP, Ch Stricker BH, Sturkenboom MC. All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 16(5): 538-544.

50. Vande Griend JP. Common polypharmacy pitfalls. *Pharmacy Times* 2009; 75(1): 28-30.
51. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Tisonova J, Gajdosik J, Urbanek K, Kristova V. Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia. *Pharmacy World and Science* 2008; 30(3): 235-242.
52. Wiener Gebietskrankenkasse (WGKK). Datenauswertung Demenz der Wiener Gebietskrankenkasse. Schriftliche Information der WGKK 2008.
53. Wiener Gebietskrankenkasse (WGKK). Erster Österreichischer Demenzbericht. Teil 1: Analyse zur Versorgungssituation durch das Competence Center Integrierte Versorgung der österreichischen Sozialversicherung. WGKK 2009; 1.
54. Xiong G, Doraiswamy PM. Combination drug therapy for Alzheimer's disease: what is evidence-based, and what is not?[see comment]. [Review] [18 refs]. *Geriatrics* 2005; 60(6): 22-26.

## 8 Anhang

### 8.1 Suchstrategie

Die Datenbankabfrage erfolgte am 23. und 24. Juni 2009. In Tabelle A 8.1 findet sich die Suchstrategie für die Datenbanken.

*Tabelle A 8.1: Suchstrategie*

<p>Database: EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials &lt;2nd Quarter 2009&gt; Search Strategy:</p> <p>-----</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1 antidementia.mp. (13)</li><li>2 Dementia/ (687)</li><li>3 donepezil.mp. (481)</li><li>4 rivastigmine.mp. (202)</li><li>5 exp Memantine/ (79)</li><li>6 exp galantamine/ (87)</li><li>7 Cholinesterase Inhibitors/ (564)</li><li>8 or/1-7 (1767)</li><li>9 exp Drug Interactions/ (5770)</li><li>10 exp Drug Therapy/ (41342)</li><li>11 Drug Combinations/ (7039)</li><li>12 exp polypharmacy/ (35)</li><li>13 polymedication.mp. (0)</li><li>14 or/9-13 (51564)</li><li>15 8 and 14 (134)</li></ol>
<p>Database: EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews &lt;2nd Quarter 2009&gt; Search Strategy:</p> <p>-----</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1 antidementia.mp. (1)</li><li>2 dementia.mp. (250)</li><li>3 donepezil.mp. (43)</li><li>4 rivastigmine.mp. (57)</li><li>5 Memantine.mp. (18)</li><li>6 galantamine.mp. (25)</li><li>7 "Cholinesterase Inhibitors".mp. (42)</li><li>8 or/1-7 (269)</li><li>9 "Drug Interactions".mp. (72)</li><li>10 "Drug Combinations".mp. (61)</li><li>11 polypharmacy.mp. (17)</li></ol>

- 12 polymedication.mp. (0)
- 13 or/9-12 (144)
- 14 8 and 13 (5)

Database: EMBASE <1980 to 2009 Week 25>

Search Strategy:

- 
- 1 antidementia.mp. (236)
  - 2 Dementia/ (35989)
  - 3 Donepezil/ (4891)
  - 4 rivastigmine/ (3011)
  - 5 galantamine/ (2981)
  - 6 memantine/ (3201)
  - 7 Cholinesterase Inhibitor/ (8158)
  - 8 or/1-7 (47319)
  - 9 Drug Interaction/ (40027)
  - 10 drug combination/ (1774)
  - 11 polypharmacy/ (2475)
  - 12 polymedication.mp. (88)
  - 13 or/9-12 (44170)
  - 14 8 and 13 (250)

Database: Ovid MEDLINE(R) <1996 to June Week 2 2009>

Search Strategy:

- 
- 1 antidementia.mp. (151)
  - 2 donepezil.mp. (1608)
  - 3 rivastigmine.mp. (783)
  - 4 galantamin.mp. (14)
  - 5 memantin.mp. (11)
  - 6 Cholinesterase Inhibitors/ (7185)
  - 7 Dementia/ (14928)
  - 8 or/1-7 (22341)
  - 9 drug interaction\$/ (31558)
  - 10 polypharmacy/ (1145)
  - 11 polymedication.mp. (53)
  - 12 drug therapy/ (7444)
  - 13 drug combinations/ (21156)
  - 14 or/9-13 (60083)
  - 15 8 and 14 (417)

## 8.2 Tabellen zur medizinischen Bewertung

### 8.2.1 Primärstudien

Tabelle A 8.2: Blass et al. (2008)

<b>Medication use in nursing home residents with advanced dementia</b>	
Fragestellung	Beschreibung der Verschreibungspraxis in Pflegeheimen bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Demenz, um mögliche Veränderungen in der Verabreichung im terminalen Stadium herauszufinden bzw. um Faktoren zu identifizieren, die mit einem erhöhten Medikamentenverbrauch korrelieren
Studiendesign	Prospektive Kohortenstudie
Land	Vereinigte Staaten von Amerika
Studiendauer/ Follow-up	Einschlussperiode: Dezember 2000 bis August 2004 Follow-up: alle 3 Monate
Power	p-Wert $\leq 0,05$
Behandlung	Sämtliche verschriebene Medikation (z. B. palliative Medikation, Antibiotika, Antidementiva, kardiovaskuläre Medikation, Psychopharmaka)
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	125 Patientinnen und Patienten (M: 44,8 % ,F: 55,2 %) Alter: 60–69 Jahre (5,6 %); 70–79 (32 %); 80–89a (50,4 %), 90+ (12 %)
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	1. Vorliegende Demenz-Diagnose 2. Pflegebedürftig 3. Rasche Verschlechterung des Gesundheitsstatus in Richtung terminaler Status
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	K. A.
Sponsor(en)	National Institut of Neurological Disorders and Stroke
Ergebnisse	Todesfälle während der Studiendauer: 88 Mittlere Anzahl an verschriebenen Medikamenten: 14,6 (in einem Zeitraum von 6 Monaten vor Studienbeginn)  Kein Unterschied in der Medikamentenanzahl zwischen Sterbenden und Überlebenden, jedoch unterschiedliches Medikamentenprofil (Sterbende: Zunahme bei palliativen Medikamenten; Abnahme bei Antibiotika und Antidementiva)  Lineare Regression: unterschiedliche Anzahl an verschriebenen Medikamenten , abhängig von jeweiligem Behandlungszentrum, von einer bestehenden Antibiotikabehandlung, von dem Vorhandensein einer kardiovaskulären Erkrankung und von der Behandlung dermatologischer oder gastrointestinaler Erkrankungen.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine
Limitationen	1. Information bzgl. Verschreibung, aber nicht bzgl. tatsächlich eingenommener Medikation, Dosis oder Verabreichung 2. Kein einheitlicher Beobachtungszeitraum 3. Reduzierte Generalisierbarkeit aufgrund unterschiedlicher Verschreibungspraxis in den Behandlungszentren
Schlussfolgerungen	Pflegebedürfte Patientinnen und Patienten mit Demenz erhalten eine große Anzahl an unterschiedlichen Medikationen. Die Verschreibungspraxis ändert sich mit dem Stadium der Erkrankung.

K. A. = keine Angaben; M = Männer; F = Frauen

Quelle: Blass et al. (2008)<sup>5</sup>; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A 8.3: Carnahan et al. (2004)

<b>The concurrent use of anticholinergics and cholinesterase inhibitors: rare event or common practice?</b>	
Fragestellung	Untersuchung 1) der Häufigkeit einer gleichzeitigen Verschreibung von ChE-Hemmern und Anticholinergika und 2) eines potenziell veränderten Verschreibungsverhalten einer laufenden Anticholinergika-Medikation bei Therapie-Neubeginn mit einem ChE-Hemmer
Studiendesign	Querschnitts-Kohortenstudie
Land	Vereinigte Staaten von Amerika
Studiendauer/ Follow-up	Ad 1) Einschlussperiode: Jänner und Februar 2000 Ad 2) Einschlussperiode: Jänner 1997 bis Jänner 2000
Power	K. A.
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	Ad 1) 557 Patientinnen und Patienten (M: 147); mittleres Alter: 81,6 Jahre ( $\pm 8,4$ ) Ad 2) 474 Patientinnen und Patienten (M: 130); mittleres Alter: 80,8 Jahre ( $\pm 9,0$ )
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Patientinnen und Patienten unter ChE-Hemmer-Therapie, Alter: $\geq 50$ Jahre
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	K. A.
Sponsor(en)	K. A.
Ergebnisse	Ad 1) parallele Therapie mit einem Anticholinergikum bei 35,4 % der 557 Patientinnen und Patienten (davon bei 74,5 % ungeeignet für die Verwendung im Alter; bei 22,2 % insgesamt unnötig) Ad 2) Therapie mit einem Anticholinergikum bereits 90 Tage vor dem Beginn mit einem ChE-Hemmer bei 30,2 %; Therapie mit einem Anticholinergikum 90 Tage nach Beginn mit ChE-Hemmer bei 33,5 %
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine
Limitationen	„Over the counter“ verschriebene anticholinerge Substanzen werden in der Verschreibungsdatenbank nicht erfasst. Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne Demenzerkrankung kann nicht ausgeschlossen werden.
Schlussfolgerungen	Die gleichzeitige Gabe von Anticholinergika und ChE-Hemmern ist ein häufiges Phänomen bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. Wegen der potenziellen Gefahr des Auftretens eines anticholinergen Entzugssyndroms nach plötzlichem Absetzen des Medikamentes ist ein Therapieausschleichen des Anticholinergikums wichtig.

ChE-Hemmer = Cholinesterasehemmer; K. A. = keine Angaben; M = Männer

Quelle: Carnahan et al. (2004)<sup>13</sup>; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A 8.4: Gill et al. (2005)

<b>A Prescribing Cascade Involving Cholinesterase Inhibitors and Anticholinergic Drugs</b>	
Fragestellung	Untersuchung eines Ursache-Wirkungs-Zusammenhangs bei dementen Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Einnahme von ChE-Hemmern und einer Verschreibung von anticholinergen Medikamenten zur Behandlung von Inkontinenz
Studiendesign	Kohortenstudie
Land	Kanada
Studiendauer/ Follow-up	Einschlussperiode: Juni 1999 bis März 2002 Follow-up Zeitraum: Juni 1999 bis März 2003
Studienablauf	Von insgesamt 44.884 dementen Patientinnen und Patienten (OHIP- und ICD-9-Diagnosen 290, 331, 797) im Alter von 65 Jahren aufwärts wurden 20.491 Personen ChE-Hemmer verschrieben; die restlichen 24.393 Personen erhielten im Beobachtungszeitraum kein Rezept für ChE-Hemmer. Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Studie so lange beobachtet, bis ihnen anticholinerge Medikamente verabreicht wurden, die Behandlung mit ChE-Hemmern beendet wurde, sie verstorben sind oder der Beobachtungszeitraum auslief. Als Endpunkt der Studie wurde das Verschreiben eines anticholinergen Medikamentes zur Behandlung von Inkontinenz gemessen.
Power	$P > 0,001$
Behandlung	ChE-Hemmer
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	44.884 Patientinnen und Patienten; Geschlecht: Interventionsgruppe (M: 35,6 %, F: 64,4 %), Kontrollgruppe (M: 30,7 %, F: 69,3 %); Durchschnittliches Alter: Interventionsgruppe 81,3 Jahre, Kontrollgruppe 82,4 Jahre
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	1. 65-jährige und ältere Personen, die an Demenz erkrankt sind 2. Keine Verschreibung von ChE-Hemmern innerhalb von sechs Monaten vor dem ersten Verschreibungsdatum im Beobachtungszeitraum
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Patientinnen und Patienten, die nachweislich ein Jahr vor Studienbeginn von Inkontinenz betroffen waren (OHIP-Diagnose 625 und 788, ICD-9-Diagnose 625.6 und 788.3), anticholinerge Medikamente eingenommen haben oder eine Behandlung bezüglich Funktionsstörungen der Blasenfüllung und -entleerung (OHIP-Diagnose G192–194 und G475–477) bekommen haben.
Sponsor(en)	Canadian Institutes of Health Research, Postdoctoral Fellowship, the Annie Kirshenblatt Memorial Scholarship u. v. m.
Ergebnisse	Patientinnen und Patienten, die an Demenz erkrankt sind und mit ChE-Hemmer behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, anticholinerge Medikamente zur Behandlung von Inkontinenz verschrieben zu bekommen, im Vergleich zu dementen Patientinnen und Patienten, die keine ChE-Hemmer einnehmen (4,5 % versus 3,1 %; $P < 0,001$ ; adjustierte Hazard Ratio: 1,55; 95%-Konfidenzintervall: 1,39–1,72.  Bei dementen Patientinnen und Patienten muss im Hinblick auf das Auftreten bzw. die Verschlechterung von Inkontinenz die Verschreibung von ChE-Hemmern berücksichtigt werden. Weiters berücksichtigt werden müssen Risiken, die mit einer gleichzeitigen Verschreibung von ChE-Hemmern und anticholinergen Arzneimitteln verbunden sind.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	K. A.

ChE-Hemmer = Cholinesterasehemmer; F = Frauen; ICD-9 = Internationale Statistische Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Ausgabe 9; K. A. = keine Angaben; M = Männer; OHIP = The Ontario Health Insurance Plan; u. v. m. = und viele mehr

Quelle: Gill et al. (2005)<sup>23</sup>, GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A 8.5: Hosia-Randell et al. (2008)

<b>Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland</b>	
Fragestellung	Untersuchung von Ursachen und Ausmaß unzulässiger Pharmakotherapie bei Pflegeheim-Patientinnen und -Patienten in Helsinki im Alter von mindestens 65 Jahren unter Verwendung der aktualisierten „Beers Kriterien“ sowie des Auftretens von klinisch signifikanten Klasse-D-Medikamenteninteraktionen unter Verwendung der SFINX-Datenbank für Interaktionen.
Studiendesign	Querschnittsstudie
Land	Finnland
Studiendauer/ Follow-up	Datenerhebung: Februar 2003
Power	p-Wert $\leq 0,05$
Behandlung	Sämtliche auf regelmäßiger Basis verschriebene Medikation
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	82 % von 1.987 Pflegeheim-Patientinnen und -Patienten (F: 80,7 %); 69,5 % mit Demenz Alter: 83,7 Jahre ( $\pm 7,7$ )
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	1. Langzeitbehandlung vorliegende Demenz-Diagnose 2. ausreichende Information über demografische Daten und Medikation Alter $\geq 65$ Jahre
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	K. A.
Sponsor(en)	K. A.
Ergebnisse	Die mittlere Anzahl der regelmäßig verschriebenen Medikamente/Patient/Tag: 7,9 ( $\pm 3,6$ ). Mind. ein auf regulärer Basis verschriebenes unzulässiges Medikament bei 34,9 % der Patientinnen und Patienten.  Patientinnen und Patienten mit unzulässiger Therapie stehen eher unter psychotroper Medikation, nehmen ca. neun oder mehr Medikamente pro Tag und leiden weniger oft an einer Demenzerkrankung als Patientinnen und Patienten ohne unzulässige Therapie. Die drei am häufigsten verschriebenen unzulässigen Pharmakotherapien sind kurz-wirksame Benzodiazepine in höherer Dosierung als empfohlen (bei 13,9 % aller untersuchten Patientinnen und Patienten), Hydroxyzin (bei 7,1 % aller Patientinnen und Patienten) und Nitrofurantoin (bei 6,3 % aller Patientinnen und Patienten); insgesamt 76,9 % aller unzulässigen Pharmakotherapien.  Gefahr des Auftretens einer klinisch signifikanten Klasse-D-Medikamenteninteraktion bei 4,8 % (zumeist kaliumarmes Diuretikum, Karbamazepin oder Kodein). Patientinnen und Patienten mit Medikation mit potenzieller klinisch signifikanter Klasse-D-Medikamenteninteraktion sind jünger, haben häufiger eine Schlaganfallanamnese, stehen häufiger unter Psychotropika-Therapie und unter täglicher Therapie mit mindestens neun Substanzen als Patientinnen und Patienten ohne Medikation mit potenzieller klinisch signifikanter Klasse-D-Medikamenteninteraktion.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine
Limitationen	Bedarfsmedikation ist von der Analyse ausgenommen.
Schlussfolgerungen	Ein gezieltes Überprüfen der Pflegeheim-Patientinnen und -Patienten würde die Qualität der Verschreibung verbessern.

F = Frauen; K. A. = keine Angaben; mind. = mindestens; SFINX = Swedish, Finnish, Interaction X-referencing

Quelle: Hosia-Randell et al. (2008)<sup>32</sup>, GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A 8.6: Kogut et al. (2004)

<b>Decreased persistence to cholinesterase inhibitor therapy with concomitant use of drugs that can impair cognition</b>	
Fragestellung	Zusammenhang zwischen der Behandlungskontinuität bei einer erstmaligen Behandlung dementer Personen mit ChE-Hemmern und der gleichzeitigen Verschreibung von Arzneimitteln, die die kognitive Leistung negativ beeinträchtigen können
Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie
Land	Vereinigte Staaten von Amerika
Studiendauer/ Follow-up	Jänner 2000 bis Dezember 2002
Studienablauf	<u>Definition Behandlungskontinuität mit ChE-Hemmern:</u> Patientinnen und Patienten, die zumindest fünf Rezeptausstellungen für jeweils eine Monatspackung desselben ChE-Hemmers (ohne Behandlungspause dazwischen) verschrieben bekommen haben; Intervall zwischen dritter und vierter Verschreibung darf nicht länger als vier Monate (124 Tage) sein Eine Liste mit ausgewählten Arzneimitteln, die die kognitive Leistung negativ beeinträchtigen, befindet sich im Anhang der hier beschriebenen Studie.
Power	K. A.
Behandlung	Sämtlich verschriebene ChE-Hemmer
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	1.183 Patientinnen und Patienten (M: ca. 25 %, W: ca. 75 %) Durchschnittsalter 82,4 Jahre
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	1. 45-jährige oder ältere Personen, die während des Beobachtungszeitraums der Studie medizinische Versorgung durch das Rhode-Island-Medicaid-Programm erhalten haben 2. Mindestens eine Rezeptausstellung für Donezepil, Galantamin, Rivastigmin oder Tacrin im Beobachtungszeitraum der Studie
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	1. Behandlungsbeginn mit ChE-Hemmern vor 1. März 2000 2. Behandlungsbeginn mit ChE-Hemmern nach 30. Juni 2002 3. Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums verschiedene ChE-Hemmer verschrieben bekommen haben
Sponsor(en)	K. A.
Ergebnisse	Eine von vier Personen bricht innerhalb von sechs Monaten die Behandlung mit ChE-Hemmern ab. Behandelte Personen im Alter von 85 Jahren und darüber weisen häufiger eine kontinuierliche Behandlung mit ChE-Hemmern auf als andere Studienteilnehmer/innen (77 % versus 71 %, $p < 0,05$ ), Kaukasier im Vergleich zu den anderen Untersuchten (74 % versus 52 %, $p < 0,001$ ). Eine höhere Behandlungskontinuität ist zudem bei Personen gegeben, die in Langzeitpflegeeinrichtungen untergebracht sind, im Vergleich zu Personen, die nicht betreut werden. Personen, denen Medikamente verschrieben werden, welche die kognitive Leistung verschlechtern, haben ein höheres Risiko, die ChE-Hemmer-Therapie abubrechen (Odds Ratio: 1,56, 95%-Konfidenzintervall: 1,13–2,16).  Um bei dementen Patientinnen und Patienten die kognitive Leistung zu verbessern und die Wirksamkeit der ChE-Hemmer-Therapie zu erhöhen, müssen iatrogene Ursachen der Demenz bei medizinischen Behandlungen berücksichtigt werden. Eine gleichzeitige Verschreibung von Medikamenten, die die kognitive Leistung negativ beeinträchtigen, sollte vermieden werden.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	K. A.

ChE-Hemmer = Cholinesterasehemmer; F = Frauen; K. A = keine Angaben; M = Männer

Quelle: Kogut et al. (2004)<sup>35</sup>, GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A 8.7: Okereke et al. (2004)

<b>Concurrent administration of donepezil HCl and levodopa/carbidopa in patients with Parkinson's disease: assessment of pharmacokinetic changes and safety following multiple oral doses</b>	
Fragestellung	Sicherheit bzw. mögliche Arzneimittelinteraktionen bei einer gleichzeitigen Einnahme von ChE-Hemmern (Donepezil) und Levodopa/Carbidopa
Studiendesign	Randomisierte, doppelt-blinde Kontrollstudie
Land	Vereinigte Staaten von Amerika
Studiendauer	30 bzw. 15 Tage
Studienablauf	<p>25 Personen, die an Parkinson erkrankt waren und mit Levodopa/Carbidopa behandelt wurden (tägliche Einnahme alle 4 bis 8 Stunden), bekamen in zwei Behandlungsperioden (jeweils 15 Tage, anschließend 2 Wochen Pause zwischen den Behandlungsperioden) zusätzlich zu ihrer Medikation einmal täglich Donepezil HCl (5 mg) oder ein Placebo verabreicht (die Auswahl der Personen, die das Placebo bzw. Donepezil HCl erhielten, erfolgte per Zufall).</p> <p>26 gesunde Personen (Zuordnung nach Geschlecht, Alter und Gewicht mit Interventionsgruppe) nahmen in einem Zeitraum von 15 Tagen (eine Behandlungsperiode) 5 mg Donepezil HCl ein (keine Verblindung).</p> <p>Für pharmakokinetische Untersuchungen wurden Blutabnahmen vor, während bzw. nach der 15-tägigen Einnahme durchgeführt. Alle Studienteilnehmer waren an Restriktionen hinsichtlich zusätzlicher Medikamenteneinnahme und Ernährung gebunden.</p>
Power	p-Wert $\leq 0,05$
Behandlung	Donepezil HCl (Aricept)
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	Interventionsgruppe: 25 Personen, Kontrollgruppe: 26 Personen Durchschnittsalter: Interventionsgruppe 74,0 $\pm$ 1,9 Jahre, Kontrollgruppe 71,2 $\pm$ 1,7 Jahre K. A. zum Geschlecht
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	<p>Alter <math>&gt; = 30</math> a</p> <p>Interventionsgruppe: Vorliegen einer Parkinsondiagnose, tägliche Einnahme von Levodopa/Carbidopa alle vier bis 8 Stunden, Gewicht max. 20 % vom Idealgewicht abweichend</p> <p>Kontrollgruppe: völlige Gesundheit (wurde nicht definiert)</p>
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	<p>Schwangerschaft</p> <p>Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vergangenheit bzw. positiver Urintest hinsichtlich einer verbotenen Substanz</p> <p>Blutspenden oder Blutverlust einen Monat vor Studienbeginn</p> <p>Interventionsgruppe: Raucher; Personen, die andere nikotinhaltige Produkte zu sich nehmen</p>
Sponsor(en)	K. A.
Ergebnisse	Die Studie zeigt keine klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen zwischen Donepezil HCl und Levodopa/Carbidopa auf. Kleine Veränderungen hinsichtlich der Pharmakokinetik von Levodopa wirkten sich nicht auf die motorische Funktion aus. Bei Personen, die Levodopa/Carbidopa und Donepezil HCl gleichzeitig einnahmen, wurde das Auftreten von Nebenwirkungen geringfügig häufiger beobachtet als bei Studienteilnehmern, die nur Donepezil HCl einnahmen. Die Nebenwirkungen, die bei einer gleichzeitigen Einnahme von Donepezil und Levodopa/Carbidopa entstehen, sind cholinomimetischen Wirkungen von Donepezil zuzuschreiben und nicht einer Arzneimittelinteraktion zwischen der eingenommenen Medikation. Eine gleichzeitige Verschreibung von Donepezil und Levodopa/Carbidopa kann bei an Parkinson erkrankten Personen durchgeführt werden.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	K. A.

ChE-Hemmer = Cholinesterasehemmer; K. A. = keine Angaben; max. = maximal

Quelle: Okereke et al. (2004)<sup>40</sup>, GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A 8.8: Schubert et al. (2006)

<b>Comorbidity Profile of Dementia Patients in Primary Care: Are They Sicker?</b>	
Fragestellung	Vergleich der Häufigkeit von Komorbiditäten älterer Patientinnen und Patienten mit oder ohne Demenzerkrankung aus einem öffentlichen ländlichen 450-Betten-Spital (Wisher Health Services) und sieben allgemeinmedizinischen Gemeindezentren in Indianapolis
Studiendesign	Querschnittsuntersuchung
Land	Vereinigte Staaten von Amerika
Studiendauer	Einschlussperiode: Jänner 2002 bis Oktober 2003
Studienablauf	Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, werden einem neuropsychologischen Test unterzogen. Demenz wird durch einen Expertenausschuss v. a. mittels eines 6-Fragen-Screeninginstrumentes und Verwendung der ICD-10-Kriterien und Begleiterkrankungen v. a. mittels des CDS diagnostiziert.
Power	Unterschiedliche p-Werte
Behandlung	K. A.
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	3.013 Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren Durchschnittsalter: 73,4 66,6 % Frauen Patientinnen und Patienten mit Demenzerkrankung: 107
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Patientinnen und Patienten > = 65 Jahre Erhalt von medizinischer Betreuung im 450-Betten-Spital (Wisher Health Services) oder in einer der sieben allgemeinmedizinischen Gemeindezentren zwischen Jänner 2002 und Oktober 2003
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Patientinnen und Patienten, die Hauskrankenpflege erhalten Gefängnisinsassen Patientinnen und Patienten, die nicht englischsprachig sind Patientinnen und Patienten, die über keinen Telefonanschluss verfügen Patientinnen und Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nicht im 450-Betten-Spital (Wisher Health Services) oder in einer der sieben allgemeinmedizinischen Gemeindezentren behandelt wurden
Sponsor(en)	Agency for Healthcare Research and Quality
Ergebnisse	Von 3.013 Patientinnen und Patienten konnte bei 107 eine Demenzerkrankung nachgewiesen werden. Der mittlere MMSE-Score aller Demenzerkrankten beträgt $17,7 \pm 5,3$ . Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Demenzpatientinnen und -patienten im Durchschnitt an 2,4 chronischen Begleiterkrankungen leiden und durchschnittlich 5,1 Medikamente erhalten. Bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Demenz findet sich mindestens ein anticholinerges Präparat und bei 20 % mindestens ein psychotropes Präparat in der Medikamentenanamnese. Nach Bereinigung für Alter, Rasse und Geschlecht findet sich bei Patientinnen und Patienten mit Demenzerkrankung ein ähnliches Spektrum an Begleiterkrankungen wie bei jenen ohne Demenzerkrankung (mittlere Anzahl an chronischen Begleiterkrankungen: 2,4 vs. 2,3; $p = 0,66$ ; durchschnittlicher SCD: 5,8 vs. 6,2; $p = 0,83$ ). Es zeigt sich eine Korrelation zwischen Komorbidität und funktionellem und kognitivem Status bei Patientinnen und Patienten mit Demenzerkrankung.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine

CDS= Chronic Disease Score; ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; K. A. = keine Angaben; MMSE = Mini Mental State Examination

Quelle: Schubert et al. (2006)<sup>43</sup>, GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A 8.9: Stahl et al. (2003)

<b>Co-use of donepezil and hypnotics among Alzheimer's disease patients living in the community</b>	
Fragestellung	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung von Donepezil und möglichen Schlafproblemen in großen, unterschiedlichen Kohorten von Personen mit Alzheimer-Erkrankung, die mit Donepezil und anderen ChE-Hemmern und gleichzeitig mit verschreibungspflichtigen Schlafmitteln behandelt werden.
Studiendesign	Querschnittstudie, Sekundäranalyse Daten stammen vom „Alzheimer's Disease Caregiver“-Projekt → Sekundäranalyse der Daten (Gruppe 1 und Gruppe 3 sowie Menschen, die in beiden Gruppen teilnahmen)
Land	Vereinigte Staaten von Amerika
Studiendauer/ Follow-up	K. A. Ledigliche Angabe, dass die Teilnehmer der ersten und der dritten Gruppe im April 1997 und Juni 1998 in die jeweiligen Gruppen aufgeteilt wurden.
Power	K. A.
Behandlung	Donepezil oder andere ChE-Hemmer Schlafmittel (Zolpidem tartrate und/oder Temazepam)
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, gesamte Studie: K. A. Durchschnittsalter: 77,63 Jahre (+/-9,03a) Geschlechterverteilung: 36,67 % M, 63,33 % F  Pflegerinnen und Pfleger, gesamte Studie: Anzahl: 2.638 Pflegerinnen und Pfleger von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, davon 1.112 Auskunftgebende in Gruppe 1, 980 in Gruppe 3 und 546 in beiden Gruppen Durchschnittsalter: 57,54 Jahre (+/-13,51a) Geschlechterverteilung: 21,19 % M, 78,81% F
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Vollständige Daten zur Anwendung von Donepezil und Einnahme von Schlafmitteln
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Personen, die Alzheimer-Patientinnen und Patienten in Alten- oder Pflegeheimen betreuen Start der Behandlung mit Schlafmitteln vor der Behandlung mit Donepezil
Sponsor(en)	K. A.
Ergebnisse	Gesamt: Behandlung mit Schlafmittel: 5,04 % Behandlung mit ChE-Hemmer: Donepezil: 18,99 %, Tacrin: 4,69 %, Rivastigmine: 0,70 %.  Behandlung mit Schlafmitteln – Subgruppen: Gruppe 1: 3,15 %; Gruppe 3: 6,63 %; Teilnahme in beiden Gruppen: 6,04 %  Behandlung mit Donepezil – Subgruppen: Gruppe 1: 78 bekommen Donepezil (7 %), 1.034 bekommen kein Donepezil Gruppe 3: 278 bekommen Donepezil (28,37 %), 702 bekommen kein Donepezil Teilnahme in beiden Gruppen: 145 bekommen Donepezil (26,56 %), 401 bekommen kein Donepezil  Behandlung mit Tacrin, Gruppe 1 bzw. Gruppe 3: ca. 3,90 % Behandlung mit Tacrin, Teilnahme in beiden Gruppen: 8,30 % Behandlung mit Rivastigmine, Gruppe 3: 0,63 %  Unterschiede Verabreichung von Schlafmitteln bei Donepezil-Nutzern vs. Nicht-Nutzern, Gesamt: signifikante Unterschiede Verabreichung von Schlafmitteln: 9,78 % (Donepezil-Nutzer) (p < 0,001) Verabreichung von Schlafmitteln: 3,93 % (Nicht-Nutzer, kein Donepezil) (p < 0,001)  Unterschiede Verabreichung von Schlafmittel bei Donepezil vs. kein Donepezil, Subgruppen: Gruppe 1: Donepezil + Schlafmittel = 8,97 % (p = 0,002) Gruppe 1: kein Donepezil, aber Schlafmittel = 2,71 % (p = 0,002) Gruppe 3: Donepezil + Schlafmittel = 8,99 % (p = 0,062) Gruppe 3: kein Donepezil, aber Schlafmittel = 5,70 % (p = 0,062)

	<p>Teilnahme in beiden Gruppen: Donepezil + Schlafmittel = 11,72 % (p &lt; 0,001)</p> <p>Teilnahme in beiden Gruppen: kein Donepezil, aber Schlafmittel = 3,99 % (p &lt; 0,001)</p> <p>Die Odds Ratio (OR) für Schlafmittel bei Donepezil-Anwendern bzw. Nicht Anwendern liegt bei 2,65 (95 % CI, p &lt; 0,001)</p> <p>Die OR für Donepezil-Anwender bzw. Nicht Anwender ist signifikant bzw. nahe signifikant in den drei Subgruppen.</p> <p>Statistischer Zusammenhang zwischen Einnahme von Donepezil und erhöhter Einnahme von Schlafmitteln.</p>
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	K. A.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Ursache angeführt, warum es einen signifikanten Zusammenhang zwischen unruhigem Verhalten und Schlafmittel-Gebrauch gibt</li> </ul> <p>Methodische Limitationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Untersuchung der Schlaflosigkeit, sondern es wurde nur darauf geschlossen, weil die Patientinnen und Patienten Schlafmittel eingenommen hatten</li> <li>▪ Unklare Zuordnung von Patientinnen und Patienten, die andere ChE-Hemmer eingenommen haben (z. B. zu den Nicht-Donepezil-Anwendern)</li> <li>▪ Beschränkungen bei der Feststellung der Reihenfolge der Arzneimittelaufnahme</li> <li>▪ Beschränkung der Schlafmittel auf zwei Präparate</li> <li>▪ Keine geographische Einschränkung, niedrige Rücklaufquote</li> </ul>
Schlussfolgerungen	Die Einnahme von Donepezil bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung könnte mit erhöhten Schlafproblemen zusammenhängen. Weitere Forschung ist notwendig, um diesen Zusammenhang zu belegen. In der Studie wurden keine Aussagen zu den Interaktionen zwischen Donepezil und Schlafmitteln getätigt.

ChE-Hemmer = Cholinesterase-Hemmer; Confidence Interval / Konfidenzintervall; F = Frauen;

K. A. = Keine Angabe; M = Männer; OR = Odds Ratio

Quelle: Stahl et al. (2003)<sup>44</sup>, GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A 8.10: Tavassoli et al. (2007)

<b>Drug Interactions with Cholinesterase Inhibitors</b> <b>An Analysis of the French Pharmacovigilance Database and a Comparison of Two National Drug Formularies</b>		
Fragestellung	Analyse von Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) mit anderen Arzneimitteln aus der französischen Pharmakovigilanz-Datenbank sowie Vergleich des Informationsgehaltes von zwei Arzneimittelinformationssystemen (French National Formulary, British National Formulary) und deren Aussagekraft hinsichtlich Arzneimittelinteraktionen bei ChE-Hemmern.	
Studiendesign	Querschnittstudie	
Studiendauer/ Suchzeitraum	Donepezil: Datenbankeinträge von September 1997 bis März 2006, Rivastigmin: Datenbankeinträge von Mai 1998 bis März 2006 Galantamin: Datenbankeinträge von Jänner 2005 bis März 2006	
Methodik	Die französische Pharmakovigilanz-Datenbank wurde 1985 entwickelt, um Arzneimittelnebenwirkungen zu dokumentieren. Arzneimittelverschreiberinnen und -verschreiber sind verpflichtet, im Beipacktext nicht aufgelistete und ernsthafte Nebenwirkungen in dieser Datenbank einzutragen.	
Anzahl Datenbankeinträge	1.058 Datenbankeinträge zu Cholinesterasehemmer	
Einschlusskriterien (Datenbankeinträge)	K. A.	
Ausschlusskriterien (Datenbankeinträge)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tacrin</li> <li>• Arzneimittelinteraktionen zwischen Antipsychotika und ChE-Hemmern, die Störungen im extrapyramidalen System hervorrufen (lt. Autor sehr seltenes Auftreten)</li> </ul>	
Sponsor(en)	Keine	
Ergebnisse qualitativ und quantitativ	Aus den 1.058 Datenbankeinträgen zu ChE-Hemmern wurde bei 376 Einträgen (35,5 %) zumindest eine Arzneimittelinteraktion festgestellt. Bei 31,4 % der Einträge (n = 118) verursachten laut Expertenschätzung die Arzneimittelinteraktionen unerwartete Nebenwirkungen. Der Großteil der Arzneimittelinteraktionen stellt pharmakodynamische Interaktionen dar (65,7 %, 247 Einträge). Die häufigsten Interaktionen fanden zwischen ChE-Hemmern und bradykardisierenden bzw. anticholinergen Arzneimitteln statt. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen sind kardiovaskuläre, gefolgt von neurologischen Nebenwirkungen.	
	<b>Interaktionen zwischen ChE-Hemmern und anderen Arzneimitteln:</b>	
	<b>a) Pharmakodynamische Interaktionen</b>	
	<table border="1"> <tr> <td>Depolarisierende Muskelrelaxanzien (Suxamethonium Chlorid)</td> <td>Erhöhung der Effekte der Muskelrelaxanzien</td> </tr> </table>	Depolarisierende Muskelrelaxanzien (Suxamethonium Chlorid)
Depolarisierende Muskelrelaxanzien (Suxamethonium Chlorid)	Erhöhung der Effekte der Muskelrelaxanzien	

Ergebnisse qualitativ und quantitativ	Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien	Antagonisierende Effekte auf die Muskelrelaxanzien
	Anticholinergika (Atropin, Scopolamin, Arzneimittel zur Behandlung der Harninkontinenz, Antitussiva (Hustenmittel), einige der Medikamente, die in der Therapie der Parkinson Erkrankung zum Einsatz kommen, Antidepressiva vom Imipramin-Typ, Atrope Medikamente mit bronchialerweiternder Wirkung, Atrope Medikamente mit antispastischer Wirkung, Antihistaminika, einige Antiarrhythmika, Phenothiazin-Derivat, pupillenerweiternde Augentropfen)	Pharmakologischer Antagonismus
	Cholinergika	Steigerung der cholinergen Effekte
	Medikamente zur Behandlung der Bradykardie	Bradykardie
	Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker)	Bradykardie
	Digoxin	Bradykardie
	Calciumkanalblocker	Bradykardie
	Amiodaron	Bradykardie
	Medikamente mit möglichem „Torsades de pointes“-Nebenwirkungsprofil	Torsade-de-pointes-Tachykardie
	<b>b) Pharmakokinetische Interaktionen</b>	
	CYP3A4 Inhibitoren (Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Azol-Antimykotika, Proteaseinhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin)	Hemmung des ChE Metabolismus und Erhöhung der ChE-Plasma Konzentration
	Erythromycin	Inhibition des ChE Metabolismus und Erhöhung seiner Plasma Konzentration
	Ketoconazol	Inhibition des ChE Metabolismus und Erhöhung seiner Plasma Konzentration
	CYP2D6 Inhibitoren (Fluoxetin, Paroxetin, Qininidin, Thioridazin)	Beschleunigung des ChE Metabolismus und Reduktion der ChE-Plasma Konzentration
Induktoren mikrosomaler Leberenzyme (Alkohol, Antiepileptika, Rifampicin, Rifabutin, Efavirenz, Nevirapin, Griseofulvin)	Erhöhung des ChE-Metabolismus und Reduktion seiner Plasma Konzentration	
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine	
Limitationen	In der Pharmakovigilanz-Datenbank können Datenbankeinträge maximal sechs Arzneimittel umfassen, d. h. dass Arzneimittelinteraktionen, die bei Patienten auftreten, die mehr als sechs Arzneimitteln einnehmen, nicht identifiziert werden konnten.	

ChE-Hemmer = Cholinesterasehemmer, K. A. = Keine Angabe, lt. = laut

Quelle: Tavassoli et al. (2007)<sup>46</sup>, GÖG/BIQG-eigene Darstellung

## 8.2.2 Systematische Übersichtsarbeiten

Tabelle A 8.11: Sultzer (2006)

<b>Pharmacologic treatment of dementia-related psychosis in the elderly</b>	
Ziel/Fragestellung	Zusammenfassung von zentralen Informationen über die Verwendung von atypischen Antipsychotika zur Behandlung von demenzbezogenen Psychosen
Design	Review
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: RCT und klinische Studien Ausschlusskriterien: keine Angaben
Datenbanken	PubMed
Suchzeitraum	K. A.
Methodik	Key words: „dementia“, „alzheimer’s“, „atypical antipsychotic“, Namen von speziellen Psychopharmaka  Zusammengefasste Analyse von drei doppelblinden, placebokontrollierten Studien über die Anwendung von Risperidon bei dementen Patientinnen und Patienten (n = 744) in Pflegeheimen, um verhaltensbezogene und psychische Störungen behandeln zu können; weitere Analysen einzelner Studien, die neben der Wirksamkeit von Risperidon auch die Wirksamkeit von Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin untersuchen
Anzahl Primärstudien	15
Ergebnisse qualitativ und quantitativ	Die analysierten Studien zeigen, dass atypische Antipsychotika zur Behandlung von Beschwerden und Verhaltensauffälligkeiten bei an Alzheimer oder an anderen Formen der Demenz erkrankten Personen wirksam sind. Trotz der Klassifizierung von Arzneimitteln in denselben Gruppen zeigen die einzelnen Wirkstoffe der Arzneimittel unterschiedliche Verträglichkeit und Nebenwirkungen. Bei der Medikamentenverschreibung sollte das Vorliegen von Komorbidität bzw. die gleichzeitige Einnahme von mehreren Medikamenten berücksichtigt werden.
Bemerkungen	Nebenwirkungen werden in den einzelnen Studien beschrieben; es werden keine Wechselwirkungen zwischen mehreren Medikamenten beschrieben.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	K. A.

RCT = Randomisierte Kontrollstudie, K. A. = keine Angabe

Quelle: Sultzer (2006)<sup>45</sup>, GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A 8.12: Thompson et al. (2004)

<b>The benefits and risks associated with cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease</b>	
Ziel/Fragestellung	Beschreibung des Nutzens und der Risiken von ChE-Hemmern bei der Alzheimer-Erkrankung
Design	Systematische Übersichtsarbeit
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Literatur in Englisch</li> <li>▪ Randomisierte kontrollierte Studien</li> <li>▪ humanmedizinischer Themenschwerpunkt</li> </ul>
Datenbanken	Medline
Suchzeitraum	Jänner 1980 bis Februar 2004
Methodik	Schlagnwortsuche in Medline: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cholinesterase inhibitor AND Alzheimer</li> <li>▪ individual Cholinesterase inhibitor (donepezil or Aricept; galantamine, galanthamine or Reminyl; rivastigmine or Exelon) AND Alzheimer..</li> </ul>
Anzahl Primärstudien	K. A.
Ergebnisse qualitativ und quantitativ	<p>Die Wirksamkeit der ChE-Hemmer Donepezil, Rivastigmine und Galantamine zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz (Verbesserung der kognitiven Wahrnehmung, des Verhaltens, der Funktionsfähigkeit des Körpers und bei der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens) konnte in Studien bestätigt werden. Weiters reduzieren sie die Belastung der Pflegerinnen und Pfleger von Demenz-Erkrankten und verzögern die Notwendigkeit, Alzheimer-Patientinnen und Patienten in Pflegeheimen zu betreuen.</p> <p>ChE-Hemmer werden von den Demenz-Erkrankten gut vertragen, Nebenwirkungen sind zumeist dosisabhängig. Folgende Nebenwirkungen können bei Einnahme der ChE-Hemmer auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, verbunden mit Gewichtsreduktion), kardiorespiratorische Nebenwirkungen,</li> <li>• das zentrale Nervensystem betreffende Nebenwirkungen (Schwindel, Kopfschmerzen, Angstzustände, Depressionen, Apathie, Halluzinationen, Ruhelosigkeit)</li> <li>• extrapyramidale, urogenitale (Inkontinenz) und muskuloskeletale (Muskelschmerzen) Symptome</li> <li>• Schlafstörungen</li> </ul> <p>Es konnten einige wenige klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen zwischen ChE-Hemmern und anderen Medikamenten in Studien festgestellt werden (Donepezil mit Cimetidin, Ketoconazol, Theophyllin, Digoxin und Warfarin). Interaktionen Donepezil und Paroxetine: Verstärkung der gastrointestinalen Nebenwirkungen, Aggressionen, Beunruhigung, Schlaflosigkeit.</p> <p>Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von ChE-Hemmern und Betablockern oder Antiarrhythmika sowie bestimmter Anästhetika.</p>
Bemerkungen	Zu den Interaktionen zwischen ChE-Hemmern und anderen Medikamenten wurden erst wenige Untersuchungen durchgeführt bzw. Einzelfälle beschrieben.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	K. A.

K. .A. = Keine Angabe; ChE-Hemmer = Cholinesterasehemmer

Quelle: Thompson et al. (2004)<sup>47</sup>, GÖG/BIQG-eigene Darstellung

## 8.3 Darlegung von Interessenkonflikten

Tabelle A 8.13: Darlegung von Interessenkonflikten

Autor(in)/Reviewer(in)	Interessenkonflikte
Brunner-Ziegler Sophie (Autorin)	<i>keine</i>
Knaller Christine (Autorin)	<i>keine</i>
Pertl Daniela (Autorin)	<i>keine</i>
Psota Georg (Reviewer)	<i>Siehe Erläuterung im Formular zur Erklärung eventueller Interessenkonflikte</i>

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

## 8.4 Ausgeschlossene Literatur

Tabelle A 8.14: Ausgeschlossene Literatur

Autorin(nen)/Autor(en) und Jahr	Ausschlussgrund
Broadway et al. (2007), Burton et al. (2004), Elmer et al. (2004), Hajjar et al. (2003), Hanagasi et al. (2005), Hilmer et al. (2007), Mintzer et al. (2003), N.N. (2009), Poewe et al. (2003), Rowan et al. (2005), Schlesselman et al. (2008), Schrag et al. (2004), Starr et al. (2004), Wedekind et al. (2005).	Andere Fragestellung bzw. andere Erkrankung als Schwerpunkt

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung