

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- M 1 CHANDRA, D. et al.: *Ann. Intern. Med.* 2009; **151**: 180-90  
 M 2 KUIPERS, S. et al.: *J. Intern. Med.* 2007; **262**: 615-34  
 M 3 PHILBRICK, J.T. et al.: *J. Gen. Intern. Med.* 2007; **22**: 107-14  
 M 4 ARYAL, K.R., AL-KHAFFAF, H.: *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006; **31**: 187-99  
 M 5 KUIPERS, S. et al.: *PLoS Medicine* 2007; **4**: e290  
 M 6 CLARKE, M.J. et al.: *Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Stand Apr. 2007; Zugriff Mai 2012  
 R 7 CESARONE, M.R. et al.: *Angiology* 2002; **53**: 1-6  
 R 8 SCURR, J.H. et al.: *Lancet* 2001; **357**: 1485-9  
 9 General Medical Council, UK: Minutes vom 15. Juni 2007 <http://webcache.gmc-uk.org/minutesfiles/3313.HTML>  
 10 KAHN, S.R. et al.: *Chest* 2012; **141** (2) (Suppl.): e195S-e226S  
 11 S3-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 18. März 2009; [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-001L\\_S3\\_Thromboembolie-Prophylaxe\\_2010.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001L_S3_Thromboembolie-Prophylaxe_2010.pdf)  
 12 WATSON, H.G., BAGLIN, T.P.: *Br. J. Haematol.* 2011; **152**: 31-4  
 13 Finnish Medical Society Duodecim: Prevention of venous thromboembolism, 2010; über <http://guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=34957>  
 14 SCHOBERSBERGER, W. et al.: *VASA* 2008; **37**: 311-7

## DONEPEZIL UND MEMANTIN BEI ALZHEIMER-DEMENTZ: DOMINO-STUDIE

Ich hätte gerne eine Stellungnahme zur DOMINO-Studie mit Donepezil (ARICEPT, Generika) und Memantin (AXURA, EBIXA) bei Morbus ALZHEIMER.

K. BETHKE (Fachärztin für Allgemeinmedizin/Geriatrie)  
 D-04129 Leipzig  
 Interessenkonflikt: *keiner*

Die therapeutischen Effekte von Antidementiva sind gering, ihre klinische Relevanz umstritten. Nach Schätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) würde allenfalls eine kleine Minderheit der Demenzpatienten von Cholinesterasehemmern wie Donepezil (ARICEPT, Generika) im Sinne eines relevanten Ansprechens profitieren: bis zu 16% im Hinblick auf kognitive Fähigkeiten und bis zu 8% im Hinblick auf Alltagsbewältigung (vgl. a-t 2006; **37**: 110).<sup>1,2</sup> Unter dem NMDA-Rezeptorantagonisten Memantin (AXURA, EBIXA), dem das IQWiG erst im zweiten Anlauf nach Einreichen weiterer Daten durch den Hersteller einen gewissen Nutzen bescheinigt hat, sind die entsprechenden Raten mit 10% bzw. 5% noch geringer (vgl. a-t 2009; **40**: 84).<sup>3</sup> Für einen günstigen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten oder der Betreuer gibt es keine Belege.<sup>1,2,4</sup> Obwohl für eine chronische Erkrankung vorgesehen, sind die Antidementiva zudem überwiegend in kontrollierten Studien von nicht mehr als sechsmonatiger Dauer geprüft.

Vorhersehen, wer profitiert, lässt sich nicht. Auf Beschluss des **Gemeinsamen Bundesausschuss** ist zu Lasten der GKV eine Fortführung der Behandlung jenseits von 24 Wochen nur bei erfolgreichem Therapieversuch zulässig.<sup>5</sup> Da die Erkrankung jedoch auch unter der Therapie fortschreitet, fehlt es – abgesehen von Unverträglichkeit – an Kriterien, nach denen im Einzelfall begründet über eine Weiterbehandlung oder Absetzen entschieden werden könnte. Geht die Demenz unter der Therapie mit Cholinesterasehemmern in eine schwere Form über, ist die Therapie zudem off label, da diese Mittel nur bei leichter bis mäßiger Demenz zugelassen sind. Die **S3-Leitlinie** von 2009 empfiehlt bei Verträglichkeit die fortlaufende Einnahme von Cholinesterasehemmern, auch wenn ein schweres Stadium erreicht wird. Bei schwerer Demenz soll außerdem Zusatz von Memantin in Betracht gezogen werden.<sup>6</sup>

In die mit öffentlichen Geldern geförderte **DOMINO\*-Studie** werden 295 Patienten mit mäßiger bis schwerer ALZHEIMER-Demenz aufgenommen (5 bis 13 Punkte, im Mittel 9,1 Punkte auf der standardisierten Mini-Mental-State-Examination-Skala [SMMSE]\*\*). Sie haben bereits längere Zeit, meist ein bis fünf Jahre, Donepezil eingenommen, und ihre

\* **DOMINO** = Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease

\*\* **SMMSE** = Skala mit insgesamt 30 Punkten, misst kognitive Funktion im Alter; Punktzahl über 25 normale kognitive Funktion, Punktzahl von 20-25 milde, von 10-19 mäßige und von höchstens 9 schwere Demenz.<sup>11</sup>

Ärzte erwägen einen Therapiewechsel. Die Patienten werden im faktoriellen Design (a-t 2008; **39**: 119) randomisiert vier Therapiestrategien zugeteilt: Fortsetzung der Einnahme von Donepezil (täglich 10 mg) oder Absetzen (vier Wochen lang täglich 5 mg, dann Donepezilplazebo), jeweils entweder mit zusätzlichem Memantin (initial 5 mg, Zieldosis 20 mg ab Woche 4) oder Memantinplazebo.<sup>7</sup>

Im Verlauf der einjährigen Nachbeobachtung verschlechterten sich die kognitiven und Alltagsfähigkeiten, die mit der SMMSE- bzw. der Bristol-Activities-of-Daily-Living-Skala (BADLS)\* erfasst werden (primäre Endpunkte), in allen vier Gruppen. Patienten, die Donepezil beibehalten, schneiden im Vergleich zu denen, die es absetzen, auf beiden Skalen signifikant besser ab, mit einer Differenz auf der SMMSE von 1,9 Punkten (95% Konfidenzintervall [CI] 1,3-2,5), auf der BADLS von -3,0 Punkten (95% CI -4,3 bis -1,8). Die minimale klinisch relevante Differenz betrüge nach Berechnungen der Autoren auf der SMMSE 1,4 Punkte, auf der BADLS -3,5 Punkte. Memantin beeinflusst beide Skalen ebenfalls signifikant besser als Plazebo, allerdings liegen die geringen Unterschiede beide Male unterhalb der Relevanzschwelle (SMMSE: 1,2; 95% CI 0,6-1,8 Punkte; BADLS: -1,5; 95% CI -2,8 bis -0,3 Punkte). Zusatz von Memantin zu Donepezil unterscheidet sich zudem nicht signifikant von Donepezil allein. Auf die Lebensqualität der Patienten oder der Betreuer hat keins der beiden Mittel einen signifikanten Einfluss.<sup>7</sup>

Ein um 1,9 Punkte geringerer Abfall auf der SMMSE-Skala könnte angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Patienten ein relevanter Unterschied sein. Aufgrund des Absetzdesigns ist das Ergebnis jedoch nicht leicht zu interpretieren: Das schlechtere Abschneiden nach Absetzen von Donepezil könnte durch Verlust der therapeutischen Wirksamkeit bedingt sein, aber auch durch ein Entzugssyndrom. Unter Donepezil steigt die Acetylcholinesterase im Gehirn signifikant an, wahrscheinlich als Reaktion auf die chronische Hemmung. Laut begleitendem Editorial könnte für einen wirksamen Schutz vor Entzugssyndrom langsames Ausschleichen von Donepezil als in der Studie praktiziert erforderlich sein.<sup>8</sup> Da zudem die Alltagskompetenz nicht relevant und die Lebensqualität gar nicht beeinflusst wird, liefert die DOMINO-Studie unseres Erachtens keine hinreichenden Belege dafür, dass bei Patienten, bei denen Zweifel über die Fortdauer einer Donepeziltherapie bestehen, durch Absetzen viel versäumt wird.

Die geringe und klinisch offenbar nicht relevante Wirksamkeit von Memantin bei ALZHEIMER-Demenz wird bestätigt. Der gänzlich ausbleibende Nutzen bei Kombination mit Donepezil widerspricht einer 6-Monats-Studie mit ähnlich schwer erkrankten Patienten, die einen Vorteil der Kombination gegenüber der Monotherapie mit Donepezil findet,<sup>9</sup> stimmt aber mit einer weiteren Studie bei leichter bis mäßiger Demenz überein, in der die Kombination ebenfalls nicht besser abschneidet als ein Cholinesterasehemmer allein.<sup>10</sup> Angesichts der widersprüchlichen Daten zur Kombinationsbehandlung sollte diese unseres Erachtens derzeit nur im Rahmen kontrollierter Studien verwendet werden.

■ **Die Effekte von Cholinesterasehemmern bei Demenz sind gering und allenfalls bei einer kleinen Minderheit von Patienten von klinischer Relevanz.**

■ **Wer von einer längerfristigen Therapie profitiert, lässt sich derzeit nur nach klinischem Eindruck im Einzelfall entscheiden, z.B. durch Absetzversuche. Aus Studien ableitbare Kriterien für Ansprechen oder Therapieversagen fehlen.**

■ **Bei Patienten, bei denen Zweifel über eine Fortsetzung der Therapie bestehen, wird nach den Ergebnissen der aktuell publizierten DOMINO-Studie nicht viel versäumt, wenn das Mittel abgesetzt wird: Beibehalten von Donepezil (ARICEPT) wirkt sich nicht besser auf die Lebensqualität und**

\* **BADLS** = Skala von 0 bis 60 Punkten, misst Alltagskompetenz von Demenzpatienten, die von den Betreuern beurteilt wird; höhere Punktzahl bedeutet schlechtere Funktion.<sup>7,12</sup>

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und Schweiz  
(Beispiele)

Donepezil:  
ARICEPT  
(A, CH)

Memantin:  
EBIXA  
(A, CH)