

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
Prof. Dr. Rainer Rupprecht
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

MEMANTIN
NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG UNTER VERSORGUNGSMEDIZINISCHEN BEDINGUNGEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Maximilian Antel

2015

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
Prof. Dr. Rainer Rupprecht
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

MEMANTIN
NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG UNTER VERSORGUNGSMEDIZINISCHEN BEDINGUNGEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Maximilian Antel

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Peter Proff
Tag der mündlichen Prüfung	11. Februar 2016, 12:00 Uhr

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1.	Inzidenz der Demenz	6
1.2.	Primäre und sekundäre Demenzformen	7
1.3.	Epidemiologie der Demenz	8
1.4.	Pathologie und Pathophysiologie der Demenz	9
1.5.	Risikofaktoren für die Entstehung der Demenz	11
1.6.	Prävention und Therapiemöglichkeiten der Demenz	13
1.7.	Ziel der vorliegenden Arbeit	13
2.	Patientenkollektiv und Methoden	15
2.1.	Wirkstoffprofil von Memantin	15
2.2.	Klinische Anwendungsbeobachtung	15
3.	Ergebnisse	17
3.1.	Wirkstoffprofil von Memantin	17
3.1.1.	Chemische und physikalische Klassifizierung	17
3.1.2.	Organoleptische Eigenschaften	17
3.1.3.	Präparate-spezifische Eigenschaften	18
3.1.3.1.	Zugelassene Indikation	18
3.1.4.	Wirkstoffprofil von Memantin: Pharmakodynamische Daten	18
3.1.4.1.	Daten	18
3.1.4.2.	Wirkmechanismus	19
3.1.4.3.	Präklinische Untersuchungen	23
3.1.4.4.	Klinische Wirksamkeit	23
3.1.4.5.	Sicherheit und Verträglichkeit	28
3.1.5.	Wirkstoffprofil von Memantin: Pharmakokinetische Daten	29
3.1.5.1.	Daten	29
3.1.5.2.	Resorption	31
3.1.5.3.	Verteilung im Organismus	31

3.1.5.4.	Biotransformation	31
3.1.5.5.	Elimination	31
3.1.5.6.	Linearität	32
3.1.6.	Toxikologische Eigenschaften	32
3.1.7.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	33
3.1.8.	Anwendungs- und Warnhinweise	34
3.2.	Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung	35
3.2.1.	Patientenkollektiv	35
3.2.2.	Demographische Daten	35
3.2.3.	Behandlungs- und Aufenthaltsdauer	37
3.2.4.	Diagnosen nach ICD-10	39
3.2.5.	Vormedikation und Nachmedikation	42
3.2.6.	Dosierung	45
3.2.7.	Somatische Erkrankungen	46
3.2.8.	Absetzgründe für Memantin	47
3.2.9.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	47
3.3.	Gesamtbeurteilung der Memantinvirkung	48
3.3.1.	Besserung der Symptome	48
3.3.2.	Beurteilung mittels Clinical Global Impression (CGI)	48
4.	Diskussion: Nutzen-Risiko-Bewertung	51
4.1.	Patientencharakteristika	51
4.2.	Medikamentöse Versorgung der Patienten	53
4.3.	Verträglichkeit	54
4.4.	Wirksamkeit	56
4.5.	Bewertung der Art der Anwendungsbeobachtung	58
4.6.	Abschließende Bewertung	58

5.	Zusammenfassung	61
6.	Literaturverzeichnis	63
7.	Anhang	71
7.1.	Abkürzungen	71
7.2.	Erhebungsbogen	72
8.	Danksagung	74
9.	Lebenslauf	75

1. Einleitung

1.1. Inzidenz der Demenz

Der Begriff Demenz hat seinen Ursprung von dem lateinischen Wort *Dementia*, was übersetzt etwa „abnehmender Verstand“ oder „ohne Geist“ bedeutet. Er gilt als Oberbegriff für degenerative Erkrankungsbilder, die mit einem stetigen Verlust des Gedächtnisses, des Denkens, der Erinnerung, der Orientierung oder der Verknüpfung von Denkinhalten einhergehen. Im fortgeschrittenen Stadium wird häufig eine Einschränkung bzw. ein Verlust der Erlebniswelt, der persönlichen Interessen sowie dem Ausdruck von Gefühlen beobachtet. Im Volksmund spricht man von einer Wesensänderung der betroffenen Person. Der progressive Verlust der kognitiven Fähigkeiten führt dazu, dass Betroffene ihren Alltag nicht mehr alleine meistern können, sondern auf die Pflege und Betreuung anderer angewiesen sind. Die Tabuisierung der Krankheit Demenz in der Gesellschaft ist rückläufig, nicht zuletzt liegt dies an der wachsenden Zahl der Erkrankungen. Die Deutsche Alzheimer Gesellschaft nimmt an, dass sich die Zahl der an Demenz erkrankten Menschen bis zum Jahr 2050 verdoppeln wird. Verbesserte Gesundheitsbedingungen und höhere Lebensstandards führen dazu, dass immer mehr Menschen immer älter werden. Die steigende Anzahl der Personen, die mittlerweile an Demenz leiden, hat in den letzten Jahren zu einem stetig größer werdenden Interesse in der Öffentlichkeit geführt, dies führte auch in der medizinischen Forschung zu einer intensiveren Beschäftigung mit der Thematik.

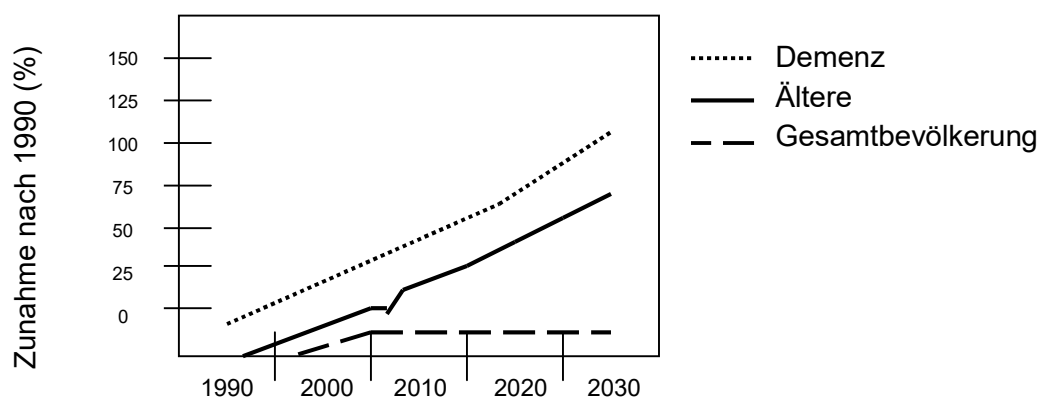


Abb. 1: Vorhersage der Zunahme an Demenzfällen (Lundbeck 2003)

1.2. Primäre und sekundäre Demenzformen

Ein allmählich progredienter Verlauf ist kennzeichnend für die Krankheit Demenz. Verminderte Aufmerksamkeitskapazität, sozialer Rückzug, Störungen bei der Informationsverarbeitung und auch depressive Verstimmungen weisen emotional gesehen sehr früh auf die Krankheit hin. Weitere klinische Kennzeichen wie Gedächtnisstörungen, Sprachprobleme, Konzentrationsschwierigkeiten oder Antriebsarmut zeigen sich ebenfalls in einem frühen Erkennungsstadium.

Die Frühdiagnose zu stellen ist freilich dennoch nicht einfach, da die Symptome initial häufig unspezifisch sind und eine breite Differentialdiagnose zulassen (Stoppe 2007). Etwa 85% der neurodegenerativen Erkrankungen gehören zur primären Demenz. Hierbei ist primär das Gehirn betroffen. Bei diesem Demenz-Typ wird zudem in degenerative Demenzformen, vaskuläre Demenzformen und Mischformen differenziert. Die degenerative Demenz wird durch die Alzheimer Erkrankung (DAT) verursacht. Morphologisch gesehen kennzeichnet diesen Typ zunehmende Atrophie bestimmter Teile der Großhirnrinde und Ablagerungen von pathologischem Eiweiß und ist zudem mit Abstand die am häufigsten auftretende Demenzform (Kornhuber 2001).

Bei der vaskulären Demenz (DVT) ist eine Mikroangiopathie mit multiplen Lakunen in den Stammganglien, im Hirnstamm und im Kleinhirn sowie Demyelinisierung im Marklager beider Großhirnhemisphären charakteristisch (Kornhuber 2001).

Die Demenzerkrankungen unterscheiden sich aufgrund ihres unterschiedlichen Verlaufs. Bei der DAT zeigt sich ein schleichender Verlauf, die Symptome und klinischen Kennzeichen nehmen stetig zu. Bei der DVT hingegen ist ein phasenhafter Verlauf mit plötzlichen Exazerbationen typisch. Beide Formen haben gemein, dass eine zunehmende Verschlechterung des Krankheitsbildes erfolgt und die Hirnschädigungen stetig zunehmen. Besonders in höherem Alter treten Mischformen beider Typen auf (Kornhuber 2001).

Die Ursachen sekundärer Demenz lassen sich internistisch sowie neurologisch erklären:

internistisch	neurologisch
• chronische Atemwegserkrankungen	• Chorea Huntington
• chronische Herzinsuffizienz	• chronisches subdurales Hämatom
• chronische Urämie	• Enzephalitis
• Elektrolytstörungen	• Hirndurchblutungsstörungen
• Exsikkose	• Hirntumor
• Folsäure-/Vitamin B ₁₂ – Mangel	• insuffizient behandelte Epilepsie
• hepatische Enzephalopathie	• M. Parkinson
• Herzrhythmusstörungen	• Multiple Sklerose
• HIV-Enzephalopathie	• Picksche Atrophie
• Hypo-/Hyperthyreose	
• Hypoparathyreoidismus	
• Intoxikation durch Industriegifte	
• Intoxikation durch Medikamente	
• rezidivierende Asystolien	
• Vaskulitis	

Tab. 1: Ursachen sekundärer Demenz (Kornhuber 2001)

Zustände kognitiver Defizite bezeichnet man als sekundäre Demenz, die etwa 10% aller dementiellen Krankheiten ausmacht. Allerdings sind sekundäre Demenzmerkmale reversibel, sofern die Grunderkrankung erfolgreich therapiert wird (Kornhuber 2001).

1.3. Epidemiologie der Demenz

Die Tatsache, dass Menschen der heutigen Gesellschaft ein immer höheres Lebensalter erreichen, begünstigt das Auftreten der Demenz im Alter. In Deutschland sind ungefähr 1 Mio. Menschen an Demenz erkrankt, wobei die Zahlen noch höher liegen, wenn auch leichtere Formen der Krankheit mit einbezogen werden würden. Die Prävalenz liegt bei den 60- bis 64-jährigen bei ca. 1%. Bei den über 90-jährigen bereits bei etwa 35%. Die Inzidenz steigt ebenfalls bei den 60- bis 64-jährigen von 3,6 pro 1.000 Einwohner und Jahr auf 66,1 pro 1.000 Einwohner und Jahr bei den über 90-jährigen (Stoppe 2007).

Alter in Jahren	Häufigkeit der Altersdemenz
65 – 69	2,4 – 5,1%
75 - 79	10 – 12%
80 – 90	24%
>90	> 30%

Tab. 2: Häufigkeit der Altersdemenz (Beske 1993)

1.4. Pathologie und Pathophysiologie der Demenz

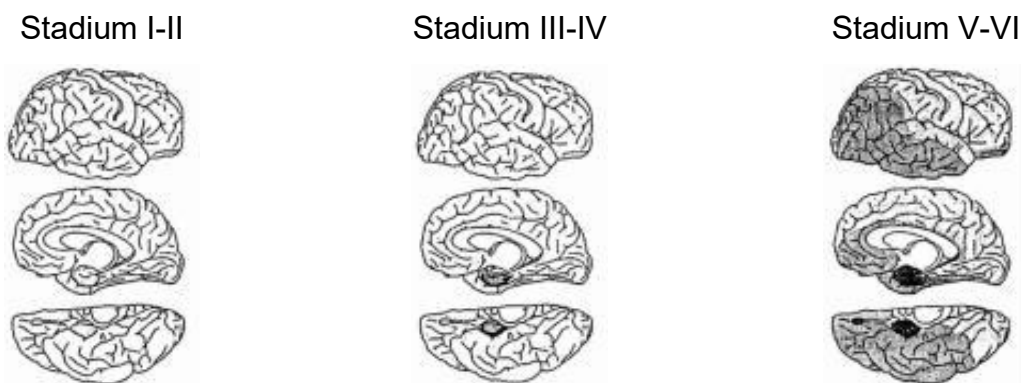
Bei der Entstehung der Alzheimer Demenz sind das cholinerge sowie das glutamaterge Transmittersystem zu beachten. Beim glutamatergen System spielt L-Glutamat die entscheidende Rolle. Der Neurotransmitter steuert 70% der Nervenzellen und sorgt beim gesunden Menschen dafür, dass Lern- und Gedächtnisvorgänge stattfinden können. Im Krankheitsverlauf der AD nimmt die cholinerge Transmission ab, die glutamaterge nimmt hingegen zu. Bei der Alzheimer Demenz ist die Glutamatkonzentration zwischen den Nervenzellen ständig erhöht. Die Neuronen sind somit einer „Dauererregung“ ausgesetzt. Als Folge können Signale die für die Lern- und Gedächtnisvorgänge wichtig sind nicht mehr korrekt erkannt und weitergeleitet werden. Es kommt zu einer neuronalen Schädigung (Hardy 1998, Lorenzo 2000).

Die N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren verändern ihre Konformation und es kommt zu einem vermehrten Kalziumeinstrom in die Nervenzellen. Histopathologisch bilden sich durch die Überaktivität des glutamatergen Systems bei der Alzheimer Demenz in der Großhirnrinde, im Hippocampus und in einigen subcorticalen Kerngebieten extrazelluläre Ablagerungen. Im Rahmen der Erkrankung kommt es im späteren Verlauf zu einer Bildung von intrazellulären Neurofibrillenbündeln „NFT“ (neurofibrillary tangles). Sowohl extrazelluläre als auch intrazelluläre Ablagerungen enthalten das neurotoxische Abbauprodukt β -Amyloid-Protein (A β P) in aggregierter Form. A β P führt zu einer inflammatorischen Reaktion, die die Synapsen und Neuronen schon früh im Krankheitsverlauf schädigt (Glabe 2000, van Gool 2000).

Je jünger der Patient, desto ausgeprägter sind in der Regel dessen neuropathologischen Veränderungen sowie der Schweregrad der Erkrankung. Unter histologischen Gesichtspunkten betrachtet tragen die Ablagerungen von Amyloid-Plaques und neurofibrillären Tangles in den temporalen Hirnabschnitten maßgeblich

zu den neuropathologischen Prozessen im Gehirn und zum Fortschreiten der Krankheit bei. Diese Hirnregionen sind für die supramodale Integration neuropsychologischer Funktionen zuständig. Sensorische und motorische Kortexareale sind in der Regel ausgespart. In den Stadien I und II (siehe Abbildung) zeigt sich eine klinische asymptotische Beschränkung der Pathologie auf den transentorhinalen Kortex.

Insbesondere die Menge, die Dichte und die topographische Verteilung der neurofibrillären Bündel in den temporalen Gehirnabschnitten stehen in einem engen Zusammenhang zum Schweregrad der Alzheimer Demenz. Die Stadien III und IV zeigen die starke Betroffenheit des entorhinalen und transentorhinalen Kortex. Es kommt im Krankheitsverlauf zu einer Beeinträchtigung der Signalübertragung an den Synapsen. Die präsynaptische cholinerge Funktion als auch die postsynaptische nikotinerge Funktion sind vermindert. Diese interneuronalen Störungen sind maßgeblich für die Demenzentwicklung. Die letzten beiden Stadien V und VI zeigen die isokortikale Ausbreitung der Pathologie (Stoppe 2007).



Zahlreiche Ablagerungen von Amyloid-Plaques und neurofibrillären Tangles im entorhinalen Kortex, dem Hippokampus und der Amygdala. Dies führt vermehrt zu gestörten Verbindungen zum Neokortex, der für die supramodale Integration neuropsychologischer Funktionen zuständig ist.

Die großen Pyramidenzellen sind zytologisch ausgeprägt atrophiert. Der entorhinale und transentorhinale Kortex sind besonders von den neurofibrillären Bündeln betroffen. Dies führt zu neuronalen Beeinträchtigungen.

Im isokortikalen Zustand bestehen bereits schwere Störungen der interneuronalen Konnektivität. Diese korreliert eng mit der Demenzentwicklung. Es zeigt sich, dass Struktur und Aktivität neuronaler Synapsen bei der Demenzentstehung eine enorme Rolle spielen.

Abb. 2: Ausbreitung der Alzheimer-Pathologie (Braak/Braak 2002)

1.5. Risikofaktoren für die Entstehung der Demenz

Zunächst sollte erwähnt werden, dass bei Demenzerkrankten häufig eine Interaktion unterschiedlicher Risikofaktoren zum Ausbruch der Krankheit geführt hat. Die folgende schematische Darstellung zeigt sehr vereinfacht die Wechselbeziehungen von Risikofaktoren für Demenzen. Man sollte darauf hinweisen, dass die einzelnen Faktoren erst nach einer bestimmten Bestehensdauer, in bestimmten Lebensabschnitten sowie in Wechselbeziehungen miteinander wirksam wurden (Stoppe 2007).

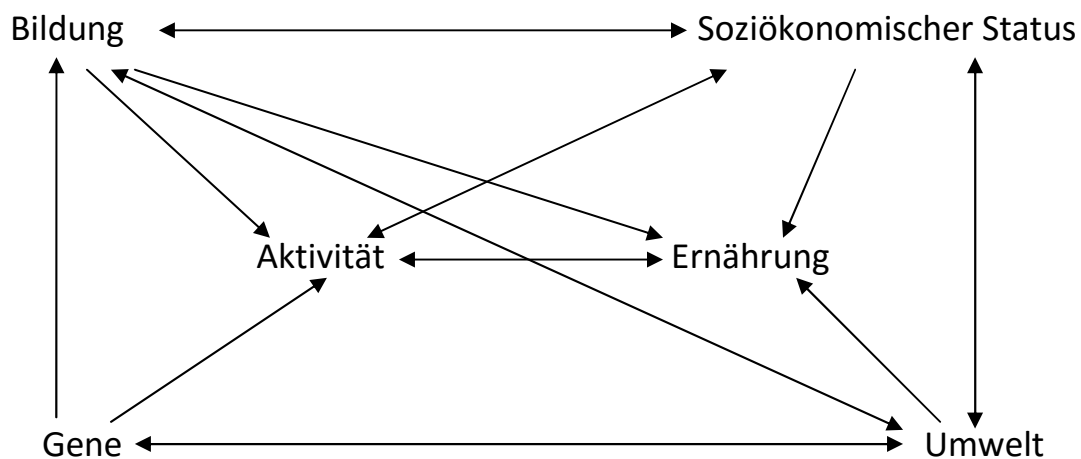


Abb. 3: Vereinfachtes Schema von Wechselbeziehungen von Risikofaktoren (Stoppe 2007)

Die größten Risikofaktoren sind zum einen das hohe Alter und zum anderen eine positive Familienanamnese. Gibt es in der direkten Verwandtschaft Erkrankungen, so ist das individuelle Risiko um mindestens das Dreifache erhöht (Bickel 2001).

Auf den Chromosomen 1, 12, 14, 19 und 21 wurden zudem genetische Faktoren lokalisiert, die auffällig sind, allerdings liegt hier noch kein sicherer wissenschaftlicher Nachweis zur Erkrankung vor. Anders ist das allerdings bei einem Genotyp des Apolipoproteins E (ApoE), Apolipoprotein E- ϵ 4. Bei ApoE handelt es sich um einen Cholesterintransporter. Zwei der drei möglichen Allele ϵ 2, ϵ 3 und ϵ 4 in Kombination bilden den Genotyp des ApoE. Die häufigste Variante ist ϵ 3/ ϵ 3, diese ist völlig harmlos. Die Bildung des ApoE aus ϵ 2 und ϵ 4 erhöht das Risiko der Erkrankung um den Faktor 2,6. Die Konstellation ϵ 3/ ϵ 4 sogar um den Faktor 3,2. Die am

schlimmsten ausfallende Kombination wäre $\epsilon 4/\epsilon 4$. Das Erkrankungsrisiko würde sich hierbei gleich um den Faktor 14,9 erhöhen (Farrer et al. 1997).

Forscher aus den USA, Schweden und der Schweiz haben herausgefunden, dass der Genotyp $\epsilon 4$ zu einer schleichenden Zersetzung der Bluthirnschranke führt. Die Folge ist das ungehinderte Eindringen von nervenschädigenden Stoffen aus der Blutbahn in das Gehirn. $\epsilon 4$ ist nicht in der Lage, mit den Hirngefäßzellen korrekt zu kommunizieren. Im Gegensatz zu $\epsilon 2$ und $\epsilon 3$ besitzt $\epsilon 4$ nicht die Fähigkeit eine stabile Verbindung zu den Hirngefäßrezeptoren aufzubauen. Die Rezeptoren bleiben nahezu unbesetzt und als Resultat erhalten die Gefäßzellen ein falsches Signal. Als Folge werden die Stützproteine ApoE der Bluthirnschranke durch den Entzündungsstoff Cyclophilin A, NF- κ B und das Enzym MMP 9 angegriffen und verdaut. Die Hirngefäße werden löchrig. Studien haben gezeigt, dass durch die Inaktivierung eines der drei Übeltäter die Hirnbarriere intakt bleibt. Eine Außerkraftsetzung gelang beispielsweise durch das Immunsuppressivum Cyclosporin A (FAZ 2012).

Die Datenlage bezüglich der Schulbildung und dessen Auswirkung auf eine Entstehung der Krankheit ist nicht konsistent. Zwar wurde nachgewiesen, dass höher gebildete Menschen später erkranken, sich dann aber neurobiologisch Befunde in fortgeschrittenerem Stadium zeigen. Für die Krankheitsursache deutet dies auf eine Schwellenverschiebung hin, nicht aber auf einen eigentlich präventiven Effekt (Fratiglioni et al. 2000).

Studien zeigen, dass Nikotinkonsum das Risiko für eine DAT erhöht, die Ursache liegt möglicherweise in der Wechselwirkung zwischen degenerativen und vaskulären Prozessen. Die derzeitige Datenlage beweist auch den negativen Effekt von Alkoholkonsum auf den Ausbruch der Krankheit. So zeigt sich eine U-Kurve mit protektiven Effekten (dies gilt derzeit für (Rot-)Wein) bei geringen Konsum sowie eine eindeutig schädigende Wirkung bei höherem Konsum (Stoppe 2007).

Nicht relevant bzw. nicht sicher wissenschaftlich belegt für den Ausbruch der Krankheit sind hingegen folgende Faktoren: das weibliche Geschlecht, Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie, diätische Maßnahmen, Kaffeekonsum, die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika sowie Depressionen in der Vorgeschichte. Letztere gelten eher als frühes Merkmal in der Diagnostik als ein eigener Risikofaktor (Stoppe 2007).

1.6. Prävention und Therapiemöglichkeiten der Demenz

Laut derzeitigem Forschungsstand ist eine Prävention der Alzheimer nicht möglich. Das Auftreten der Krankheit kann nicht verhindert, wohl aber verzögert werden. Für eine primäre Prävention für die allgemeine Reduktion des Auftretensrisikos einer Demenz werden folgende Vorgehensweisen empfohlen (Stoppe 2007):

- eine stetige geistige Beschäftigung und intellektuelle Förderung
- eine Verminderung der vaskulären Risikofaktoren (körperliche Betätigung, Vermeidung von Nikotin- und Alkoholkonsum in größeren Mengen, Normalisierung des Bluthochdrucks und der Blutfette)
- eine positive Beeinflussung der Ernährung (regelmäßiger Konsum von Gemüse-, Obst- und fischhaltiger Kost, Vermeidung von cholesterinreicher Nahrung)

Weitere propagierte Mittel wie etwa die Zufuhr von Folsäure, Vitamin B12 oder die Verabreichung von Östrogenen werden zwar diskutiert, können jedoch bisher nachweislich keinerlei wissenschaftlich messbare Ergebnisse aufweisen. Die medikamentöse Therapie mit Cholinesterase-Hemmern hingegen gilt als symptomatische Behandlung und wird allgemein von allen Leitlinien empfohlen, da das dominierende Defizit des Transmitters Acetylcholin mit der Zufuhr ausgeglichen wird (Müller et al. 2003).

1.7. Ziel der vorliegenden Arbeit

Die Herstellerfirma Lundbeck GmbH stellt Memantin als nicht-kompetitiven N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) – Rezeptor – Antagonist mit mittlerer Affinität vor, der für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Demenz indiziert ist. Das Medikament stellt laut Aussagen der Herstellerfirma einen neuen Ansatz in der Behandlung der Alzheimer Demenz (AD) dar, da die bei dieser Erkrankung gestörte glutamaterge neuronale Übertragung wiederhergestellt wird und pathologische Auswirkungen erhöhter Glutamatkonzentration verhindert werden. Desweiteren verspricht Lundbeck GmbH nicht nur eine gute Verträglichkeit des Präparats, sondern auch die in präklinischen Studien bewiesene Wirksamkeit von Memantin. In der

Produktbeschreibung heißt es, eine deutliche Verbesserung der kognitiven Funktionen und der Alltagskompetenz verschaffe dem Patienten wieder mehr Lebensqualität und entlaste auch dessen betreuende Angehörige (Lundbeck 2003).

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantin erläutert werden. In einem ersten theoretischen Teil wird das Wirkstoffprofil des Präparats mithilfe der angegebenen Literatur sowie Informationen der Herstellerfirma dargelegt und näher erläutert. Im Anschluss wird in einer retrospektiven klinischen Anwendungsbeobachtung eine objektive Nutzen-Risiko-Bewertung von Memantin erfolgen.

2. Patientenkollektiv und Methoden

2.1. Wirkstoffprofil von Memantin

Zunächst wird das Wirkstoffprofil von Memantin genauer untersucht und dargestellt, hierzu werden Informationen aus der Literatur sowie des Herstellers Lundbeck GmbH herangezogen.

Mithilfe des Nachschlagewerkes „Wirkstoffprofile für die Arzneimitteltherapie“ von Haen und Forth wurden Daten gesammelt, die zu den chemischen, physikalischen Eigenschaften des Präparats, zu Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Toxikologie sowie zu weiteren Eigenschaften des Präparates Memantin nähere Auskunft liefern können.

2.2. Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung

Anschließend widmet sich die Arbeit der Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Memantin. Eine stationäre psychiatrische Therapie bot hierbei eine retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung.

Das Patientenkollektiv stammt aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Nürnberg. Es wurden 58 Krankenakten von Patienten aus der Abteilung der Gerontopsychiatrie ausgewertet, die in den Jahren 2008 bis 2012 zur stationären Behandlung aufgenommen worden waren und mit Memantin behandelt wurden. Die dabei gewonnenen Daten wurden in einem im Anhang befindlichen Erhebungsbogen festgehalten.

Etwaige Vormedikationen mit Cholinesterase-Hemmer, die gegen die Altersdemenz eingesetzt werden sowie die Gabe von Neuroleptika und Antidepressiva wurden aus den Unterlagen dokumentiert. Auch die Behandlungsdauer, die genaue Dosierung, mögliche unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen sowie die Zusatzmedikationen wurden, sofern sie aus der Anamnese ersichtlich waren, berücksichtigt.

Die Wirkung von Memantin wurde laut den Patientenunterlagen in ein dreistufiges Bewertungssystem (Besserung, keine Besserung, Verschlechterung des Befundes) eingetragen, das die Besserung der Symptomatik der Krankheit veranschaulichen soll. Zudem erfolgte eine Gesamtbeurteilung der Memantinwirkung anhand der CGI Skala.

Das Statistikprogramm SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) der Fa. SPSS GmbH/München wurde zur statistischen Auswertung der Daten herangezogen.

3. Ergebnisse

3.1. Wirkstoffprofil von Memantin

3.1.1. Chemische und physikalische Klassifizierung

Chemisch bezeichnet man Memantin als 1-Amino-3,5-Dimethyl-Adamantan-Hydrochlorid. Das achirale Molekül zeigt keinen Polymorphismus. Der Schmelzpunkt liegt bei über 300°C, es sublimiert bei Temperaturen über 340°C. Memantinhydrochlorid gehört zu den hochlöslichen Stoffen, bei 37°C löst es sich in Alkohol (100 mg/ml) und Wasser (50 mg/ml). Die Löslichkeit bei einem pH von 1-8 entspricht $\geq 0,16$ mg/ml. Die Dissoziationskonstante (pKa) liegt bei 10,27 und der Koeffizient von n-Octanol : Wasser (log P) beträgt 3,28. Die empirische Formel lautet $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$ und das Molekulargewicht beträgt 215,77 g/Mol bzw. als freie Base 179,31 g/Mol (Lundbeck 2003).

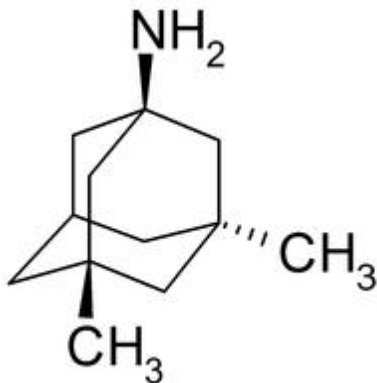


Abb. 4: Strukturformel von Memantin (Parsons et al. 1999)

3.1.2. Organoleptische Eigenschaften

Memantinhydrochlorid ist ein farbloses, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack. Der Geruch wird in der Literatur nicht näher beschrieben (Lundbeck 2003).

3.1.3. Präparate-spezifische Eigenschaften

3.1.3.1. Zugelassene Indikation

Memantin wird bei mittelschwerer bis schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ eingesetzt. Zudem findet es auch bei der Parkinson Erkrankung in einem frühen Stadium sowie bei einigen psychiatrischen Störungen, wie etwa Zwangsstörungen oder ADHS, Anwendung (Haghighi et al. 2013, Winkler 2007). Ursprünglich wurde der NMDA-Antagonist Memantin unter dem Namen Akatinol für den Einsatz bei spastischen Leiden, hirnorganischen Psychosyndromen, der Parkinson-Krankheit bzw. leichten bis mittelschweren Hirnleistungsstörungen vermarktet (Arznei-Telegramm 2002).

3.1.4. Wirkstoffprofil von Memantin: Pharmakodynamische Daten

3.1.4.1. Daten

Es ist erwiesen, dass eine Fehlfunktion der glutamatergen Neurotransmission, besonders an den NMDA-Rezeptoren, zu einer Symptomausprägung und zum Fortschreiten der Erkrankung bei der neurodegenerativer Demenz beiträgt. Memantin ist ein spannungsabhängiger NMDA-Rezeptorantagonist mittlerer Affinität. Die Aufgabe des Antidementivums ist die Regulation der Wirkung der pathologisch erhöhten, toxischen Konzentrationen an Glutamat. Diese können zu neuronalen Funktionsstörungen führen. Die Inhibitionskonstante (K_i) von Memantin in der menschlichen Großhirnrinde beträgt $0,5\mu\text{M}$. Daraus resultiert ein geringes psychotomimetisches Potential von Memantin. Die *steady-state*-Serumkonzentration von 70 bis 150ng/ml ($0,5\text{-}1\mu\text{M}$) erreicht man mit einer Tagesdosis von 20mg. Die Liquorkonzentrationen erreichen etwa die Hälfte dieses Wertes, das heißt, dass die Liquorspiegel in etwa der Inhibitionskonstante von Memantin entsprechen (Lundbeck 2003).

252 Patienten, die an einer moderaten bis schweren Alzheimer Demenz litten wurden laut Herstellerfirma Lundbeck in eine pivotale Monotherapiestudie aufgenommen. Nach 6 Monaten Memantinbehandlung zeigte sich im Vergleich zu Placebogruppen die positive Wirkung des Medikaments hinsichtlich des klinischen

Gesamteindrucks ($p=0,025$), der Alltagskompetenz ($p=0,003$) und der Kognition ($p=0,002$).

Die pivotale Monotherapiestudie mit Memantin zur Behandlung der leichten bis moderaten Alzheimer Demenz umfasste 403 Patienten. Auch hier zeigte sich bei Memantinbehandlung in Woche 24 im Vergleich zur Placebogruppe eine Besserung hinsichtlich dem Gesamteindruck ($p=0,004$) und der kognitiven Funktionen ($p=0,003$).

In einer weiteren Studie bei leichter bis moderater Alzheimer Demenz wurden 470 Patienten untersucht. In der prospektiv festgelegten primären Analyse erreichte der Unterschied zwischen Memantin und Placebo hinsichtlich der primären Wirksamkeitsendpunkte Gesamteindruck, Alltagskompetenz und Kognition in Woche 24 keine Signifikanz. Aus sechs Phase III, Placebo-kontrollierten, 6-monatigen Studien wurde von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz eine Metaanalyse angefertigt.

Es wurden Studien über Memantinmonotherapien als auch Studien über Patienten, die stabil auf einen Acetylcholinesterasehemmer eingestellt waren, analysiert. Es stellte sich heraus, dass die Gabe von Memantin eine Verschlechterung des Krankheitsbildes verhindert. Bei doppelt so vielen Patienten wie bei der Memantinbehandlung zeigte die Placebobehandlung eine deutliche Verschlechterung in Gesamteindruck, der Alltagskompetenz und der kognitiven Fähigkeiten (21 % vgl. mit 11 %, $p<0,0001$) (Lundbeck 2003).

Dies deckt sich auch mit dem endgültigen Abschlussbericht des IQWiG von 2011, indem ein nachweislicher Beleg für den Nutzen des Medikaments in der Kategorie Kognition sowie ein Hinweis auf Nutzen in der Alltagskompetenz anerkannt wurden (Pharmazeutische Zeitung 2011).

3.1.4.2. Wirkmechanismus

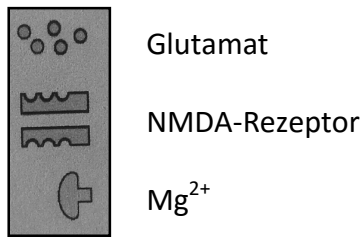
Memantin ist ein nichtkompetitiver, niederaffiner NMDA-Antagonist, dessen medikamentöse Anforderung an die Demenztherapie nicht nur die reine Verbesserung der Demenzsymptomatik darstellt, sondern auch den progredienten Krankheitsverlauf verlangsamen soll (Kornhuber 2001).

Die Anzahl und Stärke der Synapsen ist für Lern- und Gedächtnisvorgänge elementar. Die Langzeitpotenzierung (*long-term potentiation* / LTP) ist auf

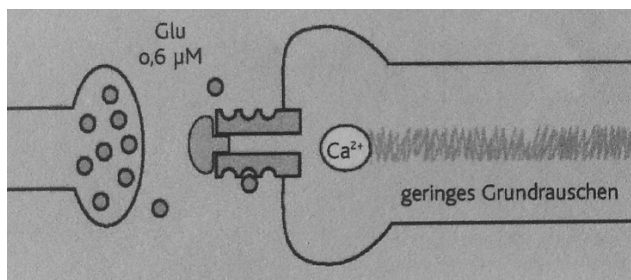
molekularer und zellulärer Ebene eine der am besten entwickelten Modelle zur Untersuchung der synaptischen Plastizität. Erforderlich hierfür sowie für die neuronale Plastizität sind postsynaptische Übertragungen von Signalkaskaden, die durch den Ca^{2+} -Einstrom über NMDA-sensitive Glutamat-Rezeptoren erfolgen. Ist der besagte Ca^{2+} -Einstrom jedoch zu groß, verstärkt sich das Grundrauschen der Synapsen und eingehende Signale können schwer erkannt und verarbeitet werden (Lundbeck 2003).

Physiologisch gesehen ist Memantin mit Magnesium vergleichbar. Magnesium blockiert den NMDA-Rezeptor, verlässt diesen jedoch wieder bei einer kurzfristig hohen Ausschüttung von Glutamat. Zu einer solchen Ausschüttung bzw. zu einer permanent erhöhten Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt, kommt es aber bei Lern- und Gedächtnisprozessen. Der NMDA-Antagonist Memantine hingegen ist in der Lage, den NMDA-Rezeptor trotz erhöhter Glutamatkonzentration dauerhaft zu blockieren und die synaptische Aktivität zu optimieren (Kornhuber 2001). Durch diese Blockade wird der Ca^{2+} -Einstrom reduziert und somit das Grundrauschen vermindert. Wenn Memantin als schneller, spannungsabhängiger Antagonist kurzfristig den NMDA-Rezeptor verlässt, entsteht ein Signal. Dieses kann aufgrund des verminderten Rauschens wieder erkannt und verarbeitet werden. Nicht nur dies verbessert die Demenzsymptomatik, sondern das Medikament schützt das Neuron zusätzlich vor der exzitotoxischen Wirkung des Glutamats und dem chronischen Absterben von Nervenzellen (Kornhuber 2001).

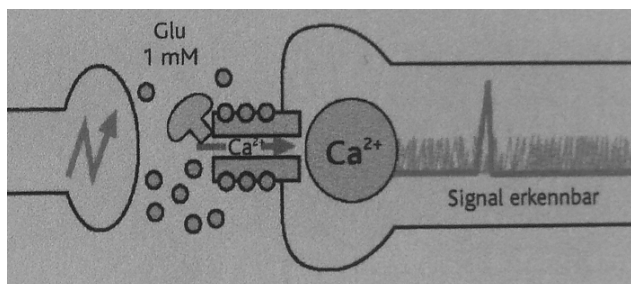
Normale glutamaterge Signalübertragung



a) Ruhezustand (geringes Grundrauschen)

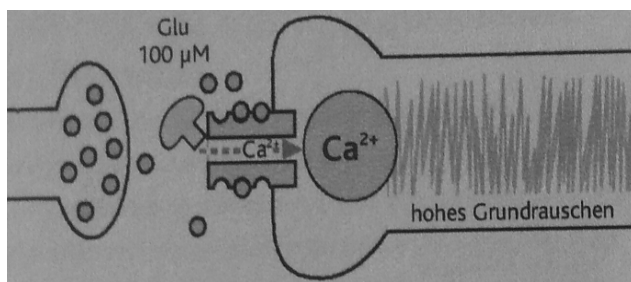


b) Synaptische Aktivierung (Signal im vorhandenen Grundrauschen erkennbar, Ermöglichung von Lern- und Gedächtnisvorgängen)

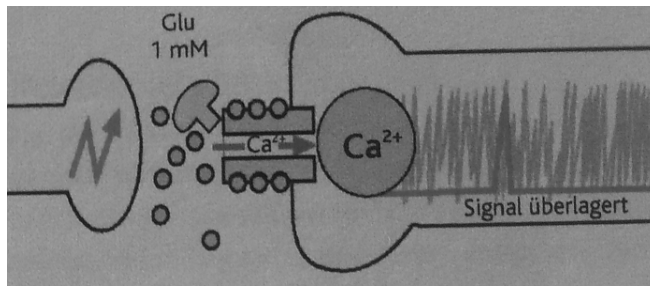


Glutamaterge Transmission bei der Alzheimer Demenz

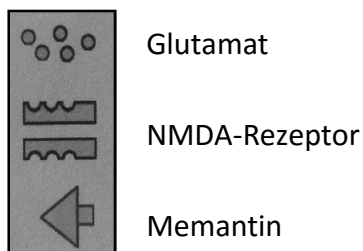
a) Pathologische, tonische Aktivierung (erhöhtes Grundrauschen durch partielle Depolarisation)



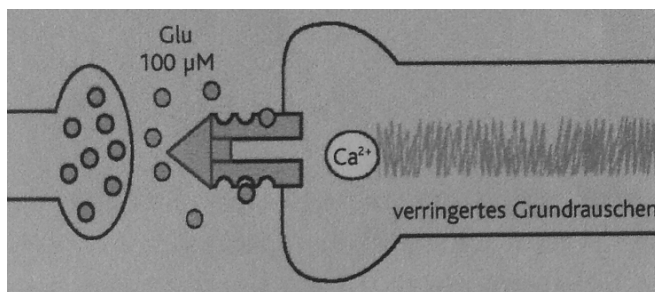
- b) Nichterkennung des synaptischen Signals (Fehlfunktion bei der Signalerkennung durch verstärktes Grundrauschen)



Glutamaterge Transmission bei Alzheimer Patienten, die Memantin einnehmen



- a) Schutz vor dauerhafter pathologischer Aktivierung durch Glutamat (Verringerung des Grundrauschens durch Memantin)



- b) Wiederherstellung der Signalerkennung an der Synapse durch Memantin (Erkennung des Signals trotz erhöhtem Grundrauschen, Wiederherstellung der synaptischen Plastizität und Aktivierung der Lern- und Gedächtnisfunktionen)

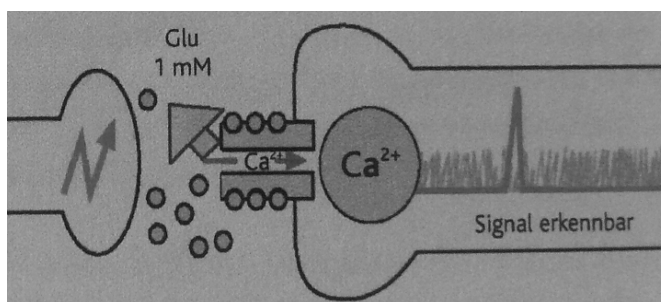


Abb. 5: Bildliche Darstellung des Wirkmechanismus (Lundbeck 2003)

3.1.4.3. Präklinische Untersuchungen

Die im Vorfeld beschriebenen Wirkungen von Memantin auf die Hirnleistungsstörungen wurden in präklinischen Studien belegt (Parsons et al. 1999). Dass Memantin mit dem Ionenkanal des NMDA-Rezeptors interagiert, wurde in vitro mit Ligandenstudien (Kornhuber et al., 1991) und elektrophysiologischen Experimenten (Bormann, 1989) belegt. Der aktuelle Forschungsstand belegt inzwischen, dass Memantin den NMDA-Rezeptor nutzungs- und spannungsabhängig mit einer IC50 von 1-2 μM blockiert (Chen et al., 1992).

Kinetisch gesehen gleicht Memantin dem Magnesium, besitzt jedoch bessere neuroprotektive Eigenschaften, so dass die Blockade durch Memantin länger anhält. Die physiologische Transmission ist dennoch gegeben, da Memantin den Ionenkanal bei kurzzeitiger Depolarisation verlässt. Dies ist bei moderaten, pathologischen Glutamatfreisetzungen jedoch nicht der Fall. Der blockierte Rezeptor kann durch die starke Spannungsabhängigkeit rasch auf erneut einsetzende Reize reagieren (Kornhuber 2001).

3.1.4.4. Klinische Wirksamkeit

Die europäische Zulassung des NMDA-Antagonisten Memantin beruht im Wesentlichen auf zwei randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien.

Die erste Studie untersuchte 252 mindestens 50 Jahre alte Patienten, die an mittelschwerer bis schwerer Alzheimer Demenz litten und nach Randomisierung zweimal täglich 10mg Memantin oder Placebo einnahmen. Die mit 28 Wochen angesetzte Behandlungsphase vollendeten jedoch nur 181 Personen.

Aus dem Europäischen Beurteilungsbericht geht lediglich hervor, dass die Hälfte der 71 fehlenden Patienten die Behandlung aufgrund des Erscheinens unerwünschter Ereignisse abgebrochen hat. Wenn diese vorzeitig ausgeschiedenen Patienten in die Abschlussbeurteilung der Studie mit eingeflossen wären, ergäbe sich eine signifikante Differenz von 0,36 zugunsten von Memantin auf einer Skala von 7 Punkten (1= ausgeprägte Verbesserung, 7= ausgeprägte Verschlechterung). So aber ergab die *Intention-to-treat*-Analyse nach 28-wöchiger Behandlungsdauer in der Beurteilung durch die Ärzte keinen signifikanten Unterschied.

Die zweite Studie kann leider nur bedingt berücksichtigt werden, da sowohl Patienten mit Vaskulärer Demenz (87 Patienten) als auch mit Alzheimer Demenz (79 Patienten) in jeweils geringer Zahl an der Studie teilnahmen. Zudem wurde nur mit der Hälfte der empfohlenen Dosis (10mg statt 20mg täglich) und auch nur zwölf Wochen lang behandelt. Ein insgesamt zu kurzer Zeitraum, da die EMA für die Dauer von Phase-III-Studien einen Behandlungszeitraum von mindestens 6 Monaten fordert (EMA 2002).

Die Herstellerfirma Lundbeck propagiert Memantin für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Altersdemenz bei einer zweimal täglich verabreichten Dosis in Höhe von 20 mg/Tag. Die klinische Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Medikaments wurde in multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen. Das Globalurteil nach den Studien besagt, dass die Behandlung mit Memantin eine signifikante und klinisch aussagekräftige Verbesserung der Erkrankung bewirkt. Gleichzeitig tritt auch eine Verbesserung der Alltagskompetenzen ein. So heißt es von Seiten der Herstellerfirma, dass kognitive Störungen, Antriebsarmut und motorische Störungen deutlich abnahmen und beim Sozialverhalten der Probanden sowie bei der Eigenkompetenz eine deutliche Verbesserung wahrzunehmen sei (Lundbeck 2003).

Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führte im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eine Nutzenbewertung der Behandlung mit Memantin bei Alzheimer Demenz durch. Das Ziel der Untersuchung war die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Memantin bei Alzheimer Demenz verglichen mit der Gabe eines Placebos hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Grundlage der Bewertung bildeten randomisierte kontrollierte Studien mit einer Therapiedauer von mindestens 16 Wochen.

Die Patienten litten an moderater bis schwerer Alzheimer Demenz. Insgesamt wurden 12 relevante Studien identifiziert.

In die Bewertung eingeflossene Studien:

10116	Memantin-Monotherapie	grobe Mängel (Systemfehler)
99679	Memantin-Monotherapie	leichte Mängel
MEM-MD-01	Memantin-Monotherapie	leichte Mängel
MEM-MD-10	Memantin-Monotherapie	leichte Mängel
MRZ-9605	Memantin-Monotherapie	leichte Mängel
MEM-MD-02	Add-on Cholinesterasehemmer	zu leichte Mängel
MEM-MD-12	Add-on Cholinesterasehemmer	zu leichte Mängel

Nicht in die Bewertung eingeschlossene Studien:

Hu 2006	Subgruppenanalyse unklar
MEDUSA	keine Publikation der Gesamtergebnisse
Alzheimer-COMBI	keine Auswertung
MEM-MD-22	Studienbericht vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt
IE-2101	Studienbericht vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt

Sieben eingeschlossene Studien wurden verglichen, wobei fünf Studien eine Memantin-Monotherapie mit Placebo untersuchten (10116, 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-10, MRZ-9605) und bei zwei Studien Memantin gegen Placebo als Add-on zu einem Cholinesterase-Hemmer fungierte (MEM-MD-02, MEM-MD-12).

Alle Studien wiesen leichte Mängel auf, die Studie 10116 wies sogar grobe Mängel auf, da bei der Erhebung der Daten im Studienzentrum ein systematischer Fehler vorlag.

Bei vier der genannten Studien erfolgte die Behandlung mit Memantin als Monotherapie bzw. Add-on teilweise nicht zulassungskonform aufgrund der Anwendung eines nicht zugelassenen Schweregrads der Alzheimer Demenz. Allerdings wurden vom Hersteller entsprechende Subgruppenanalysen zur Verfügung gestellt. Desweiteren war die Beobachtungsdauer der Studien mit maximal 28 Wochen vergleichsweise kurz.

Die fünf restlichen Studien konnten nicht in die Bewertung einfließen, da keine ausreichenden Daten vorlagen, da der Hersteller diese trotz mehrmaliger Aufforderung nicht zu Verfügung gestellt hat.

So kommt das IQWiG in seinem Abschlussbericht von 2009 zunächst zu dem ernüchternden Fazit, dass sich bezüglich der positiven Beeinflussung des Krankheitsschweregrades keinerlei Hinweise oder Belege für den Nutzen einer Memantin-Therapie finden und legt die folgende Zusammenfassung der Therapieziele vor. Diese gilt für Patienten mit mittelschwerer und schwerer AD gleichermaßen. Weder die Behandlung als Monotherapie noch als Add-on zeigte Nutzen. In den patientenrelevanten als auch angehörigenrelevanten Zielgrößen konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden. In dem Bericht heißt es weiter, dass Memantin bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sehr verträglich war, da sich im Vergleich zu Placebo ebenfalls kein signifikanter Unterschied zeigte. Alle Aussagen beschränken sich auf einen sechsmonatigen Behandlungszeitraum, Langzeitstudien mit Memantin liegen bis heute nicht vor. Auch Studien zum direkten Vergleich von Memantin mit anderen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen existieren bislang nicht (Abschlussbericht des IQWiG 2009).

Therapieziel	Memantin vs. Placebo (als Mono- oder CHE-H-Add-on-Therapie)
Patientenrelevante Zielgrößen	
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	↔
Kognitive Leistungsfähigkeit	↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	()
Begleitende psychopathologische Symptome	↔
Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)	Daten erhoben, nicht vorliegend bzw. größtenteils nicht auswertbar
Mortalität	(↔)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	↔
Angehörigenrelevante Zielgrößen	
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	↔
Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)	Daten erhoben, größtenteils nicht auswertbar
Ergänzende Informationen	
Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck	↔
↑↑, ↓↓ = Beleg für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt ↑, ↓ = Hinweis auf einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt ↔ = Kein Beleg für einen Unterschied () = Keine Daten vorhanden	

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen
(Abschlussbericht des IQWiG 2009)

Zwei Jahre später hat das IQWiG jedoch seine Meinung geändert und den Nutzen von Memantin offiziell anerkannt. Nachdem der Hersteller des Medikaments maßgebliche Informationen zu den oben beschriebenen Studien nachgereicht hatte,

die dem IQWiG vorher nicht zur Verfügung standen, zeigte die Analyse und Auswertung der Daten, dass die kognitiven Fähigkeiten (Merk- und Erinnerungsfähigkeit) sich bei den Probanden zwar nicht verbessert hatten, aber immerhin weniger verschlechterten als bei den Probanden aus der Placebo Gruppe. Dies wurde 2011 seitens des IQWiG als Beleg für den Nutzen von Memantin gewertet und veröffentlicht. Auch im Bereich der Alltagskompetenz zeigte sich bei den Probanden eine positive Wirkung unter dem Einfluss des Medikaments. Diese war jedoch so gering ausgeprägt, dass hier kein Beleg, wohl aber ein Hinweis für den Nutzen von Memantin seitens des IQWiG festgestellt wurde. Die Therapiedauer, die die Daten hervorbrachte und somit auch einen nachweislichen Nutzen belegte, betrug sechs Monate (Pharmazeutische Zeitung 2011).

Vergleicht man dieses Resultat mit den Veröffentlichungen klinischer Studien in wissenschaftlichen Zeitschriften wie etwa von Ditzler (1991), Sahin (2000), Calabrese et al. (2006), Gauthier et al. (2008), Mecocci et al. (2009) und Haghghi et al. (2013) so zeigt sich, dass deren Ergebnisse mit denen des Herstellers Lundbeck wie auch mit der finalen Bewertung seitens des IQWiG nahezu deckungsgleich sind. Dies trifft insbesondere auch auf die aktuellen Studien zu, die dem heutigen Forschungsstand entsprechen. Die randomisierte, placebokontrollierte Studie von Wilcock (MMM 500) wurde im Jahr 2000 veröffentlicht, Orgogozo et al. untersuchte im Jahr 2002 die Effizienz und Verträglichkeit des Präparats (MMM 300). Beide kamen zu dem Schluss, dass insbesondere im Bereich der Kognition eine Verbesserung messbar war und belegt werden konnte. Somit decken sich die Angaben des Herstellers größtenteils mit objektiven klinischen Untersuchungen aus der Literatur.

3.1.4.5. Sicherheit und Verträglichkeit

Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit des Medikaments legt die Herstellerfirma diverse Studien vor, die zwischen 1983 und 2000 mit 2863 Probanden durchgeführt wurden, und diese belegen sollen. Bei den Studienteilnehmern wurde eine Tagesdosis von 20 mg/Tag oder weniger verabreicht. Bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer Demenz wurde das Präparat insgesamt gesehen gut vertragen und die unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer (Lundbeck 2003).

Bis auf wenige Ausnahmen, bei denen gewisse Laborparameter verändert waren, konnte in weiteren etlichen Studien die Sicherheit und Verträglichkeit von Memantin nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stützen sich sowohl auf die Kurzzeittherapie als auch die Langzeitbehandlung von Patienten. Nebenwirkungen wie Schwindel, innere Unruhe, Müdigkeit, Übelkeit, erhöhtes Druckgefühl im Kopf oder das hyperkinetische Syndrom traten meist nur vorübergehend auf und waren von der Dosierung abhängig. Kontraindikationen für die Gabe von Memantin sind schwere Verwirrtheit, eine schwer eingeschränkte Nierenfunktion sowie Epilepsie. Bei einer Niereninsuffizienz muss eine streng kontrollierte Einstellung der zu gebenden Dosis erfolgen. Eine Parallelgabe zu Amantadin sollte nur bedingt erfolgen. Im Falle einer Schwangerschaft sollte Memantin nur gegeben werden, falls es absolut erforderlich ist, da es hierzu noch keinerlei Studien an Menschen gibt. Da das Medikament allerdings in die Muttermilch übergeht, sollte in der Stillzeit auf dessen Gabe verzichtet werden.

Die im Folgenden genannten Medikamente können in ihrer Wirkung bzw. Nebenwirkung bei gleichzeitiger Gabe verstärkt bzw. in ihrer Wirkung diversifiziert werden (Kornhuber 2001):

- Barbiturate
- Neuroleptika
- Parasympathicolytikum
- L-Dopa
- dopaminerge Agonisten
- Amantadin
- Dantrolen
- Baclofen

3.1.5. Wirkstoffprofil von Memantin: Pharmakokinetische Daten

3.1.5.1. Daten

Beide Darreichungsformen in denen Memantin erhältlich ist, nämlich in Form von Tabletten und als Lösung im Pumpenhub, weisen ähnliche pharmakokinetische

Eigenschaften auf und gelten somit als klinisch äquivalent. Die folgende Tabelle gibt einen Gesamtüberblick über die pharmakokinetischen Daten.

Bioverfügbarkeit	100%
Tmax	3-9 h
Cmax	22-46 ng/ml
Lineare Kinetik	Im Dosierungsbereich 10-40 mg/Tag
Zeit bis zur Erreichung des Fließgleichgewichts (steady-state)	11 Tage
Steady-State Plasmakonzentration bei 20 mg/Tag	70-150 ng/ml (0,5-1,0 mM)
Verhältnis zwischen Liquor- und Plasmaspiegel	0,52
Steady-State AUC ₀₋₂₄ bei 20 mg/Tag	ca. 2000 ng.h/ml
Terminale Halbwertszeit (t _{1/2})	60-100 h
Gesamt-Clearance	170 ml/min/1,73 m ²
Verteilungsvolumen	10 l/kg
Plasmaproteinbindung	45%
Metaboliten	Die Hauptmetaboliten beim Menschen sind N-3,5-Dimethyl-Gludantan, ein Isomeregemisch von 4- und 6-Hydroxy-Memantin und 1-Nitroso-3,5-Dimethyl-Adamantan. Keiner dieser Metaboliten zeigt eine Aktivität als NMDA-Antagonist.
Ausscheidung	Der größte Teil von Memantin (>80%) wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die Elimination von Memantin und seinen Metaboliten erfolgt über die Niere (75-90%) und in geringem Maß über die Galle und Faeces (10-25%).

Tab. 4: Pharmakokinetische Daten (Lundbeck 2003)

3.1.5.2. Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von ca. 100% ist bei Memantin gegeben. T_{max} liegt zwischen 3 und 8 Stunden. Die Resorption von Memantin wird nicht durch Nahrung beeinflusst (Lundbeck 2003).

3.1.5.3. Verteilung im Organismus

Eine tägliche Dosis von 20mg führt zu Memantin-Plasmakonzentration im *Steady-State* im Bereich von 70 bis 150 ng/ml (0,5-2 µmol) mit großen interindividuellen Schwankungen. Der mittlere Liquor (CSF)-Serum-Quotient von 0,52 wurde bei Anwendung von Tagesdosen zwischen 5 und 30 mg ermittelt. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 10 l/kg. Etwa 45% Memantin liegen an Plasmaproteine vor (Lundbeck 2003).

3.1.5.4. Biotransformation

Beim Menschen liegen ca. 80% der Memantin-verwandten Stoffe im Blut als Ausgangssubstanz vor. Die Hauptmetabolite beim Menschen sind N-3,5-Dimethyl-Gludantan, ein Isomergemisch von 4- und 6-Hydroxy-Memantin und 1-Nitroso-3,5-Dimethyl-Adamantan. Keiner dieser Metabolite zeigt eine Aktivität als NMDA-Antagonist. In einer Studie mit oral verabreichtem C-Memantin wurden im Mittel 84% der Dosis innerhalb von 20 Tagen wiedergefunden, wobei über 99% renal ausgeschieden wurden (Lundbeck 2003).

3.1.5.5. Elimination

Memantin wird monoexponentiell mit einer terminalen t_{1/2} von 60 bis 100 Stunden eliminiert. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurde eine Gesamt-Clearance (Cl_{tot}) von 170 ml/min/1,73 m² ermittelt. Ein Teil der renalen Gesamt-Clearance wird durch tubuläre Sekretion erzielt.

Durch die Vermittlung von Kationen-Transportproteinen erfolgt in der Niere ebenfalls eine tubuläre Rückresorption. Bei alkalischem Urin kann die renale Eliminationsrate von Memantin um den Faktor 7 bis 9 reduziert sein. Einige Faktoren, die zu einem

alkalischen pH-Werts im Urin führen können, erfordern unter Umständen eine sorgfältige Überwachung des Patienten. Zu diesen Faktoren gehören eine grundlegende Umstellung der Ernährung (z.B. von fleischhaltiger auf vegetarische Kost) oder die massive Einnahme von Mitteln zur Neutralisierung der Magensäure (Lundbeck 2003).

3.1.5.6. Linearität

Die lineare Pharmakokinetik liegt im Dosisbereich von 10 bis 40 mg, wie Studien an Probanden zeigten (Lundbeck 2003).

3.1.6. Toxikologische Eigenschaften

In Toxizitätsstudien wurden bei wiederholter Gabe von Memantin bei Hunden und Nagern, jedoch nicht bei Affen, Augenveränderungen beobachtet. Bei speziell durchgeführten ophthalmoskopischen Untersuchungen in klinischen Studien mit dem Antidementivum konnten jedoch keine Augenveränderungen nachgewiesen werden. Bei Nagern konnte man eine Störung des Phospholipidhaushalts in den Lungenmakrophagen feststellen, ausgelöst durch eine Memantinhäufung in den Lysosomen. Auch andere Wirkstoffe, die kationisch-amphiphile Eigenschaften besitzen, sind in der Lage diese Reaktion auszulösen.

Des Weiteren kann man nach Prüfung von Memantin in Standardtests sagen, dass es keine Genotoxizität besitzt. In Langzeitstudien an Mäusen und Ratten gab es auch keinen Hinweis auf kanzerogene Eigenschaften. Bei Kaninchen und Ratten hatte Memantin, selbst bei für die Muttertiere toxischen Dosen, keine teratogene Wirkung. Zudem birgt die Memantineinnahme keine negativen Folgen auf die Fertilität. In weiteren Tests gab man Ratten die identische oder eine etwas höhere Dosis an Memantin, die beim Menschen bei therapeutischer Anwendung erreicht wird. In der Folge wurde ein vermindertes Fötenwachstum beobachtet (Lundbeck 2003).

3.1.7. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems	≥1/100 bis <1/10
Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen	≥1/100 bis <1/10
Psychiatrische Erkrankungen	≥1/100 bis <1/10
Schläfrigkeit	≥1/100 bis <1/10
Erkrankungen des Nervensystems	≥1/100 bis <1/10
Schwindel	≥1/100 bis <1/10
Gefäßerkrankungen	≥1/100 bis <1/10
Erhöhter Blutdruck	≥1/100 bis <1/10
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	≥1/100 bis <1/10
Dyspnoe	≥1/100 bis <1/10
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	≥1/100 bis <1/10
Verstopfung	≥1/100 bis <1/10
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	≥1/100 bis <1/10
Kopfschmerzen	≥1/100 bis <1/10
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	≥1/1000 bis <1/100
Pilzinfektionen	≥1/1000 bis <1/100
Verwirrtheit	≥1/1000 bis <1/100
Halluzinationen	≥1/1000 bis <1/100
Anomaler Gang	≥1/1000 bis <1/100
Herzerkrankungen	≥1/1000 bis <1/100
Herzinsuffizienz	≥1/1000 bis <1/100
Venenthrombose/Thromboembolie	≥1/1000 bis <1/100
Erbrechen	≥1/1000 bis <1/100
Müdigkeit	≥1/1000 bis <1/100
Krampfanfälle	<1/10000
Psychotische Reaktionen	nicht bekannt
Pankreatitis	nicht bekannt

Tab. 5: Nebenwirkungen laut Produktmonographie (Lundbeck 2003)

Laut klinischen Studien wurde die Einnahme des Präparats Memantin sehr gut vertragen. Die meisten Nebenwirkungen waren nur temporär und traten meist in einem frühen Behandlungsstadium auf. Laut Produktmonographie und Fachinformation der Herstellerfirma sind im Folgenden die häufigsten Nebenwirkungen aufgelistet, wobei ≥1/100 bis <1/10 häufige Nebenwirkungen sind, ≥1/1000 bis <1/100 gelegentliche Nebenwirkungen und <1/10000 sehr seltene Nebenwirkungen darstellen. Bei nicht bekannten Positionen ist die Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

3.1.8. Anwendungs- und Warnhinweise

Die Herstellerfirma weist auf einige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Memantin hin.

Bei Patienten mit Epilepsie oder mit einer Prädisposition zur Epilepsie und Krampfanfällen, sollte Memantin mit Vorsicht angewendet werden. Abzuraten ist von einer gleichzeitigen Anwendung des Antidementivums mit anderen N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten (NMDA), wie Amantadin, Ketamin oder Dextromethorphan. Da Memantin und die oben genannten Wirkstoffe am gleichen Rezeptorsystem wirken, insbesondere im zentralen Nervensystem (ZNS), können unerwünschte Arzneimittelwirkungen gehäufter oder auch in einem stärkeren Ausmaß auftreten. Das Risiko einer pharmotoxischen Psychose ist hierbei sehr groß. Des Weiteren kann Memantin zu einem Anstieg des pH-Werts im Urin führen. Ist das der Fall, muss der Patient besonders sorgfältig überwacht werden.

Die pharmakologischen Eigenschaften und der Wirkmechanismus von Memantin können zu einigen Wechselwirkungen führen. Zum einen kann die Wirkung von L-Dopa, dopaminergen Antagonisten und Anticholinergika durch Memantin verstärkt werden, zum anderen wird die Wirksamkeit von Barbituraten und Neuroleptika möglicherweise abgeschwächt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Memantin mit den Spasmolytika Dantrolen oder Baclofen kann sich die Wirkung dieser Arzneistoffe ändern, wodurch gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich wird.

Die Wirkstoffe Cimetidin, Ranitidin, Procainamid, Chinidin, Chinin und Nicotin besitzen dasselbe renale Kationen-Transportsystem wie Amantadin. Dadurch besteht auch hier die Gefahr der Wechselwirkung mit Memantin und ein daraus resultierender gefährlicher Anstieg des Plasmaspiegels der oben genannten Wirkstoffe. Der Serumspiegel von HCT (Hydrochlorthiazid) hingegen könnte bei gleichzeitiger Gabe von Memantin fallen.

Da keine klinischen Studien am Menschen vorliegen, sollte Memantin während einer Schwangerschaft nicht gegeben werden, außer es ist unbedingt erforderlich. Memantin weist einen lipophilen Charakter auf, daher muss man davon ausgehen, dass der Wirkstoff in die Muttermilch übertritt. Frauen die Memantin einnehmen, dürfen nicht stillen.

Bezüglich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist zu sagen, dass Memantin hierauf einen kleinen bis mäßigen Einfluss ausübt (Lundbeck 2003).

3.2. Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung

3.2.1. Patientenkollektiv

3.2.2. Demographische Daten

Aus den Anamnesebögen der Krankenakten ließ sich der Behandlungsauftrag für die stationäre Einweisung der Patienten ermitteln. So wurde bei 15 Probanden eine deutliche Verschlechterung der kognitiven, affektiven und/oder motorischen Funktionen durch Familienmitglieder oder behandelnde Ärzte festgestellt. Auch eine Änderung des sozialen Verhaltens bzw. eine spürbare Antriebsarmut wurden zum Anlass genommen, den Hausarzt oder Neurologen aufzusuchen. In diesen Fällen erfolgte eine Überweisung in die Klinik. Die anderen 43 Patienten hatten bereits einen oder mehrere Klinikaufenthalte hinter sich und stellten sich zur Überprüfung des Krankheitsbildes und der Wirksamkeit der Medikamente erneut im Klinikum vor. Das Patientenkollektiv der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Nürnberg bestand aus 58 Personen, davon waren 36 weiblich (62,07%) und 22 männlich (37,93%). Somit weist das Verhältnis von Frauen gegenüber Männern einen Wert von 2:1 auf.

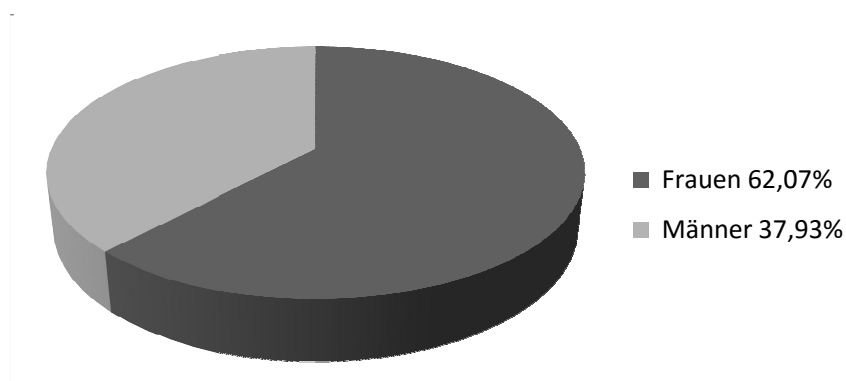


Abb. 6: Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv

Das Durchschnittsalter der gesamten Patienten betrug 76 Jahre, wobei das der Frauen durchschnittlich bei 78 Jahren lag und das der Männer bei 74 Jahren. Somit liegt der MW bei den Frauen bei 78,1 und die SD liegt bei 7,9. Bei den Männern liegt die SD bei 9,1 und der MW bei 74,7. Das Gesamtkollektiv weist einen MW von 76,8 und eine SD von 8,4 auf.

Tab.: 6 Deskriptive Statistik des Durchschnittsalters (Frauen)					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Frauen	36	64,0	92,0	78,1	7,9

Tab.: 7 Deskriptive Statistik des Durchschnittsalters (Männer)					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Männer	22	48,0	88,0	74,7	9,1

Tab.: 8 Deskriptive Statistik des Durchschnittsalters (gesamt)					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gesamtkollektiv	58	48,0	92,0	76,8	8,4

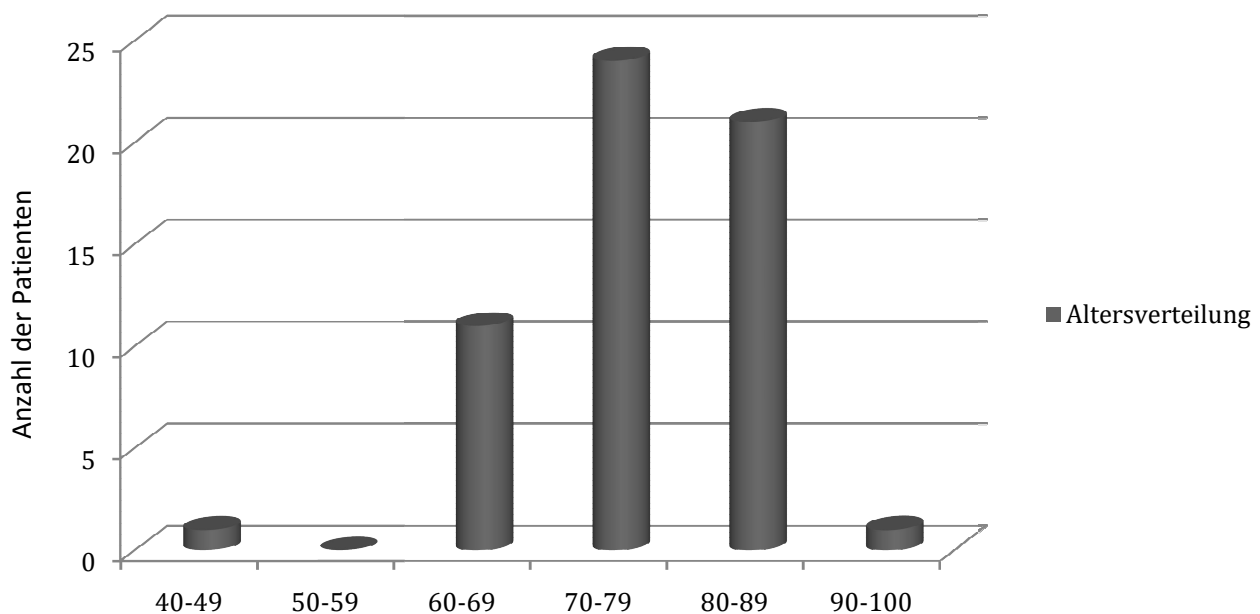


Abb. 7: Altersverteilung (in 10-Jahres-Klassen) im Gesamtkollektiv

Insgesamt war die Gruppe der 70-79-Jährigen am häufigsten vertreten, dicht gefolgt von den 80-89-Jährigen.

3.2.3. Behandlungs- und Aufenthaltsdauer

Die Patienten erhielt während ihres gesamten stationären Aufenthalts Memantin. Bei keinem Patienten aus dem Kollektiv wurde Memantin abgesetzt. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten betrug im Schnitt 17 Tage. Der MW liegt somit bei 16,5 und die SD beträgt 9,9.

Tab.: 9 Deskriptive Statistik der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Tage 1	0				
Tage 2	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 3	3	1,0	3,0	2,0	1,0
Tage 4	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 5	0				
Tage 6	3	1,0	3,0	2,0	1,0
Tage 7	6	1,0	6,0	3,5	1,8
Tage 8	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 9	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 10	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 11	0				
Tage 12	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 13	0				
Tage 14	5	1,0	5,0	3,0	1,5
Tage 15	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 16	5	1,0	5,0	3,0	1,5
Tage 17	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 18	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 19	3	1,0	3,0	2,0	1,0
Tage 20	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 21	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 22	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 23	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 24	0				
Tage 25	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 26	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 27	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 28	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 29	0				
Tage 30	0				
Tage 31	0				
Tage 32	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 33	2	1,0	2,0	1,5	0,7
Tage 34	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 35	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 36	0				

Tage 37	0				
Tage 38	0				
Tage 39	0				
Tage 40	1	1,0	1,0	1,0	.
Tage 41	0				
Tage 42	0				
Tage 43	0				
Tage 44	1	1,0	1,0	1,0	.

Tab. 10: Deskriptive Statistik der Aufenthaltsdauer (gesamt)					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Aufenthalt	58	2,0	44,0	16,5	9,9

Die Häufigkeit der bisherigen stationären Klinikaufenthalte lag im Gesamtkollektiv bei durchschnittlich 2 Aufenthalten.

Tab. 11: Häufigkeit der Aufenthalte (gesamt)	
Mittelwert	2,3
Standardfehler des Mittelwerts	0,1
Median	2,0
Modalwert	2,0
Standardabweichung	1,3
Varianz	1,9
Bereich	5,0
Minimum	1,0
Maximum	6,0
Summe	137,0

Tab. 12: Häufigkeit der Aufenthalte in Prozent (gesamt)			
Anzahl	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
1,00	15	25,9	25,9
2,00	27	46,6	72,4
3,00	6	10,3	82,8
4,00	3	5,2	87,9
5,00	4	6,9	94,8
6,00	3	5,2	100,0

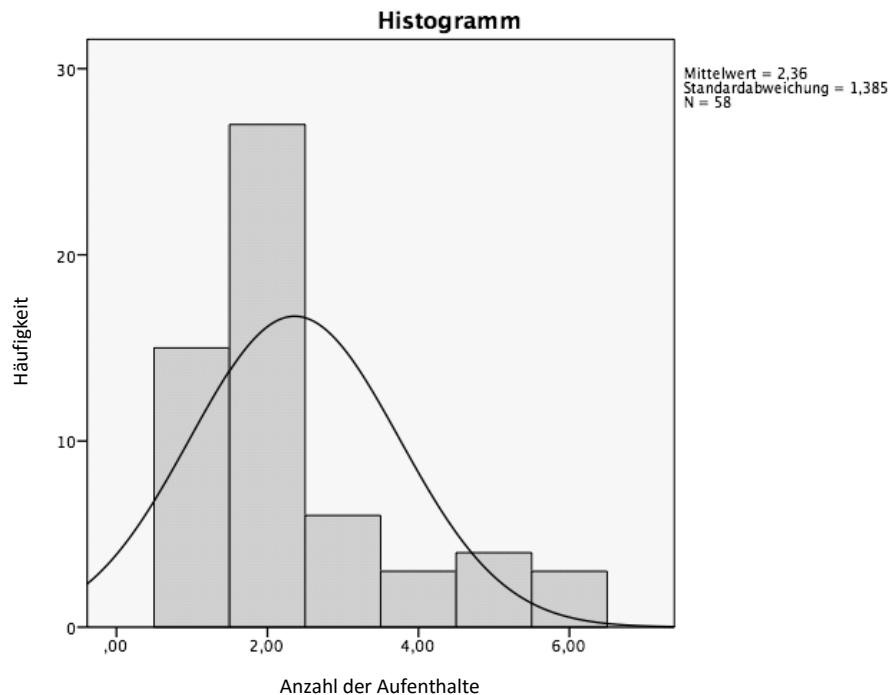


Abb. 8: Häufigkeit der Aufenthalte

Zudem gab es Patienten mit mehreren Klinikaufenthalten unter Memantin. Elf Patienten erhielten Memantin bereits bei einem früheren Klinikaufenthalt verordnet, davon fünf eine Tagesdosis von 10 mg, drei eine Tagesdosis von 15 mg und ebenfalls drei eine Tagesdosis von 20 mg. Bei den meisten Patienten erfolgte eine Polymedikation mit den Antidementiva Rivastigmin, Galantamin und Donepezil. Lediglich bei 9 Patienten wurde Memantin als Monotherapie verabreicht.

3.2.4. Diagnosen nach ICD-10

Nach den diagnostischen Leitlinien der *International Classification of Diseases* (ICD-10) wurde bei 49 Patienten Demenz bei Alzheimer Krankheit (F00) festgestellt, 15 Patienten hatten als Diagnose Delir (nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt) (F05). Zwei Patienten litten an Vaskulärer Demenz (F01) und ebenfalls zwei Patienten an einer depressiven Episode (F32). Zudem wurde bei einem Patienten Demenz bei anderorts klassifizierter Krankheit (F02) diagnostiziert. Auch eine rezidivierende depressive Störung (F33) lag bei einem Patienten vor.

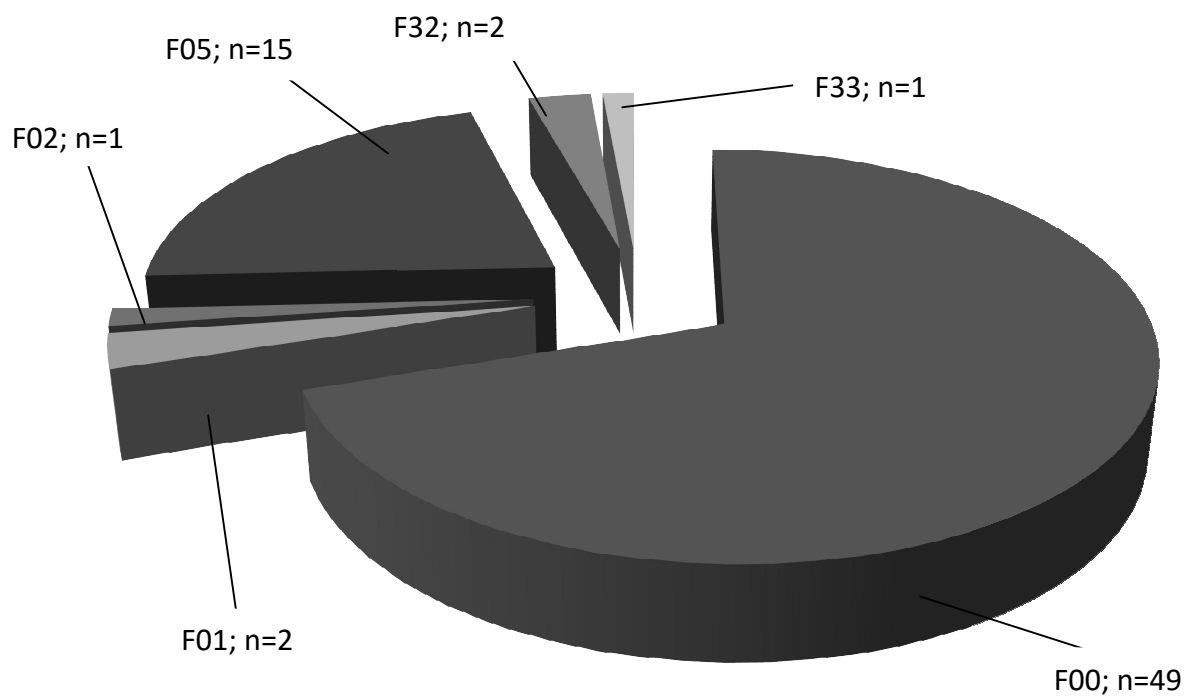


Abb. 9: ICD-10 Diagnosen im Gesamtkollektiv

Einen Überblick über die detaillierten Diagnosen der Patienten zeigt die folgende Auflistung. Die Tatsache, dass mehr als 58 Diagnosen aufgelistet werden erklärt sich dadurch, dass bei einigen Patienten zwei Diagnosen in den Patientenakten verzeichnet waren: 13 Patienten hatten zugleich die Diagnose AD (F00) und Delir (F05). Die übrigen Diagnosen sind ansonsten allesamt Einzeldiagnosen.

Tab. 13: Deskriptive Statistik der ICD-10 Diagnosen (gesamt)

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
F00.0	7	1,0	7,0	4,0	2,1
F00.04	2	1,0	2,0	1,5	0,7
F00.1	16	1,0	16,0	8,5	4,7
F00.2	20	1,0	20,0	10,5	5,9
F00.11	1	1,0	1,0	1,0	.
F00.14	1	1,0	1,0	1,0	.
F00.22	1	1,0	1,0	1,0	.
F00.24	1	1,0	1,0	1,0	.
F01.2	2	1,0	2,0	1,5	0,7
F02.8	1	1,0	1,0	1,0	.
F05.0	1	1,0	1,0	1,0	.
F05.1	14	1,0	14,0	7,5	4,1
F32.1	2	1,0	2,0	1,5	0,7
F33.2	1	1,0	1,0	1,0	.

Ergänzend zur Erkrankung Demenz bei Alzheimer Krankheit (F00) fanden sich bei 14 Patienten genauere Angaben zum senilen bzw. präsenilen Status bei Eintritt der Krankheit sowie sonstigen oder nicht näher bezeichneten Klassifikationen der Krankheit.

Tab. 14: Deskriptive Statistik zu sonstigen degenerativen Erkrankungen des Nervensystems

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
G30.0	1	1,0	1,0	1,0	.
G30.1	9	1,0	9,0	5,0	2,7
G30.2	1	1,0	1,0	1,0	.
G30.8	3	1,0	3,0	2,0	1,0

Zudem war in sämtlichen Patientenakten eine ICD-10-basierte Angabe zum Schweregrad der Erkrankung zu entnehmen. Es lag entweder eine leichte (6,9%), mittelschwere (29,3%) oder schwere (63,8%) vor. Es ist deutlich ersichtlich, dass bei der Mehrzahl der Patienten ein schwerer Grad der Erkrankung diagnostiziert wurde.

Tab. 15: Deskriptive Statistik zum ICD-10-basierten Schweregrad der Erkrankung

	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
leicht	4	6,9	6,9
mittelschwer	17	29,3	36,2
schwer	37	63,8	100,0

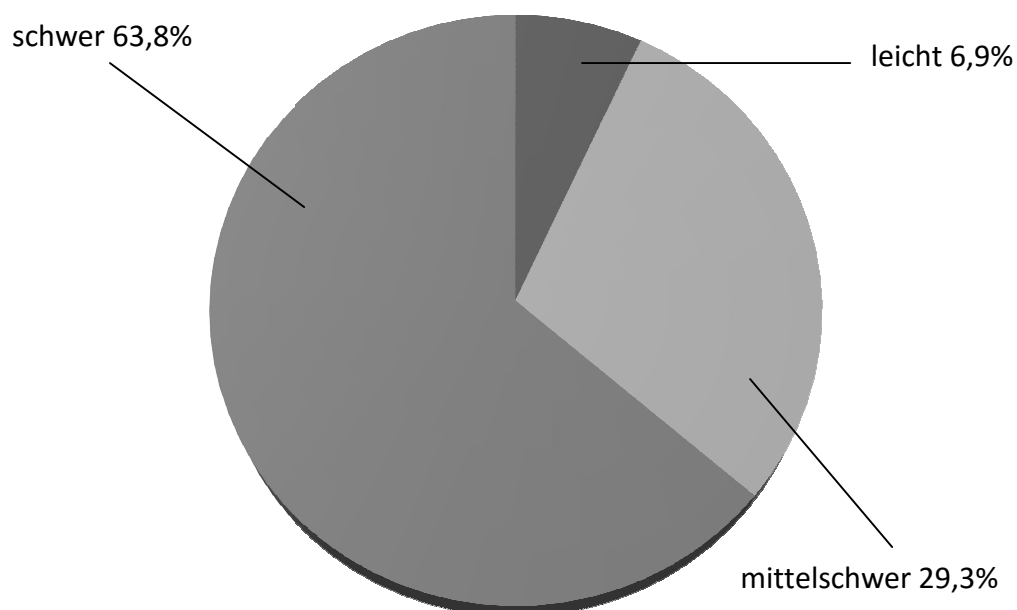


Abb. 10: ICD-10-basierter Schweregrad der Erkrankung

3.2.5. Vormedikation und Nachmedikation

Die Krankenakten ermöglichten einen Einblick zu einer etwaigen Vormedikation der Patienten. 22 Patienten erhielten zu Beginn des stationären Aufenthalts Antidementiva bzw. Cholinesterase-Hemmern. Während des Aufenthalts wurde mehr Patienten ein Präparat aus der Gruppe der Antidementiva bzw. Cholinesterase-Hemmer verschrieben, nämlich insgesamt 49 Patienten. Desweiteren erhielten 51 Patienten Neuroleptika, bei Entlassung waren es 57 Patienten. Antidepressiva bekamen 26 Patienten vor Einweisung, nach der stationären Behandlung waren es 30 Patienten. Zusätzlich erhielten alle Patienten insgesamt 213 zusätzliche Medikationen in Kombination, diese dienten der Behandlung anderer somatischer Erkrankungen. 313 Präparate wurden allen Patienten während ihres Klinikaufenthalts verschrieben.

49 Patienten erhielten Memantin als unterstützendes Präparat zu dem bereits verabreichten Antidementivum. Bei den übrigen 9 Patienten wurde Memantin nicht in Kombination mit einem Antidementivum oder Cholinesterase-Hemmer verschrieben, das Präparat wurde als Monotherapie eingesetzt. Das Absetzen des Medikaments Memantin wurde in keiner Patientenakte vermerkt.

Bei 22 Patienten wurden im Vorfeld drei Antidementiva verschrieben, es handelte sich um Rivastigmin, Galantamin und Donepezil. Bei der Entlassung der Patienten ist eine Steigung der Anzahl der Verordnungen zu verzeichnen, 49 Patienten erhielten Antidementiva.

	Bei Aufnahme	22	Bei Entlassung	49
Antidementiva	Rivastigmin	10	Rivastigmin	21
Cholinesterase-Hemmer	Galantamin	8	Galantamin	21
	Donepezil	4	Donepezil	7

Tab. 16: Vor- und Nachmedikation mit Antidementiva

Im Rahmen der Vormedikation wurden des Weiteren sechs verschiedene Neuroleptika verordnet, am häufigsten die Präparate Eunerpan, Quetiapin und Risperidon. 51 Patienten erhielten Neuroleptika zu Beginn des Klinikaufenthalts. 6 weiteren Patienten wurde ein Neuroleptikum während des Klinikaufenthalts verschrieben, so dass insgesamt 57 Patienten Neuroleptika erhielten.

	Bei Aufnahme	51	Bei Entlassung	57
Neuroleptika	Eunerpan	16	Eunerpan	17
	Quetiapin	14	Quetiapin	13
	Risperidon	11	Risperidon	14
	Pipamperon	4	Pipamperon	6
	Haloperidol	2	Haloperidol	3
	Clozapin	4	Clozapin	4

Tab. 17: Vor- und Nachmedikation mit Neuroleptika

26 Patienten erhielten Antidepressiva, meist Escitalopram oder Mirtazapin. Während des Klinikaufenthalts wurde 30 Patienten Antidepressiva verordnet.

	Bei Aufnahme	26	Bei Entlassung	30
Antidepressiva	Escitalopram	10	Escitalopram	6
	Mirtazapin	8	Mirtazapin	6
	Elontril	2	Elontril	3
	Trimipramin	2	Trimipramin	3
	Nortriptylin HCL	2	Nortriptylin HCL	1
			Fluoxetin	5
			Citalopram	3
			Paroxetin	1
	Amitriptylin	2	Amitriptylin	2

Tab. 18: Vor- und Nachmedikation mit Antidepressiva

Eine Zusatzmedikation gegen weitere somatische Erkrankungen bestand zu Beginn des Aufenthalts aus 213 Präparaten in Kombination miteinander. Während des stationären Aufenthalts wurden insgesamt 313 Präparate verordnet.

	Bei Aufnahme	213	Bei Entlassung	313
Zusätzliche Medikationen	ASS	21	ASS	32
	Torem	10	Torem	14
	Ramipril	8	Ramipril	14
	Pantoprazol	7	Pantoprazol	15
	Digitoxin	5	Digitoxin	4
	Amlodipin	7	Amlodipin	13
	Levothyroxin-Natrium	5	Levothyroxin-Natrium	11
	Simvastatin	5	Simvastatin	2
	Kaliumchlorid	4	Kaliumchlorid	5
	Bisoprolol	4	Bisoprolol	6
	hemifumarat		hemifumarat	
	Insulin Actrapid	3	Insulin Actrapid	3
	Vitamin D3	3	Vitamin D3	9
	Folsäure	3	Folsäure	7

	Metamizol	3	Metamizol	3
	Valsartan	3	Valsartan	4
	Vitamin B12	3	Vitamin B12	10
	HCT	3	HCT	7
	Fluvastatin	3	Fluvastatin	4
	Metoprolol	3	Metoprolol	9
	Phenprocoumon	2	Phenprocoumon	5
	Carvedilol	2	Carvedilol	2
	Glimepirid	2	Glimepirid	1
	Opipramol	2	Opipramol	3
	Lorazepam	3	Lorazepam	4
	Atorvastatin	2	Atorvastatin	14
	Metformin	2	Metformin	3
	Ibuprofen 600	1	Ibuprofen 600	5
	Tamsulosin	2	Tamsulosin	4
	Augmentan	2	Augmentan	1
	Clomethiazol	2	Clomethiazol	4
	Furosemid	2	Furosemid	3
	Omeprazol	8	Omeprazol	17
	Insulin Lantus	1	Insulin Lantus	3
	Metamizol	1	Metamizol	3
	Vildagliptin	1	Vildagliptin	5
	Levetiracetam	1	Levetiracetam	2
	Macrogol	1		
	Sitagliptin	1	Sitagliptin	1
	Olanzapin	1	Olanzapin	4
	Prednisolon	1		
	Allopurinol	1	Allopurinol	3
	Carbamazepin	1	Carbamazepin	2
	Promethazin	2	Promethazin	4
	Reboxetin	1	Reboxetin	3
	Anastrozol	1	Anastrozol	1
	Dexamethason	1		
	Pregabalin	2		
	Enalapril	1	Enalapril	6
	Vitamin B6	5	Vitamin B6	11
	Levocomb	1	Levocomb	3
	Zolpidem	2	Zolpidem	1
	Nifedipin	2	Nifedipin	1
	Zuclopthioxol	1	Zuclopthioxol	1
	Calcium BT	3	Calcium BT	8
	Enoxaparin	1	Enoxaparin	3
			Diclophenac	2
			Dalteparin	1
			Isosorbit-Dinitrat	1
			Magnetrans	3
			Tramadol	3

Tab. 19: Vor- und Nachmedikation mit Zusatzmedikation

Durchschnittlich nahmen die Patienten bei Aufnahme in die Klinik 5 Medikamente ein, wobei durchschnittlich zwei Medikamente gegen Alzheimer Demenz fungierten und drei Medikamente gegen andere somatische Erkrankungen eingenommen wurden.

Insgesamt wurden während des Klinikaufenthalts mehr Medikamente verordnet. So nahmen die Patienten im Schnitt acht Medikamente bei Entlassung ein, wobei drei Medikamente gegen die AD verordnet wurden und fünf gegen somatische Erkrankungen.

3.2.6. Dosierung

Die verabreichte Memantindosis betrug im Gesamtkollektiv durchschnittlich 15,4 mg und wurde bei 56 Patienten gleich am ersten Tag des stationären Aufenthalts angesetzt. Die zwei anderen Patienten des untersuchten Kollektivs erhielten Memantin beide am zweiten Tag des stationären Aufenthalts.

Bei den Frauen lag die Durchschnittsdosis bei 15,5 mg und bei den Männern bei 15 mg. Den meisten Patienten wurden 20 mg verabreicht (53,4%), gefolgt von 10 mg pro Tag (32,8%). Die restlichen Patienten erhielten eine Dosis in Höhe von 15 mg (6,9%) und 5 mg (6,9%).

Die applizierte Tagesdosis wurde den Patienten überwiegend morgens verabreicht, wobei zu erwähnen ist, dass eine Tagesdosis von 20 mg bei vielen Patienten auch auf eine morgendliche und abendliche Einnahme aufgeteilt wurde. Innerhalb von 4 Wochen erfolgte in den meisten Fällen eine Aufdosierung der Tagesdosis auf 20 mg.

Tagesdosis	Gesamtkollektiv		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%
5 mg	4	6,9	2	9,1	2	5,6
10 mg	19	32,8	8	36,4	11	30,6
15 mg	4	6,9	-	-	4	11,1
20 mg	31	53,4	12	54,5	19	52,8

	Gesamtkollektiv	Männer	Frauen
Mittelwert	15,3	15,0	15,5
Median	20,0	20,0	20,0
Modalwert	20,0	20,0	20,0
Standardabweichung	5,3	5,7	5,1
Bereich	15,0	15,0	15,0
Minimum	5,0	5,0	5,0
Maximum	20,0	20,0	20,0

3.2.7. Somatische Erkrankungen

Insgesamt wurden im Patientenkollektiv 103 somatische Erkrankungen diagnostiziert. Die häufigsten Diagnosen waren dabei die arterielle Hypertonie (21,4%) und die essentielle Hypertonie (12,6%). Auch Diabetes mellitus (6,8%) und Hypercholesterinämie (6,8%) wurden vermehrt diagnostiziert.

Bezüglich der Weiterentwicklung der somatischen Erkrankungen konnten aus den Patientenakten keine weiteren Informationen gezogen werden.

	Häufigkeit	Prozent
arterielle Hypertonie	22	21,4
essentielle Hypertonie	13	12,6
Diabetes mellitus	7	6,8
Hypercholesterinämie	7	6,8
Hypothyreose	5	4,9
chronische Niereninsuffizienz	4	3,9
Hypokaliämie	4	3,9
Osteoporose	4	3,9
Vorhofflimmern	4	3,9
Adipositas	2	1,9
arteriosklerotische Herzkrankheit	2	1,9
Harninkontinenz	2	1,9
Volumenmangel	2	1,9
Cholezystolithiasis	1	1,0
chronische Otitis media	1	1,0
chronischer Schwindel	1	1,0
Dermatitis	1	1,0
dilatative Kardiomyopathie	1	1,0
Epistaxis	1	1,0
Erysipel Fuß	1	1,0
Exisikkose	1	1,0
Folsäuremangel	1	1,0
Gehirntumor	1	1,0

Herzinsuffizienz	1	1,0
Hyperlipidämie	1	1,0
hypertensive Herzerkrankung	1	1,0
Hyperurikämie	1	1,0
Hyponatriämie	1	1,0
Kardiale Arrhythmie	1	1,0
kardiale Arrhythmie	1	1,0
koronare Herzkrankheit	1	1,0
Mamma CA	1	1,0
Migräne	1	1,0
Mitralklappeninsuffizienz	1	1,0
Parkinson-Syndrom	1	1,0
Rückenschmerzen	1	1,0
Schwerhörigkeit	1	1,0
Vitamin B12-Mangel	1	1,0

Tab. 22: Somatische Erkrankungen

3.2.8. Absetzgründe für Memantin

Soweit aus den Akten ersichtlich ist, wurde Memantin bei keinem Patienten aus dem untersuchten Kollektiv abgesetzt. Es wurde ebenfalls keine Unterbrechung der Verordnung in den Akten dokumentiert.

3.2.9. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei fünf der 58 Patienten wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Memantin festgestellt, womit die Nebenwirkungsrate bei 2,9 % liegt. In zwei Fällen führte Memantin zu einer Hypertonie, die jedoch mittels Gabe des ACE-Hemmers Enalapril erfolgreich therapiert werden konnten. In zwei weiteren Fällen traten bei den Patienten Kopfschmerzen auf, auch diese wurden medikamentös in Form von Ibuprofen behandelt. In einem Fall kam es zu einer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts. Auch hier wurde mit Pantoprazol erfolgreich therapiert. In keinem der beschriebenen Fälle wurde somit das Absetzen des Medikaments aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen als notwendig erachtet.

3.3. Gesamtbeurteilung der Memantinwirkung

3.3.1. Besserung der Symptome

Alle 58 Patienten konnten bezüglich der Symptombesserung beurteilt werden. Hierbei handelt es sich um die Beobachtung der behandelnden Ärzte und Krankenschwestern, die hinsichtlich der Verbesserung von kognitiven und motorischen Fähigkeiten, dem Antrieb und der Kommunikation mit den Patienten sowie dem allgemeinen sozialen Verhalten gemacht wurden. Eine wissenschaftlich klinische Bewertung des Krankheitsbildes liegt bei dieser Beobachtung demnach nicht vor, diese ist mittels der CGI-Skala belegt (siehe 3.3.2.).

Bei 34 Patienten war eine Besserung der Symptomatik feststellbar (58,6%). Bei 21 Patienten war ein gleichbleibender Zustand zu vermerken (36,2%) und lediglich drei Patienten wiesen eine Verschlechterung der Symptomatik auf (5,2%).

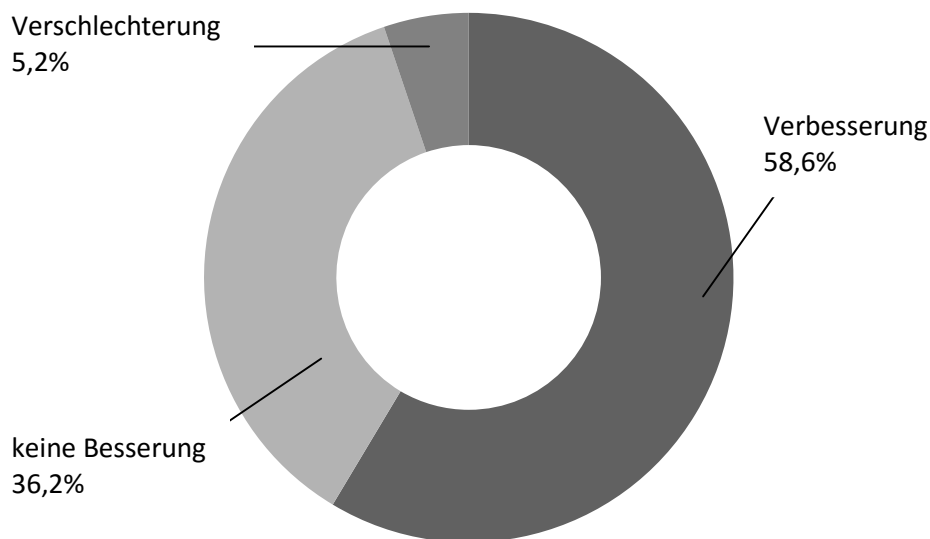


Abb. 11: Symptombesserung

3.3.2. Beurteilung mittels Clinical Global Impression (CGI)

Mithilfe der CGI Skala beurteilt der Arzt, für wie schwer erkrankt er den Patienten hält. Bei der vorliegenden Bewertung sahen die Richtlinien wie folgt aus: Die Skala hatte sieben Stufen, wobei der Wert 1 bedeutet, dass der Patienten überhaupt nicht krank erscheint, wohingegen der Wert 7 bedeutet, dass der Patient schwer krank

erscheint. Somit ist ein Abfall des CGI Wertes gleichbedeutend mit einer Besserung des klinischen Bildes, eine Zunahme des CGI Wertes deutet hingegen auf eine Verschlechterung des Krankheitsbildes hin.

Alle 58 Patienten konnten vor und nach Memantingabe mittels CGI hinsichtlich der Wirkung bewertet werden. Bei den 36 Frauen ist anzumerken, dass der Durchschnittswert von 5,3 (SD 5,3±0,6) bei Aufnahme im Vergleich zum Durchschnittswert 4,7 (SD 4,7±0,9) bei Entlassung gesunken ist. Die meisten Frauen hatten bei Aufnahme einen Wert von 5 (47,2%) oder 6 (38,9%). Bei Entlassung hatte die Mehrheit der Frauen nur mehr einen Wert von 4 (33,3%) oder 5 (36,1%).

		CGI bei Aufnahme	CGI bei Entlassung
n	gültig	36	36
Mittelwert		5,3	4,7
Median		6,0	6,0
Standardabweichung		0,6	0,9
Varianz		0,6	1,0
Minimum		4,0	3,0
Maximum		8,0	8,0

CGI	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
3,0	1	2,8	2,8
4,0	3	8,3	11,1
5,0	17	47,2	58,3
6,0	14	38,9	97,2
7,0	1	2,8	100,0

CGI	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
2,0	1	2,8	2,8
3,0	2	5,6	8,3
4,0	12	33,3	41,7
5,0	13	36,1	77,8
6,0	7	19,4	97,2
7,0	1	2,8	100,0

Bei den 22 Männern lag der durchschnittliche Wert bei Aufnahme bei 5,4 (SD 5,4±0,5). Bei Entlassung betrug er durchschnittlich noch 4,6 (SD 4,6±0,8) ist also ebenfalls gesunken. Fast alle Männer hatten bei Aufnahme einen Wert von 5 (50%) oder 6 (40,9%). Bei Entlassung lag der Wert mehrheitlich bei 5 (45,5%), somit ist auch hier eine Verbesserung zu verzeichnen.

Tab. 26: Häufigkeit (Männer)			
		CGI bei Aufnahme	CGI bei Entlassung
n	gültig	22	22
Mittelwert		5,4	4,6
Median		6,0	6,0
Standardabweichung		0,5	0,8
Varianz		0,4	0,8
Minimum		5,0	4,0
Maximum		8,0	7,0

Tab. 27: CGI Wert bei Aufnahme (Männer)			
CGI	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
4,0	1	4,5	4,5
5,0	11	50,0	54,5
6,0	9	40,9	95,5
7,0	1	4,5	100,0

Tab. 28: CGI Wert bei Entlassung (Männer)			
CGI	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
3,00	3	13,6	13,6
4,00	5	22,7	36,4
5,00	10	45,5	81,8
6,00	4	18,2	100,0

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich der CGI Wert bei den Patienten im Sinne einer positiven Befundveränderung reduziert hat. Das Ergebnis ist bei beiden Geschlechtern sehr ähnlich ausgefallen, denn sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern ist eine Reduzierung des CGI Wertes um durchschnittlich einen Punkt nach unten zu verzeichnen. Ein Abfall des Wertes ist gleichbedeutend mit der Verbesserung des klinischen Bildes.

4. Diskussion: Nutzen-Risiko-Bewertung

4.1. Patientencharakteristika

Memantin stellt einen neuen Ansatz in der Behandlung der mittleren bis schweren Alzheimer Demenz dar. Beim größten Teil des Patientenkollektivs wurde eine mittlere (29,3%) bis schwere (63,8%) Alzheimer Demenz diagnostiziert. Auch die zum Vergleich herangezogenen klinischen Studien beinhalteten Patienten mit der oben genannten Diagnose (Bickel 2001, Görtelmeyer et al. 1992, Mecocci et al. 2009, Orgogozo et al. 2002, Reisberg et al. 2003).

Natürlich ist die Richtigkeit der Diagnose Alzheimer Demenz im Allgemeinen näher zu betrachten. Nach Alzheimer ist die vaskuläre Demenz die zweithäufigste Form der Demenz und deren Symptome ähneln denen der AD sehr stark. Verwirrtheit, unzusammenhängendes Denken oder eine gestörte Orientierung sind anfängliche Symptome beider Krankheiten, wobei sie bei der VD oftmals früher und heftiger als bei der AD auftreten, wohingegen die Gedächtnisleistung bei der vaskulären Demenz deutlich länger erhalten bleibt als bei der Alzheimer Demenz. Die Ursache der Erkrankung an VD liegt an Durchblutungsstörungen, die kleine Schlaganfälle im Gehirn auslösen. Diese krankhaften Veränderungen der Gefäße zerstören Verbindungen zwischen Nervenzellen. Die betroffenen Hirnareale werden mit zu wenig Sauerstoff versorgt und das Gewebe stirbt ab. Aus diesem Grund ist es unbedingt erforderlich eine radiologische Untersuchung durchzuführen, denn anhand eines CTs oder MRTs kann man abklären, ob sich das Hirngewebe verändert hat. Die Schlaganfälle im Gehirn hinterlassen Spuren, deren Analyse durch Fachärzte meist zu der Diagnose VD führt. Beide Demenz Arten sind unheilbar, jedoch sollte trotzdem therapiert werden. Die Therapie einer VD sieht die Reduzierung der Risikofaktoren vor, damit das Risiko weiterer Hirnschläge sinkt. Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck, Übergewicht und Diabetes müssen behandelt werden (van Gool et al. 2000, Wegweiser Demenz 2014).

Auffällig ist, dass ein sehr großer Teil des untersuchten Patientenkollektivs an den eben genannten Krankheiten litt. 35 Patienten hatten eine Hypertonie, sieben Patienten litten an Diabetes und weitere sieben Patienten an Hypercholesterinämie. Das entspricht nahezu der Hälfte des gesamten Patientenkollektivs, nämlich 47,6%. Hier stellt sich natürlich die Frage nach der Richtigkeit der Diagnose Alzheimer

Demenz. Auch in der Literatur finden sich Angaben zu Begleiterkrankungen der Patienten. Die stimmen bei Calabrese (2006) mit denen des untersuchten Patientenkollektivs größtenteils auch in ihrer Häufigkeit überein: Hypertonie (44,5%) Herzinsuffizienz (24%) und Diabetes mellitus (17,2%).

Die Symptome beider Demenzformen ähneln sich sehr stark. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde nur bei zwei Patienten des Kollektivs eine Demenz vom vaskulären Typ diagnostiziert. Dies ist insofern verwunderlich, da ja die Hälfte des Kollektivs an den somatischen Risikofaktoren litt, die eine vaskuläre Demenz sehr begünstigen. Letztendlich ist eine eindeutige Diagnose sehr schwer zu stellen, da die Symptome sich zum einen zu sehr gleichen um gezielt zwischen den Demenzformen differenzieren zu können. Zum anderen leiden viele Menschen an Mischformen der beiden Demenztypen, diese treten in hohem Alter besonders häufig auf (Kornhuber 2001). Diese Tatsache erschwert natürlich die Medikation ungemein, da gerade die Indikation des Präparates Memantin ausschließlich der mittleren bis schweren Demenz vom Alzheimer Typ vorbehalten ist.

Ähnlich verhält es sich mit der „Zusatzdiagnose“ Delir. 49 Patienten aus den Krankenakten hatten die Diagnose Alzheimer Demenz und bei 13 war zusätzlich die Diagnose Delir vermerkt. Ähnlich wie bei der VD, gestaltet sich die diagnostische Unterscheidung zwischen Delir und Demenz oftmals schwierig. Symptome die für Delir und gegen Demenz sprechen (akuter Krankheitsbeginn, gestörter Tag-Nacht-Rhythmus, getrübtetes Bewusstsein) wechseln innerhalb von Stunden, manchmal sogar Minuten und lassen oft keine eindeutige Zuordnung zu.

Die Tatsache, dass 13 Patienten aus dem Kollektiv beide Diagnosen in den Akten hatten, beweist die Schwierigkeit beide Krankheiten voneinander zu unterscheiden. Delir kann zudem die Symptomatik einer bereits bestehenden Demenz verstärken. Meist können Delir und Demenz erst im späteren Krankheitsverlauf voneinander abgegrenzt werden (Hürny et al. 2002, Kratz 2007, Lorenzl 2012).

Die Daten der herangezogenen Literatur stimmten auch bezüglich des Alters und Geschlechts mit dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit überein. Das Durchschnittsalter der an Alzheimer Demenz erkrankten Patienten ist mit 76,6 Jahren beinahe deckungsgleich mit dem Durchschnittsalter der Patienten aus dem Klinikum Nürnberg, welches bei 76,8 Jahren liegt. Das Verhältnis von Frauen zu Männern von 2:1 findet sich ebenfalls in den Studien aus der Literatur (Beske 1993, Calabrese et al. 2006, Farrer et al. 1991, Müller et al. 2003, Sahin et al. 2000).

4.2. Medikamentöse Versorgung der Patienten

Die Herstellerfirma Lundbeck preist Memantin als nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptor-Antagonist mit mittlerer Affinität an, dessen Substanz die durch eine erhöhte synaptische Glutamatkonzentration ausgelöste pathologische Aktivierung der NMDA-Rezeptoren blockiert und gleichzeitig die für die Lern- und Gedächtnisprozesse notwendigen physiologischen Funktionen erhält und auch das Absterben der Nerven verhindert. Dies ist ein ganz anderer therapeutischer Ansatz, als bei den „klassischen“ Antidementiva, die in völlig anderer Funktion fungieren (Keilhoff et al. 1992, Lundbeck 2003, Parsons et al. 1999).

Diese Antidementiva verhindern in ihrer Funktion als Cholinesterase-Hemmer den enzymatischen Abbau des Überträgerstoffs Acetylcholin. Der Neurotransmitter Acetylcholin ist ein wichtiger Botenstoff, der für die Übertragung von Informationen zuständig ist. Ein Defizit des Botenstoffes ruft die für die Demenz typischen Symptome wie kognitive, motorische und/oder affektive Störungen hervor. Gerade im Bereich der leichtgradigen bis mittelschweren Demenz hat sich dies bislang insofern effektiv erwiesen, als dass eine geringfügige Steigerung der geistigen Leistung zu verzeichnen war.

49 Patienten des untersuchten Kollektivs erhielten eine medikamentöse Polytherapie, bei 21 Patienten wurde Memantin mit dem Antidementivum Rivastigmin kombiniert, bei weiteren 21 Patienten mit Galantamin und neun Patienten erhielten zusätzlich zu Memantin das Antidementivum Donepezil. Diese Antidementiva erfüllen die eben beschriebene Funktion der „klassischen“ Antidementiva. Einzig Rivastigmin ist zusätzlich zur symptomatischen Behandlung der Parkinson-Krankheit zugelassen (Arnold et al. 1998, Ferm 1994, Hartmann et al. 2003, Müller et al. 2003).

In neun Fällen aus dem untersuchten Patientenkollektiv wurde Memantin als alleiniges Dementivum eingesetzt. Alle neun Patienten, darunter sechs Frauen und drei Männer, litten an einer schweren Form der Demenz. Bei drei der Patienten, darunter zwei Frauen und ein Mann, waren eine Besserung der Symptome und eine Absenkung des CGI-Wertes, was eine Besserung des klinischen Bildes bedeutet, zu verzeichnen. Bei den übrigen sechs Patienten zeigte sich ein gleichbleibender Zustand. Die Studien aus der Literatur besagen, dass die Wirksamkeit bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Demenz in der Memantin-Monotherapie nachgewiesen werden konnte. Besonders in den Bereichen Kognition, Alltagskompetenz und dem

klinischen Gesamteindruck war Memantin dem Placebo signifikant überlegen (Calabrese et al. 2006, Gauthier et al. 2008, Haghighi et al. 2013, Reisberg et al. 2002, Sahin et al. 2000, Wilcock 2000).

In der Literatur wird empfohlen gleichzeitig Medikamente zur Milderung von Verhaltensstörungen einzusetzen, wie etwa Neuroleptika und Antidepressiva (Calabrese et al. 2006, Galasko et al. 1997, Hartmann et al. 2003, de Wied 1994). Auch ein Großteil des Patientenkollektivs aus dem Klinikum Nürnberg erhielt Neuroleptika und Antidepressiva. So erhielten insgesamt 57 Patienten aus dem Kollektiv Neuroleptika, vorwiegend Eunerpan, Risperidon oder Quetiapin. 30 Patienten erhielten Antidepressiva, beispielsweise Escitalopram oder Mirtazapin. Bei keinem der Patienten wurden Wechselwirkungen in den Akten dokumentiert.

Die durchschnittliche Tagesdosis von Memantin betrug 15,4 mg. Die Herstellerfirma empfiehlt allerdings eine Tagesdosis von 20 mg, auch die meisten Angaben in der Literatur entsprechen dieser Empfehlung. Aus den Patientenakten des Kollektivs wurde jedoch ersichtlich, dass eine Aufdosierung auf 20mg innerhalb von vier Wochen bei den Patienten geplant war, die zunächst eine geringere Dosis erhielten. Durch eine solche einschleichende Medikation, sollen Nebenwirkungen vermieden und eine gute Verträglichkeit gewährleistet werden (Calabrese et al. 2006, Gauthier et al. 2008, Orgogozo et al. 2002).

4.3. Verträglichkeit

Der Hersteller preist die klinisch belegbare Sicherheit und gute Verträglichkeit des Medikaments an. Tatsächlich sprechen Studien aus der Literatur dafür, dass auftretenden Nebenwirkungen in ihrer Intensität mild bis mäßig ausfallen. Die meisten Symptome traten nur temporär und in einem frühen Behandlungsstadium auf. Oft konnten sie durch eine einschleichende Dosierung gänzlich vermieden werden (Ditzler 1991, Orgogozo et al. 2002).

Bei den Studien aus der Literatur traten Nebenwirkungen wie Schwindel (7%), Kopfschmerzen (5%) und Müdigkeit (4%) auf. Auch Hypertonie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeweils 3%) wurden vereinzelt beobachtet (Kornhuber 2001, Reisberg et al. 2002, Winblad et al. 2002, EMEA 2004, Calabrese et al. 2006). Dies deckt sich nicht nur mit den Angaben des Herstellers, der erhöhten Bluthochdruck, Schwindel, Verstopfung, Kopfschmerz und Schläfrigkeit zu den am

häufigsten in Erscheinung tretenden Nebenwirkungen erwähnt, sondern auch mit dem untersuchten Patientenkollektiv.

Bei fünf der 58 Patienten wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Memantin festgestellt. Damit liegt die Nebenwirkungsrate mit 2,9 % niedriger als in der Literatur angegeben. Die Nebenwirkungen hingegen gleichen sich. In zwei Fällen führte Memantin zu einer Hypertonie. Mittels Gabe des ACE-Hemmers Enalapril konnte jedoch in beiden Fällen erfolgreich therapiert werden konnten. In zwei weiteren Fällen traten bei den Patienten Kopfschmerzen auf, auch diese wurden medikamentös in Form von Ibuprofen behandelt. In einem Fall kam es zu einer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts. Auch hier wurde mit Pantoprazol erfolgreich therapiert.

Sämtliche Nebenwirkungen zeigten sich nur in milder Form. Die Symptome klangen bei allen fünf Patienten innerhalb weniger Tage ab, somit bestand keine Notwendigkeit das Präparat Memantin abzusetzen.

Bezüglich der Wechselwirkungen ist besondere Vorsicht bei der Gabe von Memantin bei Epilepsie geboten. Keiner der Patienten aus dem Kollektiv litt jedoch an dieser Erkrankung. Eine Parallelgabe zu Amantadin sollte ebenfalls nur bedingt erfolgen, aber auch hier war dies bei keinem Patienten der Fall. Vier Patienten des Kollektivs litten jedoch an einer chronischen Niereninsuffizienz. Hier erfolgte eine streng kontrollierte Einstellung der zu gebenden Dosis und es wurden keine Wechselwirkungen in den Akten dokumentiert.

Ein großer Teil der Patienten aus dem Kollektiv erhielt parallel zu Memantin Neuroleptika, nämlich 51 Patienten bei Aufnahme und 57 Patienten bei Entlassung. Dies ist in der Behandlung von Unruhe, Aggressivität und Schlafstörungen, also Symptomen an denen ein immenser Teil von Demenzpatienten leidet, ein wirksames Medikament.

Neuroleptika vermindern die Konzentration des Überträgerstoffs Dopamin im Gehirn und wirken beruhigend. Für diesen Einsatzzweck ist in Deutschland Risperidon zugelassen, ein Medikament das 11 Patienten bei Aufnahme und 14 Patienten bei Entlassung eingenommen haben. Die medikamentöse Behandlung mit Risperidon und weiteren Neuroleptika sollte nur in möglichst geringer Dosierung über möglichst kurze Zeit sowie unter strenger Kontrolle hervorgehen, da der Einsatz von Neuroleptika gerade bei älteren an Demenz erkrankten Patienten mit einer erhöhten Sterblichkeit sowie einem vermehrten Schlaganfallrisiko einhergeht. Allerdings

reagieren Patienten mit Demenz bei Parkinson-Krankheit oder Lewy-Körper-Krankheit besonders empfindlich auf die eben genannten Nebenwirkungen. Kein Patient aus dem Kollektiv hatte aber eine der eben erwähnten Diagnosen (Bickel 2001, Deutsche Alzheimer Gesellschaft Berlin, Kornhuber 2001, Stoppe 2007).

Auch Antidepressiva sind bei Demenzpatienten häufig im Gebrauch, da sie gegen depressive Verstimmungen wirksam sind indem sie die Konzentration der Überträgerstoffe Serotonin oder Noradrenalin, die für die Steuerung der Stimmung verantwortlich sind, erhöhen.

Sogenannte trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitryptilin, Clomipramin, Imipramin) sollten bei Demenzkranken nicht eingesetzt werden, da sie die Wirkung von Acetylcholin, einem vermittelnden Transmitter zwischen Nervenendigung und Muskelfaser, abschwächen. Demenzkranke haben schwächer ausgeprägte Effekte von Acetylcholin als gesunde Menschen, daher sollte die Wirkung nicht noch durch Medikamentengabe der eben erwähnten Antidepressiva weiter abgeschwächt werden.

Zwei Patienten aus dem Kollektiv erhielten derartige Antidepressiva, nämlich Amitryptilin. Bei beiden wurde das Medikament auch nicht abgesetzt, da es von den Patienten gut vertragen wurde. Genauso wirksam, aber viel besser verträglich sind nämlich Antidepressiva, die die Signalübertragung durch Serotonin beeinflussen wie etwa Citalopram, Fluoxetin oder Paroxetin. Dies wurde auch bei dem Patienten aus dem Kollektiv umgesetzt. Insgesamt erhielten 26 Patienten bei Aufnahme Antidepressiva und 30 bei Entlassung. Davon erhielten fünf Patienten während des Aufenthalts Fluoxetin neu verschrieben, drei Patienten Citalopram und ein Patient Paroxetin (Deutsche Alzheimer Gesellschaft Berlin, Kornhuber 2001, Stoppe 2007, Wenk et al. 1995, Wenk et al. 2000, Winblad et al. 2002).

4.4. Wirksamkeit

Bei 58,6% der Patienten aus Nürnberg trat eine Besserung der Symptomatik ein. Bei 36,2% der Patienten war ein gleichbleibender Zustand zu vermerken und lediglich 5,2% der Patienten wiesen eine Verschlechterung der Symptomatik auf. Vergleicht man dies mit den Angaben in der Literatur, erfährt man, dass nach sechsmonatiger Therapie bei 78,8% der Patienten eine Verbesserung der Symptomatik durch den behandelnden Arzt festgestellt wurde. Bei 17,8% blieb der Zustand unverändert und

bei 3,4% der Patienten zeigte sich eine Verschlechterung der Symptomatik. Der Anteil der Patienten bei denen eine Symptombesserung festgestellt werden konnte ist in der Literatur demnach deutlich höher angesetzt als in der eigenen Anwendungsbeobachtung. Allerdings sollte darauf hingewiesen werden, dass die Studien in der Literatur sich meist auf einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten oder länger beziehen. Der Beobachtungszeitraum in der eigenen Studie ist mit einigen Wochen deutlich kürzer angesetzt. Es wäre also durchaus denkbar, dass bei längerer Therapie die Anzahl der Patienten, bei denen eine Symptombesserung zu verzeichnen ist, steigt. (Calabrese et al. 2006, Gauthier et al. 2008, Orgogozo et al. 2002).

Auch mittels CGI-Wert konnte bei dem untersuchten Patientenkollektiv eine Verbesserung des Krankheitsbildes festgestellt werden. Lag der CGI-Wert bei den 36 Frauen vor der medikamentösen Therapie mehrheitlich bei 5 (47,2%) und 6 (38,9%), sank er auf 4 (33,3%) oder 5 (36,1%), was eine Verbesserung des klinischen Bildes bedeutet. Diese fand sich auch bei den 22 Männern. Der CGI-Wert vor Behandlung lag mehrheitlich ebenfalls bei 5 (50%) und 6 (40,9%), nach der Memantingabe nur noch bei 5 (45%). Durchschnittlich ist der CGI-Wert bereits nach kurzer Einnahmedauer bei den Frauen um 0,6 Punkte gefallen, bei den Männern um 0,8 Punkte.

Diese Angaben decken sich größtenteils mit den Angaben aus der Literatur. Bereits nach wenigen Wochen Behandlungsdauer, wie auch in der eigenen Anwendungsbeobachtung, zeigten sich ähnlich positive Verbesserungen des klinischen Bildes mittels CGI-Wert. Bewertet wurde ebenfalls anhand der 7-stufigen CGI Skala. Nach einer vierwöchigen Behandlungsdauer gab es bei der Mehrheit der Patienten Responder, bei 59% der Patienten konnte eine Verbesserung des klinischen Bildes mittels CGI-Wert gemessen werden. Der Wert sank um durchschnittlich 0,8 Punkte. Nach zwölf Wochen sank der Wert sogar um durchschnittlich 1,1 Punkte. Die Anzahl der Responder lag bei 73% (Galasko et al. 2000, van der Kam et al. 1971, Orgogozo et al. 2002, Reisberg et al. 1997, Winblad et al. 1999).

4.5. Bewertung der Art der Anwendungsbeobachtung

Vor der Zulassung eines neuen Medikaments erfolgt unter streng standardisierten Bedingungen an einem ausgewählten Patientenkollektiv eine Prüfung. Diese dient dem Zweck valide, verifizierte und statistisch gesicherte Erkenntnisse über den Wirkstoff des Präparats zu gewinnen. Nach der Zulassung des Medikaments herrscht der Klinikalltag vor und die oben erwähnten Bedingungen sind nicht mehr gegeben. Die nicht mehr standardisierten Anwendungsbedingungen führen dazu, dass diese Arbeit eine retrospektive Anwendungsbeobachtung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Präparats Memantin darstellt. Das Patientenkollektiv entspringt dem realen Alltag einer Klinik und die Zulassungsstudien vor Arzneimittelzulassung sind in diesem Fall nicht gegeben. Vielmehr besteht die Art der Bewertung darin, ein heterogenes Patientenkollektiv unter alltäglichen Praxisbedingungen in realistischer Umgebung zu untersuchen.

4.6. Abschließende Bewertung

Zur Behandlung der Alzheimer-Demenz gibt es derzeit zwei zugelassene Therapieoptionen. Zum einen die Cholinesterase-Hemmer, die dem enzymatischen Abbau von Acetylcholin entgegenwirken sollen und zum anderen Memantin, ein nicht-kompetitiver NMDA-Antagonist, der neuroprotektive Eigenschaften besitzt und die neuronale Signalweiterleitung verbessern soll. Memantin unterscheidet sich in seiner Wirkungsweise ganz erheblich von den anderen auf dem Markt zugelassenen Antidementiva.

Während die Cholinesterase-Hemmer zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz zugelassen sind, steht mit Memantin nun auch ein Medikament für die Behandlung eines fortgeschrittenen Stadiums der Alzheimer Demenz zur Verfügung. Dies stellt einen erheblichen Vorteil dar, da die meisten an Demenz erkrankten Patienten tatsächlich an einer schweren Form leiden.

Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse und der Literaturrecherche lässt sich sagen, dass Memantin ein Präparat ist, das in Studien nachweislich eine Verbesserung der Symptomatik aufweist. Zudem haben sich besonders die Bereiche Kognition und Alltagskompetenz unter Memantin verbessert oder zumindest nicht weiter verschlechtert.

Ein weiterer großer Vorteil neben der Wirkungsweise und der Indikation für die schwere Form der Demenz ist die Verträglichkeit des Präparats. Sowohl das untersuchte Patientenkollektiv als auch die Angaben aus der Literatur decken sich mit dem Versprechen des Herstellers bezüglich der geringen Nebenwirkungsrate und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Memantin ein gut verträgliches Präparat darstellt unter dessen Medikation auch eine Besserung des Krankheitsbildes bzw. eine Verhinderung der Verschlechterung des Krankheitsbildes zumindest teilweise stattgefunden hat. Dies wurde nicht nur in der eigenen Anwendungsbeobachtung festgestellt, sondern auch in zahlreichen Studien aus der Literatur bestätigt.

Auf Unverständnis stößt jedoch die aufwändige Werbung, die der Hersteller 2002 bei der Zulassung des Präparats betrieben hatte. Genau genommen fand nämlich im August 2002 um eine Umwidmung des Präparats Memantin. Zuvor noch als Präparat Akatinol gegen spastische Leiden oder die Parkinson-Krankheit im Einsatz, sollte Memantin nun gegen eine mittlere bis schwere Form der Demenz fungieren. Aus diesem „erfreulichen Anlass“ verschickte der Hersteller rote Rosen, wie das Arznei-Telegramm mitteilt (EMEA 2002).

Leider nicht so erfreulich war die drastische Preiserhöhung des Produkts. So sind aktuell monatlich für eine empfohlene Tagesdosis von 20mg 142€ zu entrichten. Dies sind zwar rund 8% weniger als beispielsweise für den Cholinesterase-Hemmer Donepezil, dessen monatliche Kosten sich auf 154€ belaufen, aber dennoch bleibt ein fader Beigeschmack, da exakt dasselbe Präparat, ehemals unter dem Namen Akatinol, mehr als 40% billiger war und für das monatlich 81€ aufzuwenden waren (EMEA 2002).

Gerade angesichts der Tatsache, dass viele an Demenz erkrankte Patienten pflegebedürftig sind, ihre Behandlung häufig mit viel Aufwand und Kosten verbunden ist und die Patienten häufig auf Kosten der Solidargemeinschaft leben, plädierte IQWiG-Leiter Peter Sawicki (IQWiG Pressemitteilung 2009) dafür, dass Geld sicherlich besser investiert wäre in Medikamente, die tatsächlich etwas nutzen. Im Jahr 2009 vertrat das IQWiG die Annahme, dass es für das Präparat Memantin keinerlei Beleg oder Hinweis für einen Nutzen gebe. Hintergrund war, dass der Hersteller Lundbeck nicht alle nötigen Daten aus Studien zur Verfügung gestellt hatte. So schloss das IQWiG seinen Bericht trotz unvollständiger Datenbasis und manifestierte seine Meinung, dass auch bei Nachreichen der fehlenden

Informationen sich an dem Gesamtergebnis, nämlich dem Fehlen eines Nutzen-Belegs, nichts ändern würde. Tatsächlich aber hat das Institut seine Meinung zwei Jahre später revidiert. Nachdem der Hersteller die fehlenden Daten geliefert hatte und weitere Zusatzanalysen herangezogen wurden, zeigte sich, dass die Kognition unter Memantin sich weniger verschlechtert hatte als unter Placebo. Auch im Bereich der Alltagskompetenz war ein positiver Einfluss von Memantin belegbar. Dies stimmt auch mit den Angaben aus der Literatur überein, dessen Studien ebenfalls in den Bereichen Kognition und Alltagskompetenz positive Resultate erzielten.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil wurde das Wirkstoffprofil des Antidementivums Memantin untersucht und im zweiten Abschnitt wurden in einer retrospektiven Anwendungsbeobachtung die Daten von 58 mit Memantin stationär behandelten Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit analysiert. Die Ergebnisse wurden anschließend, soweit möglich, mit den Herstellerangaben verglichen.

Die 58 Patienten wurden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Abteilung Gerontopsychiatrie, in Nürnberg untersucht und behandelt. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (49) litt an Alzheimer-Demenz, einige an Delir und eine geringe Minderheit an vaskulärer Demenz. Bei der Alzheimer Demenz wurde bei 63,8% Demenz vom schweren Typ diagnostiziert und bei 29,3% Demenz in mittel ausgeprägter Form, genau für diese Erkrankungen ist das Präparat Memantin indiziert. Zwei Drittel der Behandelten waren Frauen.

Bei 58,6% der mit Memantin behandelten Patienten kam es zu einer Besserung der Symptome, 36,2% der Patienten erfuhren weder eine Besserung noch eine Verschlechterung und bei 5,2% der Patienten kam es Laufe des Klinikaufenthalts zu einer Verschlechterung der Demenzerkrankung. Der CGI-Wert ist bei den Frauen durchschnittlich um 0,6 Punkte gefallen und bei den Männern durchschnittlich um 0,8 Punkte, was eine Besserung des klinischen Bildes bedeutet.

84,5% der Patienten erhielten dabei eine Zusatzmedikation in Form von Cholinesterase-Hemmer: Rivastigmin (21), Galantamin (21) und Donepezil (7). Die 15,5% mit einer Monotherapie Behandelten erreichten in 33% eine Besserung durch die Therapie. Zudem erfolgte beim Patientenkollektiv die gleichzeitige Medikamentengabe von Neuroleptika und Antidepressiva, um eine Milderung der auftretenden Symptome und Verhaltensstörungen zu erzielen. Bei den Neuroleptika wurde vorwiegend Eunerpan (17), Risperidon (14) und Quetiapin (13) verschrieben. Bei den Antidepressiva wurden vorwiegend Escitalopram (6) und Mirtazapin (6) verordnet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei fünf Patienten auf, womit die Nebenwirkungsrate bei 2,9% liegt. In zwei Fällen führte die Gabe von Memantin zu einer Hypertonie, bei zwei weiteren Fällen traten Kopfschmerzen auf und bei einem Patienten kam es zu einer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts. In allen Fällen

konnte medikamentös erfolgreich therapiert werden, so dass eine Unterbrechung der Memantintherapie nicht notwendig war. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten konnten in der Anwendungsbeobachtung nicht ermittelt werden, ebenso wenig wie die Veränderung vorliegender somatischer Erkrankungen.

Die Patienten in Nürnberg wurden mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 15,4 mg therapiert. Eine Aufstockung auf die empfohlene Tagesdosis von 20 mg sollte bei den Patienten, die eine geringere Dosis als 20 mg einnahmen, innerhalb von vier Wochen erfolgen. Der Zweck der einschleichenden Dosierung wurde in den Akten mit dem Ziel, Nebenwirkungen zu vermeiden, dokumentiert.

Insgesamt kann man Memantin als ein effektives und gut verträgliches Antidementivum ansehen, von dessen Behandlung die Mehrzahl der Patienten profitierte und das positiv zur Verbesserung der Demenzsymptomatik beiträgt. Die vom Hersteller propagierte gute Verträglichkeit des Präparats bestätigte sich bei der eigenen Anwendungsbeobachtung. Um aber den Behandlungserfolg in den Alltagskompetenzen tatsächlich messen zu können und zu prüfen, ob Memantin die Lebensqualität verbessere, benötigt man Langzeitstudien, da gerade Alzheimer Patienten ihre Medikamente in der Regel über Jahre einnehmen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aktories K., Förstermann U., Hofmann F., Starke K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10, Elsevier, Urban & Fischer, München 2009.
2. Ambrozil L. und Daniel W. Die Behandlung zerebraler Funktionsstörungen mit Memantine bei psychogeriatrischen Patienten-Ergebnisse einer Phase-II-Doppelblindstudie. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: S. 144-146.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Revised 3rd ed. Washington, USA. American Psychiatric Association, 1987.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, USA. American Psychiatric Association, 1994.
5. Arnold K., Lehfeld H., Möslers Th., Erzigkeit H., Scale properties of the D-scale in severe dementia. *Neurobiol Aging* 1998; 19 (Suppl. 4S): Abstract 30.
6. *Arznei-Telegramm*. Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie. 33. Jahrgang. 13. September 2002.
7. Backhaus C., Karkoutly C., Welsch M., Kriegelstein J. A mouse model of focal cerebral ischemia for screening neuroprotective drug effects. *J pharmacol toxicol Meth* 1992; 27: S. 27-32.
8. Barnes C.A., Danysz W., Parsons C.G. Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. *Eur J Neurosci* 1996; 8: S. 565-571.
9. Beske F. Die Altersdemenz hat Hochkonjunktur. *Therapiewoche* 1993; 28/29: S. 1564-1565.
10. Bickel H., Demenz im fortgeschrittenen Lebensalter. Schätzung von Inzidenz und Gesundheitskosten. *Z Gerontol Geriatr* 2001; 34: S. 108-115.
11. Bisaga A., Krzascik P., Jankowska E., Palejka W., Kostowski W., Danysz W. Effect of glutamate receptor antagonists on N-methyl-D-aspartate- and (S)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-induced convulsant effects in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 242: S. 213-220.
12. Blanpied T.A., Boeckman F.A., Aizenman E., Johnson J.W. Trapping channel block of NMDA-activated responses by adamantidine and memantine. *J Neurophysiol* 1997; 77: S. 309-323.
13. Bormann J. Memantine is a potent blocker of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor channels. *Eur J Pharmacol* 1989; 166: S. 591-592.

14. Braak H., Braak E. Neuroanatomie. In: Beyreuther/Einhäupl/Förstl/Kurz (Hrsg.) Demenzen 2002: 118-129.
15. Bresink I., Benke T.A., Collett V.J., Seal A.J., Parsons C.G., Henley J.M., Collingridge G.L. Effects of memantine on recombinant rat NMDA receptors expressed in HEK 293 cells. *Br J Pharmacol* 1996; 119: S. 195-204.
16. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Umwelt (Hrsg). Wegweiser Demenz. 3. Auflage. Berlin. April 2014.
17. Cacabelos R., Takeda M., Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: S. 3-47.
18. Calabrese P., Essner U., Förstl H. Memantin in der klinische Anwendung. Erfahrungen aus der Praxis. *Psychopharmakotherapie* 2006; 13. S. 64-69.
19. Chen H.S., Pellegrini J.W., Aggarwal S.K., Lei SZ., Warach S., Jensen F.E., Lipton S.A. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by Memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J Neurosci* 1992; 12: S. 4427-4436.
20. Danysz W., Parsons C.G., Möbius H.J., et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease - a unique glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotoxicity Res* 2000; 2: S. 85-97.
21. Deutsche Alzheimer Gesellschaft. Die medikamentöse Behandlung der Demenz. Berlin. S. 1-3.
22. De Wied D. Effect of memantine on passive avoidance behaviour. Investigation reporting from 1994.
23. Dimpfel W. Effects of memantine on synaptic transmission in the hippocampus in vitro. *Arzneimittelforschung/ Drug Res* 1994; 45 (I): S. 1-5.
24. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Drug Res* 1991; 41: S. 773-780.
25. EMEA: Europ. öff. Beurteilungsbericht (EPAR) AXURA, 4. Juli 2002.
26. EMEA: Scientific discussion. Adverse events and serious adverse events/deaths. 2004.
27. Erdö S.L., Schäfer M. Memantine is highly potent in protecting cortical cultures against excitotoxic cell death evokes by glutamate and N-methyl-D-aspartate. *Eur J Pharmacol* 1991; 198: S. 215-217.
28. Fachinformation Ebixa (Memantine), Lundbeck GmbH & Co. KG. Juli 2003.

29. Farrer L.A., Cupples A., Haines J.L., Hyman B., Kukull W.A., Mayeux R., Myers R.H., Pericak-Vance M.A., Risch N., van Duijn C.M. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997; 278: S. 1349-1356.
30. Ferm L. Behavioural activities in demented geriatric patients. *Geront Clin* 1974; 16: S. 185–194.
31. Frankfurter Allgemeine Zeitung/ FAZ, 06.06.2012, Nr. 130, S. N2, Löcher in den Hirngefäßen, Variante eines Transportproteins begünstigt Demenz.
32. Fratiglioni L., Launer .LJ., Anderson K., et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population - based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (Suppl. 5): S. 10-15.
33. Galasko D., Bennett D., Sano M., et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (Suppl. 2): S. 33-39.
34. Galasko D., Schmitt F.A., Jin S., et al. Detailed assessment of cognition and activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21 (Suppl. 21): S. 168.
35. Gauthier S., Loft H., Cummings J. Improvement in behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23. S. 537-545.
36. Glabe, C. (2000): Does Alzheimer disease tilt the scales of amyloid degradation versus accumulation. In: *Nat. Med.* 6 , S. 133-134.
37. van Gool, W. A., Eikelenboom, P. J. (2000): The two faces of Alzheimer's disease. In: *Neurol.* 247 , 500-505
38. Görtelmeyer R., Erbler H. Memantine in treatment of mild to moderate dementia syndrome. *Drug Res* 1992: S. 904-913.
39. Görtelmeyer R., Pantev M., Parsons C.G., Quack G. The treatment of dementia syndrome with Akatinol Memantine, a modulator of the glutamatergic system. In: *Spektrum der Neurorehabilitation*, Wild K. (Hrsg) 1993: S. 50-56.
40. Greenamyre J.T., Young, A.B. Excitatory amino acids and Alzheimer's disease. *Neurobiologic Aging* 1989: S. 593-602.
41. Haghighi M., Jahangard L., Mohammad-Beigi H.: In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant memantine improved symptoms in inpatients suffering from refractory obsessive-compulsive disorders (OCD). In: *Psychopharmacology*. 228, Nr. 4, August 2013, S. 633-640.

42. Hardy, J., Duff, K. G., Perez-Tur, J., Hutton, M. (1998): Genetic dissection of Alzheimer's disease and related dementias: amyloid and its relationship to tau. In: Nat. Neurosci. 1 , S. 355-358.
43. Hartmann S., Möbius H.J., Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18: S. 81-85.
44. Henderson A.S., Jorm A.F. Definition and epidemiology of dementia: a review. In: Maj M., Sartorius N., eds. Dementia. © 2000 John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK. S. 1-33.
45. Herrero J.F., Headley P.M., Parsons C.G. Memantine selectively depresses NMDA receptor-mediated responses of rat spinal neurones in vivo. Neurosci Lett 1994; 165. S. 37-40.
46. Hürny C. et al. Vergesslich, verwirrt und verloren. Demenz und Delirium: was ist relevant für den praktischen Arzt? Schweiz Med Forum 2002;17:393-99
47. IQWiG. Abschlussbericht A05-19C. Version 1.0. Memantin bei Alzheimer Demenz. 08.07.2009.
48. IQWiG. Pressemitteilung. Nutzen von Memantin bei Alzheimer Demenz ist nicht belegt. 10.09.2009.
49. Jorm A.F., Jolley D. The incidence of dementia: a metaanalysis. Neurology 1998; 51: S. 728-733.
50. van der Kam P., Mol F., Wimmers MFHC. BGP Beurteilungsskala für geriatrische Patienten (geriatric patients rating scale). The Netherlands: Van Loghum Slaterus, 1971.
51. Keilhoff G., Wolf G. Memantine prevents quinolinic acid-induced hippocampal damage. Eur J Pharmacol 1992; 219: S. 451-454.
52. Kornhuber, J. (Hrsg.): Blickpunkt Memantine. 3. Aufl. Aesopus: Stuttgart, 2001.
53. Kornhuber J., Bormann J., Retz W., et al. Memantine displaces (3H)MK-801 at therapeutic concentrations in postmortem human frontal cortex. Eur J Pharmacol 1989; 166: S. 589-590.
54. Kornhuber J., Bormann J., Hübers M., et al. Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. Eur J Pharmacol 1991; 206: S. 297–300.
55. Kornhuber J., Quack G. Cerebrospinal fluid and serum concentrations of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine in man. Neurosci Lett 1995; 195: S. 137-139.

56. Kornhuber J., Quack G., Danysz W., Jelinger K., Danielczyk W., Gsell W., Riederer P. Therapeutic brain concentration of NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology* 1995; 7: S. 713-721.
57. Kornhuber J., Weller M. Neue therapeutische Möglichkeiten mit niederaffinen NMDA-Rezeptorantagonisten. *Nervenarzt* 1996; 67: S. 77-82.
58. Kornhuber J., Weller M. Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 1997; 41: S. 135-144.
59. Kratz T. Delir bei Demenz. *Z Gerontol Geriat* 2007; 40: S. 96–103.
60. Krieglstein J., Lippert K., Poch G. Apparent independent action of nimodipine and glutamate antagonists to protect cultured neurons against glutamate-induced damage. *Neuropharmacology* 1996; 35 S. 1737-1742.
61. Krieglstein J., Seif el Nasr MS., Lippert K. Neuroprotection by memantine as increased by hypothermia and nimodipine. *Eur J Pharmaceut Sci* 1997; 5: S. 71-77.
62. Lorenzl S. et al., Verwirrheitszustände im Alter: Diagnostik und Therapie. *DÄ* 2012; 21: S. 391-401.
63. Lorenzo, A., Yuan, M., Zhang, Z., Paganetti, P. A., Sturchler-Pierrat, C., Staufenbiel, M., Mautino, J., Vigo, F. S., Sommer, B., Yankner, B. A. (2000): Amyloid beta interacts with the amyloid precursor protein: a potential toxic mechanism in Alzheimer's disease. In: *Nat. Neurosci.* 4 , S. 460-464.
64. Lundbeck A/S. Data on file.
65. McKhann G., Drachman D., Folstein M., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: S. 939-944.
66. Mecocci P., Bladström A., Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24. S. 532-538.
67. Memantine Solution. Summary of Product Characteristics. H. Lundbeck A/S, May, 2002.
68. Memantine Tablets. Summary of Product Characteristics. H. Lundbeck A/S, May, 2002.
69. Miguel-Hidalgo J.J., Alvarez X.A., Quack G., Cacabelos R. Protection by memantine against A β (1-40)-included neurodegeneration in the CA1 subfield. *Neurobiol Aging* 1998; 19 (4S): Abstract S. 542.

70. Miguel-Hidalgo J.J., Alvarez X.A., Quack G., Cacabelos R. Memantine prevents beta-amyloid-induced neurotoxicity and learning impairment in rats. Poster presented at the Eighth International Conference on Alzheimer's Disease, July 2002, Stockholm, Sweden.
71. Misztal M., Frankiewicz T., Parsons C.G., Danysz W. Learning deficits induced by chronic intraventricular infusion of quinolinic acid-protection by MK-801 and memantine. *Eur J Pharmacol* 1996; 296: S. 1-8.
72. Müller U., Wolf H., Kiefer M., Gertz H.J. Nationale und Internationale Demenz-Leitlinien im Vergleich. *Fortschr Neurol Psychiat* 2003; 71: S. 285-295.
73. National Institute for Mental Health. 028 CGI. Clinical global impressions. In: Guy W., ed. *Assessment manual for psycho-pharmacology*. Rockville, MD, USA, 1995; S. 217-222.
74. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöfler A., et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: S. 1834-1839.
75. Osborne N., Quack G. Memantine stimulates inositol phosphates production in neurones and nullifies N-methyl-D-aspartate-induced destruction of retinal neurones. *Neurochem Int* 1992; 21: S. 329-336.
76. Panisset M., Roudier M., Saxton J., Boller F. Severe Impairment Battery. A neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol* 1994; 51: S. 41-45.
77. Parsons C.G., Danysz W., Quack G. Memantine is a clinical well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999; 38: S. 735-767.
78. Pharmazeutische Zeitung. Alzheimer: IQWiG erkennt Nutzen von Memantin an. 27.04.2011.
79. Reisberg B., Schneider L., Doody R., et al. Clinical global measures of dementia. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (Suppl. 3): S. 8-18.
80. Reisberg B., Möbius H.J., Stöfler A., et al. Long-term treatment with the NMDA antagonist memantine: results of a 24-week, open-label extension study in moderately severe to severe Alzheimer's disease. Abstract presented at International Conference on Alzheimer's disease, July 2002, Stockholm, Sweden.
81. Reisberg B., Doody R., Stöfler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H-J. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2003; 348 (14): S. 1333-1341.

82. Sahin K., Stöffler A., Furtuna P., et al. Dementia severity and the magnitude of cognitive benefit by memantine treatment. A subgroup analysis of two placebo-controlled clinical trials in vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2000; 21 (1S): S. 168.
83. Schmitt F.A., Ashford W., Ernesto C., et al. The Severe Impairment Battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal changes in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (Suppl. 2): S. 51-56.
84. Schugens M.M., Egerter R., Daum I., et al. The NMDA antagonist memantine impairs classical eyeblink conditioning in humans. *Neurosci Lett* 1997; 224: S. 57-60.
85. Stoppe, G. Demenz. 2. Aufl. Ernst Reinhardt: München, 2007. S. 12-31.
86. Wenk G.L., Danysz W., Mobley SL. Investigations of neurotoxicity and neuroprotection within the nucleus basalis of the rat. *Brain Res* 1994; 655: S- 7-11.
87. Wenk G.L., Danysz W., Mobley S.L. MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis. *Eur J Pharmacol* 1995; 293: S. 267-270.
88. Wenk G.L., Quack G., Möbius H.J., Danysz W. No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. *Life Sci* 2000; 66: S. 1079-1083.
89. Wilcock G. Cognitive improvement by memantine in a placebo-controlled trial in mild to moderate vascular dementia (the MMM 500 trial). Abstract presented at 6th International Springfield Symposium, April 2000, Stockholm, Sweden.
90. Willard L.B., Hauss-Wegrzyniak B., Danysz W., Wenk G.L. The cytotoxicity of chronic neuroinflammation upon basal forebrain cholinergic neurons of rats can be attenuated by glutamatergic antagonism or cyclooxygenase-2-Inhibition. *Exp Brain Res* 2000; 134: S. 58-65.
91. Wimo A., Wetterholm A.L., Mastey V., Winblad B. Evaluation of the healthcare resource utilization and caregiver time in anti-dementia drug trials - a quantitative battery. In: Wimo A., Jönsson B., Karlsson G., Winblad B., eds. *Health economics of dementia*. Chichester, UK: John Wiley, 1998; S. 465-499.
92. Wimo A., Winblad B., Stöffler A., Wirth Y., Möbius H.J. Resource Utilisation and Cost Analysis of Memantine in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (5): S. 1-14.
93. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the M-BEST study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: S. 135-146.

94. Winblad B., Wimo A., Möbius H.J. et al. Severe dementia: a common condition entailing high costs at individual and societal levels. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: S. 911-914.
95. Winblad B., Möbius H.J., Stöffer A. Glutamate receptors as a target for Alzheimer's disease - are clinical results supporting the hope? *J Neural Transm* 2002; (Suppl) 62: S. 217-225.
96. Winkler M.: Memantine als neues Medikament für ADS/HKS? *Web4Health.info*, 12. März 2007.
97. Zajackowski W., Quack G., Danysz W. Infusion of (+)-MK-801 and memantine - contrasting effects on radial maze learning in rats with entorhinal cortex lesion. *Eur J Pharmacol* 1996; 296: S. 239-246.
98. Zajackowski W., Frankiewicz T., Parsons CG., Danysz W. Uncompetitive NMDA receptor antagonists attenuate NMDA-induced impairment of passive avoidance learning and LTP. *Neuropharmacology* 1997; 36: S. 961-971.

7. Anhang

7.1. Abkürzungen

ApoE	Apolipoprotein E
AD	Alzheimer Demenz
CGI	Clinical Global Impression Score
DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
DVT	Demenz vom vaskulären Typ
EMEA/	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel Agentur
EMA	seit 2009: EMA
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
LTP	long-term potentiation, Langzeitpotenzierung
MW	Mittelwert
NMDA	nicht-kompetitiver N-Methyl-D-Aspartat
SD	Standardabweichung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2. Erhebungsbogen

ERHEBUNGSBOGEN

Lfd.Nummer: _____ Geschlecht: _____ Geb.jahr: _____

Aufnahme: _____ Entlassung: _____ Nr. Aufenthalt: _____

Ersterkrankung: _____ Station: _____

Psychiatrische Diagnose(n) (ICD Code): _____

Somatische Diagnose(n): _____

Vormedikation:

<i>Medikament</i>	<i>Tagesdosis</i>	<i>Einnahme</i>	<i>Bemerkung</i>

Grund des Absetzens der Vormedikation:

- Wirkungslosigkeit
- mangelnde Patientencompliance
- unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW): _____

Ebixa/Memantine Dosierung ab: _____ Einnahmedauer: _____

1. Tag	2.Tag	3. Tag
4. Tag	5. Tag	6. Tag
7. Tag	8. Tag	9. Tag
10. Tag	11. Tag	12. Tag
13. Tag	14. Tag	15. Tag
16. Tag	17. Tag	18. Tag
19. Tag	20. Tag	21. Tag

Zusatzmedikation:

<i>Medikament</i>	<i>Tagesdosis</i>	<i>Einnahme</i>	<i>Bemerkung</i>

Wirkung von Ebixa/Memantine:

Insgesamt } Besserung: _____
 keine Besserung: _____
 Verschlechterung: _____

Beeinflussung von:

Stimmung Konzentration Denken Antrieb Schlaf Anderes: _____

Absetzgründe für Ebixa/Memantine:

- Wirkungslosigkeit
 - mangelnde Patientencompliance
 - psychopathologische Verschlechterung
 - UAW: _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Beurteilung/ Bemerkungen:

8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. Haen für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie für seine Geduld und Unterstützung bei der Betreuung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Waimer vom Klinikum Nürnberg und seinem ganzen Team, die es mir ermöglicht haben, die Patientenakten zur Datenerhebung einzusehen.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, die mich während meines Studiums in jeder erdenklichen Form unterstützt haben und ganz besonders meiner Frau, deren Geduld und Einsatz mich motivierten, diese Arbeit zu einem guten Ende zu bringen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Maximilian Antel
Geburtstag	30.09.1982
Geburtsort	Eggenfelden
Familienstand:	verheiratet

Schulische Bildung:

1989 - 1991	Grundschule Winhöring (Oberbayern)
1991 - 1993	Grundschule Ruhstorf an der Rott (Niederbayern)
1993 - 2002	Wilhelm-Diess-Gymnasium Pocking (Abschluss: Allgemeine Hochschulreife)
2002 - 2003	Zivildienst am Krankenhaus Vilshofen

Studium:

Oktober 2003 – März 2004	Studium der Zahnmedizin an der Universität Dresden
April 2004 – Juli 2011	Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg
März 2005	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
September 2008	Zahnärztliche Vorprüfung
Juli 2011	Beendigung des Studiums der Zahnmedizin (Abschluss: Staatsexamen)

Beruflicher Werdegang:

01.09.2011 – 29.03.2013	Assistenzzeit in der Zahnarztpraxis Dr. Wolfgang Tuchlinski in Waldershof
01.04.2013 – 31.03.2014	Assistenzzeit in der Zahnarztpraxis Dr. Josef Manglkramer in Bad Birnbach
01.04.2014 – 31.03.2015	Angestellter Zahnarzt in der Zahnarztpraxis Dr. Jürgen Pietsch in Neuburg am Inn
ab 07.10.2015	Zahnarzt in eigener Praxis in Dommelstadel, Gemeinde Neuburg am Inn