

AMB 2010, 44, 52

## **Bradykardien bei dementen Patienten unter Therapie mit Cholinesterase-Hemmern**

Cholinesterase-Hemmer (ChEH), z.B. Donepezil (Aricept<sup>®</sup>), Galantamin (Reminyl<sup>®</sup>) und Rivastigmin (Exelon<sup>®</sup>), sind neben dem Glutamatrezeptor-Antagonisten Memantin (Axura<sup>®</sup>, Ebixa<sup>®</sup>) die einzigen Arzneimittel, die für die Behandlung der Demenz zugelassen sind und über deren Einsatz wir kritisch berichtet haben. Nach einer Beurteilung des IQWiG von 2007 (1) können sie den Verlust der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Aktivitäten des täglichen Lebens günstig beeinflussen. Über die Vermeidung von Pflegebedürftigkeit oder den Erhalt von „Lebensqualität“ konnten jedoch keine Aussagen gemacht werden, da zu wenig Daten vorliegen. Wir haben 2007 die Wirksamkeit der ChEH noch kritischer gesehen und auf nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Biografiearbeit, Musik- und Gestalttherapie, Schulung der Angehörigen, Tageskliniken usw. verwiesen (2), wobei auch für diese Interventionen keine ausreichende Evaluierung vorliegt.

Da nur ein Teil der Demenzpatienten auf ChEH anspricht, wird auch empfohlen, diese Therapie bei Unwirksamkeit zu beenden oder auf ein anderes Präparat zu wechseln (3). Allerdings gibt es für die Überlegenheit eines ChEH gegenüber einem anderen keine Evidenz. Das praktische Vorgehen zur Überprüfung eines Therapieansprechens ist bei (4) geschildert. Den möglichen günstigen Wirkungen der ChEH stehen einige unerwünschte Wirkungen (UAW) gegenüber, die die „Lebensqualität“ der Patienten beeinträchtigen können. Die häufigsten UAW sind Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckschwankungen und Arrhythmien (5).

Mit der Häufigkeit von Bradykardien unter ChEH beschäftigte sich eine prospektive populationsbasierte Kohortenstudie aus Neuengland, USA (6). Im dortigen Veterans Affairs Healthcare System erfolgte eine Auswertung aller ambulanten und stationären Patienten, die zwischen 1999 und 2007 wegen nicht-vaskulärer Demenzformen (Alzheimer-Typ, Lewis-Body-Demenz, Alkoholdemenz, Parkinson-assoziierte Demenz u.a.) behandelt wurden (n = 11 328). Ausgeschlossen wurden Patienten die zuvor wegen Bradykardien oder Sinus-Synkopen behandelt wurden oder bereits Schrittmacherträger waren oder mit ChEH vorbehandelt waren.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten, die im Beobachtungszeitraum mit einem ChEH behandelt worden waren (+ChEH; n = 3198 = 28%) und Patienten, die nie einen ChEH erhalten hatten (-ChEH; n = 8130 = 72%). Die mediane Beobachtungszeit betrug 874 Tage für +ChEH- bzw. 783 Tage für -ChEH-Patienten. Beide Kohorten unterschieden sich hinsichtlich des mittleren Alters (77,9 vs. 72,4 Jahre) und mehrerer anderer Faktoren. Insgesamt waren die +ChEH-Patienten trotz des höheren Altersdurchschnitts in einem etwas besseren Gesundheitszustand.

Gesucht wurde nach dem Auftreten von Bradykardien mittels der Datenbanken des Veterans Affairs Healthcare Systems. Es wurden drei unterschiedlich weite Definitionen für eine Bradykardie verwendet:

- ICD-9 Code Bradykardie: 288 vs. 599 (9% vs. 7,3%; Inzidenz pro 1000 Personentage: 0,17 vs. 0,07).
- ICD-9 Code Bradykardie oder zweimalig dokumentiert eine Herzfrequenz < 60/min: 1366 vs. 3072 (42,7% vs. 37,8%; Inzidenz pro 1000 Personentage: 0,82 vs. 0,47).
- ICD-9 Code Bradykardie oder einmalig dokumentiert eine Herzfrequenz < 60/min: 1830 vs. 4183 (57,2% vs. 51,4%; Inzidenz pro 1000 Personentage 1,1 vs. 0,76).

Bei den +ChEH-Patienten wurde insgesamt seltener ein EKG geschrieben als bei den Kontrollen, obwohl Vorhofflimmern und Bradykardie als UAW in den Fachinformationen vermerkt sind. Bei den 653 +ChEH-Patienten, bei denen eine EKG-Dokumentation vorlag, hatten 12,6% einen Rückgang der Herzfrequenz um > 10/min. Der mittlere Abfall der Herzfrequenz unter ChEH betrug 1,4/min.

Die adjustierten Hazard Ratios (korrigiert nach Alter, ethnischer Herkunft, Pflegebedürftigkeit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Sturzanamnese, Einnahme von trizyklischen Antidepressiva, Antiarrhythmika und Psychopharmaka) betragen 1,5 (CI: 1,2-1,8) bzw. 1,3, je nach Definition.

Bei Donepezil, dem mit Abstand am häufigsten verwendeten ChEH (n = 2888), konnte ein klarer Dosis-Effekt nachgewiesen werden: Patienten mit der höchsten Dosis (15 mg oder 20 mg/d) hatten das höchste Bradykardierisiko (HR: 2,1). +ChEH-Patienten mit einer Bradykardie hatten im Vergleich zu +ChEH-Patienten ohne Bradykardie auch ein deutlich höheres Risiko für Stürze (HR: 2,6; CI: 1,9-3,5) und

Synkopen (HR: 3,7; CI: 2,5-5,5) und ebenso ein erhöhtes Risiko für die notwendige Implantation eines Schrittmachers.

**Fazit:** Cholinesterase-Hemmer, die zur Behandlung einer Demenz zugelassen sind, führen bei etwa jedem elften Patienten zu einer manifesten Bradykardie und zu erhöhtem Sturzrisiko. Daher ist es aus unserer Sicht erforderlich, nach Therapiebeginn und im späteren Verlauf die Herzfrequenz zu kontrollieren. Bei Bradykardie sollte die Dosis reduziert werden, bei Stürzen und Bradykardien sollte erwogen werden, das Medikament abzusetzen.

### **Literatur**

1. <http://www.iqwig.de/a05-19a-cholinesterasehemmer-bei-alzheimer-demenz.986.html?tid=1141#begleitinformation>
2. AMB 2007, **41**, 05.
3. Dal-Bianco, P.: Österr. Ärztezeitung 2010, **11**, 40.
4. Riepe, M.W., et al.: Dt. Arzteblatt 2008, **105**, A2155.  
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&p=&id=61847>
5. AMB 2005, **39**, 78b.
6. Hernandez, R.K., et al.: J. Am. Geriatr. Soc. 2009, **57**, 1997.