

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)



Rivastigmin

(Exelon® transdermales Pflaster)

Rivastigmin transdermal zeigt bei der Alzheimer-Krankheit hinsichtlich der Wirksamkeit keine Vorteile gegenüber den oral verfügbaren Cholinesterasehemmern (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin), aber weniger unerwünschte gastrointestinale Wirkungen als die orale Verabreichungsform.

Indikation

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Krankheit.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bei der Pharmakotherapie von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit kann ein Einsatz von Cholinesterasehemmern (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) erwogen werden. Alle drei Wirkstoffe haben bei dieser Patientengruppe hinsichtlich des Therapieziels einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Aktivitäten des täglichen Lebens einen begrenzten Nutzen. Bei der Alzheimer-Krankheit konnte eine dauerhafte verzögernde Wirkung auf die Progression von einem Stadium des "mild cognitive impairment" (MCI) zur Demenz bislang für keinen der drei Cholinesterasehemmer demonstriert werden. Die Behandlung mit dem ersten Cholinesterasehemmer sollte über sechs Monate bei entsprechender Therapiekontrolle erfolgen. Bei therapeutischem Erfolg sollte die Behandlung unter regelmäßiger Kontrolle fortgesetzt werden. Bei unbefriedigender Wirkung kann auf einen anderen Wirkstoff umgestellt werden (1–3).
- Die Behandlung mit Cholinesterasehemmern sollte nur von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Krankheit besitzt. Mit der Behandlung sollte nur begonnen werden, wenn eine Betreuungsperson zur Verfügung steht, die die regelmäßige Einnahme durch den Patienten überwacht (4).
- Beim Vergleich der Wirkstoffe Rivastigmin und Donepezil zeigen sich für Rivastigmin deutlich höhere Raten beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere bezüglich Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und Gewichtsabnahme. Beim Vergleich von Rivastigmin mit Galantamin sind keine Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu erkennen (1).
- Die transdermale Applikationsform führte gegenüber der oralen Darreichungsform von Rivastigmin in Studien bei gleicher Wirksamkeit zu einer besseren Verträglichkeit hinsichtlich unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen (Übelkeit, Erbrechen) (6).
- Der Einsatz von Rivastigmin transdermal kann bei der häuslichen Pflege von Patienten mit Alzheimer-Krankheit hinsichtlich einer verbesserten Therapieadhärenz eine Alternative gegenüber der oralen Applikation von Cholinesterasehemmern sein.

Wirkungsweise

Rivastigmin ist ein Inhibitor der Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase vom Carbamat-Typ, der die cholinerge Neurotransmission durch Verlangsamung des Abbaus von Acetylcholin aus funktionell intakten cholinergen Neuronen fördern soll. Rivastigmin soll somit die bei der Demenz im Zusammenhang mit Alzheimer-Krankheit auftretenden cholinerg vermittelten kognitiven Defizite beeinflussen. Nachweisbare Plasmaspiegel von Rivastigmin-Pflaster sind nach 0,5–1 Stunde festzustellen. Die C_{max} wird nach 10–16 Stunden erreicht. Die Elimination von Rivastigmin erfolgt in Form von Metaboliten zu mehr als 90 %

über die Nieren innerhalb von 24 Stunden. Es wurden keine Studien mit Rivastigmin transdermal bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt. Bei oraler Einnahme lag die C_{max} bei Patienten mit gering- bis mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion rund 60 % höher als bei Gesunden und die AUC war doppelt so hoch wie bei Gesunden. Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion zeigten eine jeweils mehr als doppelt so hohe C_{max} und AUC, bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion waren ein Anstieg von C_{max} und AUC zu verzeichnen (6).

Wirksamkeit

Bei der Zulassung von Rivastigmin transdermal wurde die Wirksamkeit bei 1195 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit (MMSE 10–20) über 24 Wochen untersucht. In einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie zeigte Rivastigmin transdermal in der zugelassenen Dosis von 9,5 mg/

24 Stunden bei den primären Endpunkten gegenüber Placebo eine Verbesserung auf der ADAS-cog- ($p = 0,005$) sowie keine Verschlechterung auf der ADCS-CGIC-Skala ($p = 0,010$) und war Rivastigmin oral in einer Dosis von 12 mg/24 Stunden nicht unterlegen¹ (4;6;7).

¹ADAS-cog: leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit; ADCS-CGIC: umfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (4;6;8)

- Nebenwirkungen
 - häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Harnwegsinfektionen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Synkope, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Pruritus, Hautreaktionen an der Applikationsstelle, asthenische Erscheinungen, Fieber, Gewichtsabnahme
 - gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Bradykardie, Magenulzera
 - sehr selten ($< 1/10.000$): extrapyramidale Symptome, Pancreatitis
- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
 - Nach Handhabung des transdermalen Pflasters ist der Kontakt mit den Augen zu vermeiden.
 - Die speziellen Empfehlungen zur sicheren Entsorgung der Pflaster und lokalen Pflege der Haut sind zu beachten.
 - Verordnung von Rivastigmin mit besonderer Vorsicht bei
 - Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder Störungen der Erregungsleitung (sinuatrialer oder atrioventrikulärer Block),
 - Patienten mit floriden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder mit einer Prädisposition für solche Erkrankungen, da Rivastigmin die Magensäuresekretion erhöhen kann,
- Patienten mit Neigung zu Harnstauung, da Cholinomimetika diese auslösen oder verstärken können,
- Patienten mit erhöhter Anfallbereitschaft, da Anfälle von Cholinesterasehemmern induziert oder ihre Häufigkeit erhöht werden können,
- Patienten mit Asthma oder obstruktiver Lungenerkrankung in der Vorgeschichte.
- Besondere Patientengruppen
 - Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg und bei Patienten mit klinisch signifikanten Leberfunktionsstörungen können die unerwünschten Wirkungen verstärkt auftreten.
- Interaktionen
 - Betablocker, Digoxin und Amiodaron können bei gleichzeitiger Gabe eines Cholinesteraseinhibitors wie Rivastigmin das Risiko einer Bradykardie erhöhen.
 - Anticholinerg wirksame Arzneimittel wie Phenothiazin, Antihistaminika oder trizyklische Antidepressiva können die Wirkung von Cholinesteraseinhibitoren wie Rivastigmin aufheben.

Kosten

Cholinesterasehemmer				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angabe in mg ¹	Dosis (mg/Tag) ^{2,3}	Kosten pro Jahr [€] ^{4,5}
Rivastigmin	Exelon® transdermales Pflaster	9,5	9,5	1327,79
	Exelon® Hartkapseln Exelon® Lösung	9	2 x 6	1215,12 2387,65
Donepezilhydrochlorid	Aricept® Evess Schmelztabletten Aricept® Filmtabletten	7,5	5 – 10	1224,43 – 1458,83
Galantamin	Reminyl® Hartkapseln Reminyl® Lösung	16	16 – 24	1441,23 – 1665,92 1269,18 – 1903,77

Stand Lauerdate: 01.03.2010

¹nach (5); ²Dosierung gemäß Fachinformation; ³Erhaltungsdosis, Anfangsdosis und Dosistitration sind der Fachinformation zu entnehmen; ⁴Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der Fachinformation anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁵Kostenberechnung für Erhaltungsdosis.

Literatur

1. IQWiG: IQWiG-Berichte, Jahr: 2007 Nr. 17: Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht. Auftrag A05-19A. Version 1.0: http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf. Stand: 07. Februar 2007. Zuletzt geprüft: 08. März 2010.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Therapie neurodegenerativer Demenzen. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/106. Stand: Oktober 2008.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft "Therapieempfehlungen"). 3. Auflage, 2004.
4. Novartis Pharma: Fachinformation "Exelon® Pflaster". Stand: Mai 2008.
5. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2010. Berlin: DIMDI, 2010.
6. EMA: Exelon®: European Public Assessment Report (EPAR) (Rev. 19): <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/exelon/exelon.htm>. Stand: 13. Februar 2009. Zuletzt geprüft: 8. März 2010.
7. Winblad B, Grossberg G, Frolich L et al.: IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: S14-S22.
8. Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M et al.: Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Saf* 2007; 30: 1063-1071.