

Behandlung der Alzheimer-Demenz mit Galantamin

Resultate von Erfahrungsberichten aus Schweizer Praxen (REMEMBER-Studie)

Galantamin (Reminyl®) gehört zu den Antidementiva mit eindeutig nachgewiesener Wirksamkeit. Eine Verbesserung der kognitiven Hirnleistung kann üblicherweise innert sechs Monaten erreicht werden. Die vorliegende Beobachtungsstudie über die Dauer von neun Monaten, in die 522 Patienten einbezogen wurden, bestätigte die Wirksamkeit von Galantamin hinsichtlich der Verzögerung der Alzheimer-Progression. Die Besserung der Beschwerden war am MMSE und anhand verschiedener kognitiver Parameter erkennbar. Die Verträglichkeit der Medikation erwies sich als gut: Nur etwa 10 Prozent der Patienten litten unter Nebenwirkungen, nur 21 (4,3%) Patienten brachen deswegen die Behandlung ab.

JULIA VLACHOJANNIS¹, LORENZO HESS², MARKUS RIMLE³ UND HANSJÖRG HUNGERBÜHLER⁴ FÜR DIE TEILNEHMER DER BEOBACHTUNGSSTUDIE «REMEMBER»

Einführung

Weltweit leiden etwa 15 Millionen Menschen an Alzheimer-Demenz (Samanta et al., 2006). In der Schweiz waren im Jahr 2005 etwa 98 000 Personen betroffen ([www.alz.ch/d/html/alz-](http://www.alz.ch/d/html/alz-heimer+33.html)

[heimer+33.html](http://www.alz.ch/d/html/alz-heimer+33.html)). Charakteristisch für diese progressive Hirn-degeneration sind bekanntermassen Amyloidablagerungen in bestimmten Hirnregionen, welche zu einer fortschreitenden Beeinträchtigung von Gedächtnis, Sprache, Planen, Handeln und Orientierung führen. Die klinischen Zeichen der Alzheimer-Demenz überlappen mit Veränderungen bei Demenzen anderen Ursprungs (vaskuläre Demenz, Parkinson-Demenz etc.). Je früher die Verdachtsdiagnose in der Praxis gestellt und von einer Memory-Clinic erhärtet wird, umso eher kann eine Therapie mit Cholinomimetika eingeleitet werden, was zur Verbesserung der Prognose beiträgt. Zur Diagnostik wird in der Praxis oft die Mini-Mental-Status-Untersuchung (MMSE) genutzt. Dieser Test wird auch zur Bestimmung der Veränderung im Laufe der Krankheit oder zum Nachweis der Wirkung von Medikamenten benutzt. Der Mini-Mental-Test setzt sich aus 30 Aufgaben zur Orientierung (zeitlich und örtlich), Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache sowie zur Fähigkeit, einfachen gesprochenen und geschriebenen Befehlen zu folgen, zusammen. Unterschiedliche berufliche Erfahrungen und Schulbildung beeinflussen die Testergebnisse und sollten in die Auswertung einfließen. Eine Punktzahl von 11 bis etwa 26 Punkte weist auf eine leichte bis mittelschwere Demenz hin, eine schwere Form liegt bei einer Punktzahl von unter 10 vor.

Diese Untersuchung von Janssen-Cilag AG hatte zum Ziel, Praxiserfahrungsberichte zu Patienten, die mit Reminyl PR gemäss Arzneimittel-Kompendium behandelt worden waren, auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu analysieren.

Der Acetylcholinesterasehemmer Galantamin

Galantamin ist ein Alkaloid, das zum Beispiel in Schneeglöckchen oder in Osterglocken enthalten ist. Es wurde erstmals im Jahr 1953 synthetisiert. Galantamin hemmt selektiv, kompetitiv und reversibel die nikotinische Acetylcholinesterase und erhöht den Acetylcholingehalt im synaptischen Spalt. Darüber hinaus moduliert es die subsynaptischen Nikotinrezeptoren und verstärkt damit die gewünschte Wirkung auf den Acetylcholingehalt. Da bei der Alzheimer-Demenz Hirnzellen absterben und die Funktion der cholinergen Nervenzellen progressiv abnimmt, kann durch Gabe von Galantamin der Acetylcholingehalt im Gehirn erhöht und die Hirnleistung verbessert werden. Gegenwärtig ist Galantamin für die Behandlung von leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz registriert.

¹ Forsterstrasse 30, 8044 Zürich

² brunner & hess software ag, Schulhausstrasse 73, 8027 Zürich

³ Janssen-Cilag AG, 6341 Baar

⁴ Neurologische Klinik, Kantonsspital, 5001 Aarau

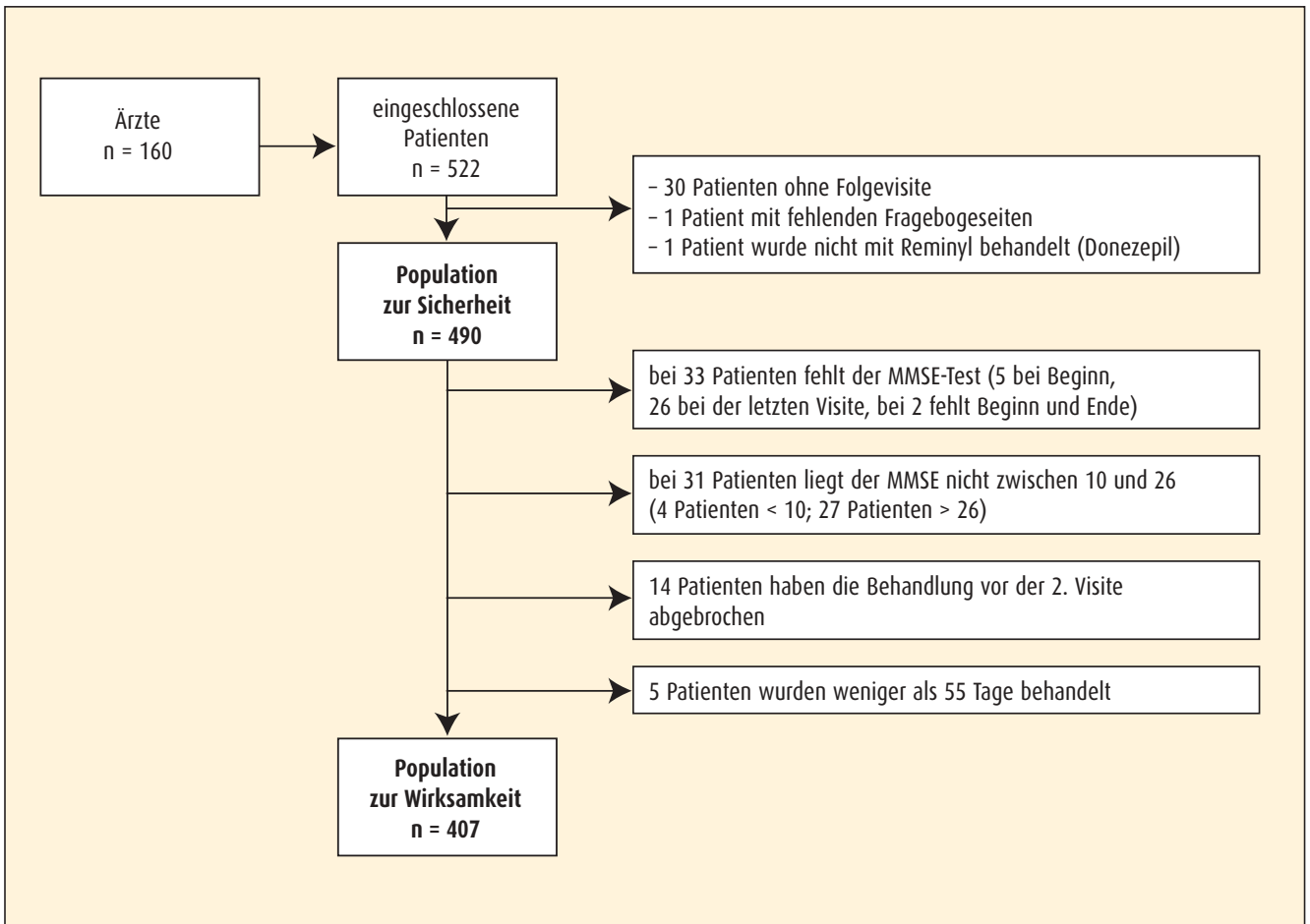


Abbildung 1: Beschreibung der Ausschlussgründe für die Patienten, die nicht in die Analyse zur Wirksamkeit einbezogen wurden.

Galantamin wird einschleichend dosiert, beginnend mit 8 mg einmal täglich (morgens) während zirka vier Wochen bis zur Erhaltungsdosis von 16 mg bis maximal 24 mg (einmal tägliche Gabe der Prolonged-Release-Formulation). Zu den cholinergen Nebenwirkungen zählen typischerweise Übelkeit und Erbrechen (Hock, 2007). Galantamin wird durch hepatisches Zytochrom P-450-2D6 metabolisiert, ohne dabei aber eine hemmende oder induzierende Wirkung zu besitzen. Von einer prophylaktischen Behandlung mit Galantamin bei leichten kognitiven Störungen (Mild Cognitive Impairment, MCI) wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt abgeraten (Loy und Schneider, 2006).

Wirksamkeit von Galantamin bei Morbus Alzheimer leichten bis mittelschweren Grades

Ein Cochrane-Review, in das 13 Doppelblindstudien einbezogen wurden, kommt zu dem Schluss, dass Cholinesterasehemmer im Vergleich zu Placebo die kognitiven Funktionen bei geringer bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz bessern (Birks, 2006). Die britische Gesellschaft für Psychopharmakologie stuft deshalb die Cholinesterasehemmer in die Kategorie der Antidementiva mit höchster Evidenz an Wirksamkeit ein (Burns et al., 2006). Ob Cholinesterasehemmer bei vaskulärer Demenz ebenso wirksam sind wie bei der Alzheimer-Demenz, ist noch nicht eindeutig geklärt (Kavirajan et al., 2007), obwohl

es hierfür schon gute Evidenz gibt (Erkinjuntti et al., 2004). Ein weiteres Cochrane-Review schloss zehn Studien mit insgesamt 6805 Patienten in die Analyse zur Wirksamkeit von Galantamin ein (Loy und Schneider, 2006). Bei einer Dosis von 16 mg waren Wirksamkeit und Verträglichkeit optimal, das heisst die Wirksamkeit war bei einer Erhöhung der Dosis auf 24 mg nicht besser, die Nebenwirkungen aber nahmen zu. Nach sechs Monaten war der Behandlungseffekt grösser als nach dreimonatiger Behandlung. In einer offenen Beobachtungsstudie besserte sich der MMSE im Zeitraum über sechs Monate vom Ausgangswert 20,8 um 2 Punkte (Brodaty et al., 2006). Es besteht kein Zweifel daran, dass die Progression der Alzheimer-Demenz durch eine Langzeitbehandlung mit Galantamin verlangsamt werden kann (Raskind et al., 2004; Brodaty et al., 2007). In einer Vergleichsstudie war der Anstieg des MMSE unter Behandlung mit Galantamin höher als unter Behandlung mit Donepezil (Wilcock et al., 2003).

Schweizer Praxiserfahrungsberichte über eine neunmonatige Behandlung

Im Zeitraum von August 2005 bis Juni 2007 wurden in 160 Arztpraxen 522 Patienten mit der Verdachtsdiagnose Alzheimer-Demenz in eine etwa neun Monate dauernde Beobachtungsstudie (Praxiserfahrungsberichte gemäss IKS-Bulletin 3/2000)

aufgenommen. Bei der Eingangsuntersuchung wurden Informationen zur sozialen Situation, Versorgung, Komorbidität und Vorbehandlung mit Antidementiva eingeholt sowie zum Ausmass der kognitiven und nicht kognitiven Störungen, des Schweregrads von Verhaltens- und psychiatrische Störungen, zur Belastung für den Pflegenden und zur Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten. Entsprechend der Fachinformation erhielten die Patienten Galantamin in der Dosierung 8 bis 24 mg pro Tag. Es wurde eine Kontrollvisite nach zirka drei Monaten empfohlen, bei der die Wirksamkeitsparameter (MMSE, 8 kognitive Funktionen und 13 nicht kognitive Störungen, Verhaltens- und psychiatrische Störungen, Belastung für den Pflegenden [Bewertungsskalen 0–5] sowie Hilfe bei 4 Basisaktivitäten bzw. 9 instrumentellen Aktivitäten [Bewertungsskalen 0–3]) dokumentiert wurden. Die Abschlussvisite fand nach etwa neun Monaten statt. Die erhobenen Parameter spiegeln die in Routineuntersuchungen erfassten Daten wider.

Beschreibung der Patientenkollektive

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden 32 Patienten (30, weil sie nicht mehr in die Sprechstunde kamen und somit keine Daten zum Verlauf vorlagen, bei 1 Patienten war die Dokumentation unvollständig, und 1 Patient wurde mit einem anderen Antidementivum behandelt). Von den 490 Patienten (Population für die Dokumentation unerwünschter Ereignisse) wurden 53 Patienten von der Auswertung zur Wirksamkeit von Galantamin bei leichter bis mittelschwerer Altersdemenz ausgeschlossen. Die Ausschlussgründe sind der *Abbildung 1* zu entnehmen.

Ergebnisse

Die Ausgangssituation ist in *Tabelle 1* zusammengefasst. Etwa die Hälfte der Patienten war 80 Jahre und älter, bei mehr als der Hälfte der Patienten bestand die Diagnose «Alzheimer-Demenz» seit weniger als einem Jahr. Die meisten Patienten wurden vom Ehepartner betreut. Etwa 30 Prozent der Patienten hatten zuvor bereits Antidementiva eingenommen (ein Drittel Reminyl®), etwa 30 Prozent nahmen zusätzlich ein Antipsychotikum, und 17 Pro-

Tabelle 1: **Beschreibung der Populationen zur Sicherheitsbewertung und Wirksamkeit**

	Population zur Sicherheitsbewertung		Population zur Wirksamkeit	
Anzahl Patienten	490	100%	407	83,1%
Alter (Jahre, Mittelwert ± SD)	79,4	± 7,3	79,4	± 6,8
< 70 Jahre	44	9,0%	35	8,6%
70–79 Jahre	184	37,6%	157	38,6%
80–89 Jahre	235	48,0%	197	48,4%
≥ 90 Jahre	27	5,5%	18	4,4%
Anteil Frauen	307	62,7%	255	62,7%
Zeit seit Diagnosestellung				
< 6 Monate	193	39,4%	149	36,6%
6–12 Monate	88	18,0%	78	19,2%
> 12–24 Monate	97	19,8%	83	20,4%
> 24–48 Monate	70	14,3%	65	16,0%
> 48 Monate	42	8,6%	32	7,9%
Soziale Situation				
lebt mit Familie	322	65,7%	268	65,8%
lebt im Altersheim	106	21,6%	94	23,1%
lebt allein	55	11,2%	38	9,3%
lebt mit Partner/anderer Person	7	1,4%	7	1,7%
Versorgung durch				
Ehepartner	236	48,2%	200	49,1%
Kind	165	33,7%	132	32,4%
Krankenschwester	106	21,6%	94	23,1%
fremde Person	22	4,5%	17	4,2%
Andere	39	8,0%	32	7,9%
MMSE (Visite 1)				
< 10	4	0,8%	—	—
10–20	193	39,4%	176	43,2%
20–26	257	52,4%	231	56,8%
> 26	29	5,9%	—	—
keine Angabe	7	1,4%	—	—
Begleiterkrankungen	400	81,6%	328	80,6%
Einnahme von Antipsychotika	131	26,7%	117	28,7%
Einnahme von Antidepressiva	81	16,5%	62	15,2%
Vorbehandlung mit Antidementivum:	160	32,7%	131	32,2%
– Galantamin (Reminyl bid)	58	11,8%	47	11,5%
– Donezepil	55	11,2%	44	10,8%
– Rivastigmin	18	3,7%	17	4,2%
– Memantin	5	1,0%	4	1,0%
– andere	24	4,9%	19	4,7%

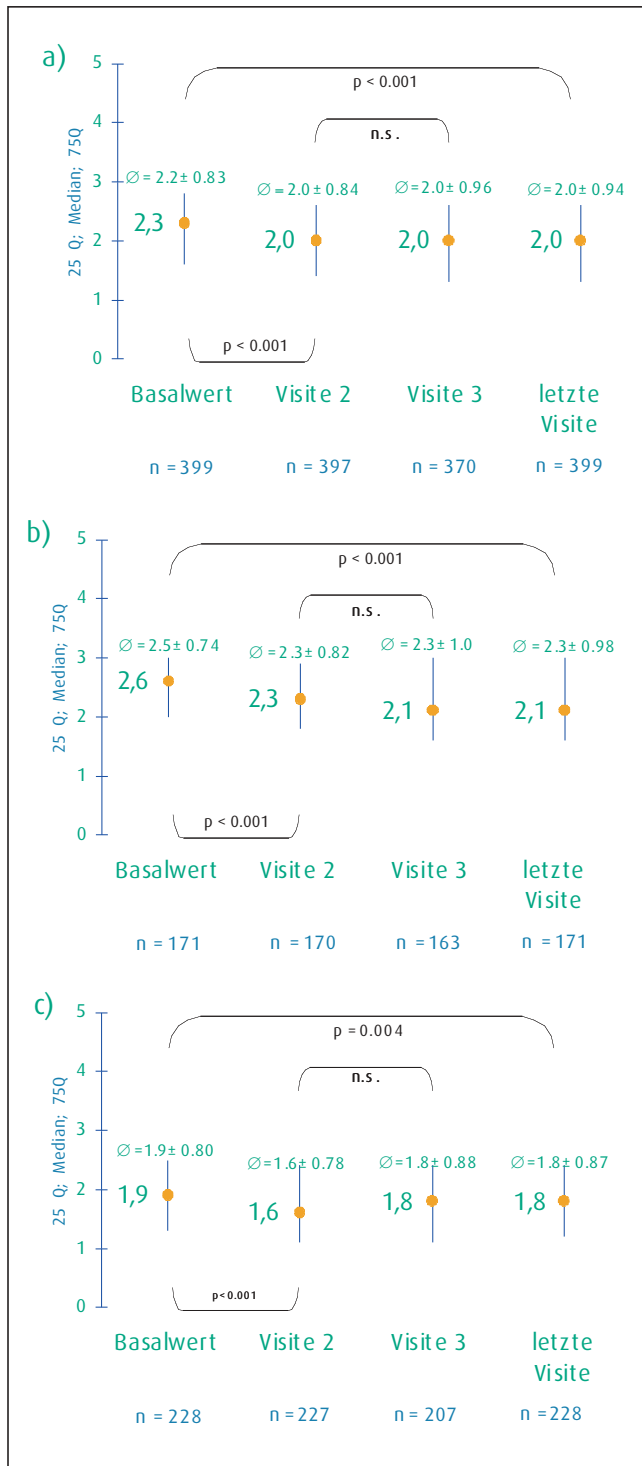


Abbildung 2: Besserung der kognitiven Störungen (0 = keine, 1 = sehr geringe, 2 = geringe, 3 = mittelschwere, 4 = schwere, 5 = sehr schwere Störungen)
 a) bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMSE 10-26)
 b) bei mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMSE 10-20)
 c) bei leichter Alzheimer-Demenz (MMSE 20-26)

zent ein Antidepressivum. Die initiale Dosis der Population zur Berechnung der Wirksamkeit betrug bei 319 (78,4%) Patienten 8 mg, bei 45 (11,1%) Patienten 16 mg und bei 33 (8,1%) Patienten 24 mg Galantamin (2,5% hatten eine andere Dosierung). Bei der letzten Visite nahmen 49 (12,0%) Patienten 8 mg, 192 (74,2%) Patienten 16 mg und 156 (38,3%) Patienten 24 mg ein.

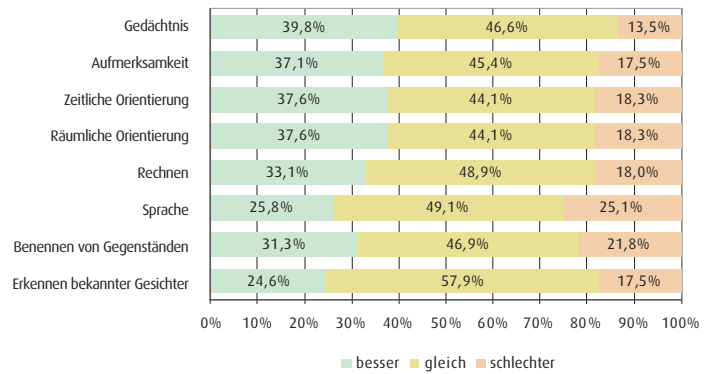


Abbildung 3: Besserung der einzelnen kognitiven Parameter bei den Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz

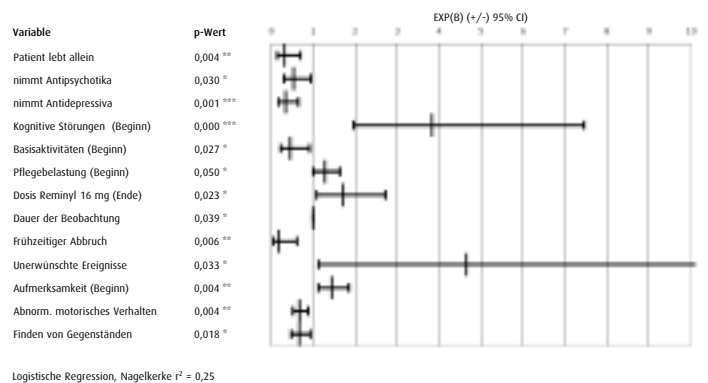


Abbildung 4: Regressionsanalyse zu den Einflussfaktoren auf die Besserung kognitiver Störungen (Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervallen)

29 Patienten schieden innerhalb von neun Monaten aus (6 aufgrund unerwünschter Ereignisse, 7 wegen mangelhafter Compliance, 7 wegen ungenügender Wirksamkeit, 16 aus anderen Gründen). Über den Verlauf der neunmonatigen Behandlung mit Galantamin hatte sich der MMSE-Score bis zur letzten Visite bei 45 Prozent der Patienten gebessert und bei 12 Prozent nicht verschlechtert. Aus *Abbildung 2a* geht hervor, dass sich die kognitiven Störungen schon bei Visite 2 signifikant um 0,3 Punkte im Median gebessert hatten. Die Besserung hielt über den Verlauf der neunmonatigen Behandlung an. Bei Patienten mit mittelschweren kognitiven Störungen war die Besserung ausgeprägter als bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen (*Abbildungen 2b* und *c*). *Abbildung 3* zeigt, dass sich vor allem die Gedächtnisfunktion, die Aufmerksamkeit, das Erkennen bekannter Gesichter, die zeitliche und räumliche Orientierung sowie das Rechnen durch die Behandlung mit Galantamin gebessert haben. Die anderen Messparameter wurden durch die Behandlung nicht wesentlich beeinflusst. 51 der 490 Patienten litten an insgesamt 57, meist geringen, unerwünschten Wirkungen. Die mit Galantamin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen sind in *Tabelle 2* aufgeführt. Auffallenderweise waren im höheren Lebensalter und bei Einnahme höherer Dosen unerwünschte Ereignisse nicht häufiger als unter der empfohlenen Zieldosis von 16 mg/Tag.

Tabelle 2: **Mit Reminyl® in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse in der Population zur Sicherheitsbewertung**

	zweifelhaft	möglich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich	gesamt	Drop-outs
Patienten	2	13	10	4	29	18
Nausea		4	1	3	8	5
Erbrechen		1	2	2	5	4
Schwindel		1	2		3	2
Verwirrtheit	1		1		2	2
*andere		3	5		8	8
**andere	1	5	3		9	
unerwünschte Ereignisse	0	14	14	5	35	21

* Gangstörungen, Pseudoschwindel, Agitiertheit, Durchfall, Herzklopfen, Appetitlosigkeit, Halluzinationen, Blutdruckanstieg

** Ekzem, Parkinson, Kopfschmerzen, inneres Zittern, Bradykardie, Blutdruckabfall, Magenschmerzen, Ruhelosigkeit, Magen-Darm-Beschwerden

Eine explorative logistische Regressionsanalyse zeigte, dass ein verminderter Behandlungserfolg statistisch damit assoziiert war, ob ein Patient allein lebte, Antidepressiva einnahm oder die Therapie frühzeitig abbrach. Patienten mit hoher Beeinträchtigung nicht kognitiver Störungen oder mit hoher Beeinträchtigung der kognitiven Funktion «Aufmerksamkeit zu Beginn der Therapie» sprachen im Vergleich zur Gesamtpopulation besser auf eine Behandlung mit Galantamin an (Abbildung 4).

Schlussfolgerungen

- Die Analyse dieser Praxiserfahrungsberichte bestätigt, dass Reminyl® die Demenzprogression verlangsamen kann.
- Die kognitiven Störungen waren schon nach dreimonatiger Behandlung gebessert. Bis zum Ende der Beobachtung über zirka neun Monate wurde insgesamt keine Verschlechterung des MMSE beobachtet; spezifische kognitive Parameter haben sich jedoch signifikant gebessert.
- Bei etwa 60% der Patienten war die Dosierung von 16 mg/Tag Galantamin als Erhaltungsdosis ausreichend.
- Reminyl® wurde im Allgemeinen gut vertragen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Reminyl® sind im Beobachtungszeitraum nicht aufgetreten.

Literatur:

1. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD005593.
2. Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Barnes N, Allen G. A naturalistic study of galantamine for Alzheimer's disease. CNS Drugs. 2006; 20: 935-943.
3. Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Barnes N. Naturalistic treatment of Alzheimer's disease with galantamine: 12-month follow-up from the NATURE study. CNS Drugs 2007; 21: 335-336.
4. Burns A, O'Brien J; BAP Dementia Consensus group, Auriacombe S, Ballard C, Broich K, Bullock R, Feldman H, Ford G, Knapp M, McCaddon A, Iliffe S, Jacova C, Jones R, Lennon S, McKeith I, Orgogozo JM, Purandare N, Richardson M, Ritchie C, Thomas A, Warner J, Wilcock G, Wilkinson D. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2006; 20: 732-755.
5. Erkinjuntti T, Román G, Gauthier S. Treatment of vascular dementia-evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. J Neurol Sci. 2004; 226: 63-66.
6. Hock C. Therapie der Alzheimer-Demenz. Hospitalis 2007; 77: 237-240.
7. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2007; 6: 782-792.
8. Levy RH, Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly. Int Rev Neurobiol. 2007; 81: 235-251.
9. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (1): CD001747.
10. Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaraju CV. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. Arch Neurol. 2004; 61: 252-256.
11. Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: a review. Am J Ther. 2006; 13: 516-526.
12. Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, Bullock R, Kershaw P; GAL-GBR-2 Study Group. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. Drugs Aging 2003; 20: 777-789.

Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Vlachojannis
 Forsterstrasse 30, 8044 Zürich
 E-Mail: jvlachojannis@gmail.com

Interessenkonflikte: Dr. Julia Vlachojannis: Honorar von der FA Janssen-Cilag für das Anfertigen des Manuskripts; Lorenzo Hess: Honorar von der FA Janssen-Cilag für die statistischen Berechnungen und das Datamanagement; Markus Rimle: Mitarbeiter der FA Janssen-Cilag; Dr. med. Hansjörg Hungerbühler: Teilnehmer der von Janssen-Cilag unterstützten Untersuchung.