

Ein Antihistaminikum gegen Alzheimer?

Dimebon – als Antiallergikum ausgemustert, bei Demenz wirksam

Ausgerechnet ein Antihistaminikum scheint in der Lage, den klinischen Verlauf der Alzheimer-Krankheit nachhaltig zu verbessern. Das zeigt eine Studie, die kürzlich im «Lancet» erschienen ist. Sollten sich die Ergebnisse bestätigen, steht womöglich eine kostengünstigere Alternative zu den bislang eingesetzten Acetylcholinesterasehemmern bereit. Um eine kausale Therapie handelt es sich aber auch hier nicht.

LANCET

Dimebon ist ein oral verabreichtes Medikament, das eine Zeitlang in Russland verkauft wurde, zuletzt allerdings mit wenig durchschlagendem Erfolg. Mit den neueren selektiven Antihistaminika konnte es schlicht nicht mithalten, die Verkaufszahlen sanken, bis der Hersteller sich entschloss, das Präparat aus wirtschaftlichen Gründen vom Markt zu nehmen. Momentan ist es nirgends auf der Welt erhältlich. Das allerdings könnte sich bald ändern. Untersuchungen hatten zwischenzeitlich ergeben, dass das Antihistaminikum Eigenschaften besitzt, die bei neurodegenerativen Erkrankungen sehr erwünscht sind. Es

hemmt die Signalkaskade der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren und die Cholinesterase. Es vereint folglich Wirkmecha-

«Die Studie von Doody und Kollegen zeigt, dass Dimebon besser als Plazebo ist – eine beachtliche Leistung, wenn man die positiven Plazeboreaktionen bei Demenz in Betracht zieht.»

Alistair Burns und Robin Jacoby im Lancet-Editorial

nismen der Cholinesterasehemmer wie Donepezil oder Rivastigmin mit denen des NMDA-Blockers Memantin. In Tiermodellen ergaben sich tatsächlich Hinweise auf neuroprotektive Wirkungen bei Alzheimer- und Huntington-Krankheit. Die Forscher mutmassen inzwischen, dass Dimebon darüber hinaus die Mitochondrien stabilisiert und möglicherweise den Untergang von Gehirnzellen hinauszögert. Letztlich ist der Wirkmechanismus aber nicht sicher geklärt.

Erste Studie bei Alzheimer-Patienten

Rachelle S. Doody vom Alzheimer's Disease and Memory Disorders Center am Baylor College of Medicine im US-amerikanischen Houston und mehrere Kollegen, darunter auch russische Mediziner, haben sich jedenfalls daran gemacht, Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Dimebon bei Alzheimer-Patienten zu testen. An der randomisierten und kontrollierten Studie nahmen 183 leicht bis mittelschwer erkrankte Patienten teil, die in russischen Pflegeheimen leben. Der Krankheitsgrad wurde anhand des Mini-Mental-Status-Tests (MMSt) festgelegt. Die Patienten

erhielten nach dem Zufallsverfahren dreimal täglich 20 mg Dimebon (89 Patienten) oder Plazebo (94 Patienten). Andere Antidementiva waren nicht erlaubt, was in Russland leicht sichergestellt werden kann. Dort mangelt es an Geld für die teuren Cholinesterasehemmer, zudem sind, wie Alistair Burns von der Universität Manchester und Robin Jacoby von der Universität Oxford in einem «Lancet»-Editorial vermerken (Lancet 2008; 372: 179), nichtmedikamentöse Therapieansätze den russischen Therapeuten fremd.

Klinisch signifikante Ergebnisse

Die Ergebnisse fielen durchwegs positiv aus: Die Therapie mit Dimebon führte in den ersten 26 Wochen zu einer Besserung der Alzheimer-Disease-Cognitive-Assessment-Skala (ADAS-cog-Skala) um 2 Punkte. Der ADAS-cog, der als primärer Endpunkttest eingesetzt wurde, ist ein Fragenkatalog, mit dessen Hilfe die Fähigkeit des Patienten bewertet wird, ein Datum zu erkennen, Anleitungen zu verstehen, Anweisungen zu folgen, eine Wörterliste zu erinnern und einfache Aufgaben wie Zeichnungen zu kopieren oder einen Briefumschlag zu beschriften. Die mit Plazebo Behandelten büssteten hingegen wie zu erwarten 2 Punkte

..... Merksätze

- Das Antihistaminikum Dimebon hat einen langfristigen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei Alzheimer-Patienten.
- Die Wirkung übertrifft womöglich die von Cholinesterasehemmern.
- Die Ergebnisse müssen allerdings zunächst in weiteren Studien bestätigt werden.

.....

auf der Skala ein. Dieser Unterschied von 4 Punkten erscheint nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevant. Das deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln bezifferte im vergangenen Jahr die Wirkung von Donepezil mit 2 bis 3 Punkten auf der ADAS-cog-Skala. Auch in 4 weiteren Messparametern – MMSE, ADCS-ADL, CIBIG-plus und NPI – konnten Verbesserungen mit Dimebon dokumentiert werden. In einer sich anschließenden 26-wöchigen Extensionsphase hielten diese Wirkungen an. Erst ab der 39. Woche war eine allmähliche Verschlechterung zu beobachten. Nach einem Jahr fielen die Ergebnisse jedoch immer noch besser aus als bei Aufnahme der Behandlung. «Normalerweise sind wir zu einem frühen Zeitpunkt der Me-

Alzheimer-Tests

- MMSE: Mini Mental State Examination, prüft die Kognition
- NPI: Neuropsychiatric Inventory, prüft das Verhalten
- ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, misst die Funktionsfähigkeit im Alltag
- CIBIC-plus: Clinician's Interview-based Impression of Change plus Caregiver Input ist ein halbstrukturiertes Interview von Patient und Versorger über allgemeinen Zustand, Kognition, Verhalten und Alltagsaktivität

dikamentenentwicklung froh, wenn ein Parameter positiv anspricht, hier waren es alle fünf», erklärte Studienleiter Doody erfreut. «Wir hoffen nun, dass wir die Ergebnisse bestätigen können.» Inzwischen wird in den USA eine internationale Phase-III-Studie geplant. Die Verträglichkeit von Dimebon erwies sich übrigens als gut. Die häufigste Nebenwirkung scheint ein trockener Mund zu sein, worüber fast jeder fünfte Patient klagte. Kein Patient brach die Studie wegen Nebenwirkungen ab. ■

Rachelle S. Doody et al.: Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 207-215.

Interessenkonflikte: keine deklariert

Uwe Beise