

# Kombinationstherapien bei M. Alzheimer?

Nur Memantin plus Acetylcholinesterasehemmer sind nach EBM-Kriterien punkto Wirksamkeit belegt

UWE BEISE

Offenbar gar nicht so selten werden bei Alzheimer-Patienten mehrere Medikamente eingesetzt, darunter auch solche, die dafür nicht zugelassen sind. Das gilt zumindest für die USA. Für die meisten Kombinationstherapien gibt es zurzeit aber keine hinreichende Evidenz.

Im Frühsommer vergangenen Jahres sorgte die AD 2000 Collaborative Study für einige Aufregung. Zur Erinnerung: In der Untersuchung hatte es der Acetylcholinesterasehemmer Donepezil (Aricept®) zwar wie erwartet vermocht, die Gedächtnisleistungen und die Funktionsfähigkeit der Alzheimer-Patienten zu verbessern, die Endpunkte Pflegeheimweisung, Kognition und Verhaltensparameter blieben von der Therapie aber weitgehend unbeeinflusst. Die im «Lancet» publizierte Studie hatte auch deshalb besondere Aufmerksamkeit erzeugt, weil sie unabhängig von Pharmafirmen konzipiert wurde. Stattdessen war eine andere Interessengruppe, nämlich eine staatliche Versicherung, als Geldgeber aufgetreten. Die Publikation erzeugte in einschlägigen Kreisen ein mittleres Beben, dessen Aus-

läufer bis heute spürbar sind. Der emeritierte Basler Geriatrie-Professor Hannes B. Staehelin sah sich noch vor wenigen Monaten veranlasst, im «Schweizerischen Medizinischen Forum» (2005; 5: 805–806) vehement für die medikamentöse Alzheimer-Therapie einzutreten. Unter dem Titel: «Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit sind berechtigt!» bekräftigte er die Wirksamkeit der Acetylcholinesterasehemmer Aricept®, Exelon® und Reminyl® und des NMDA-Rezeptorantagonisten Memantin, der als Axura® und Ebixa® im Handel ist. In der «negativen Berichterstattung» sieht Staehelin sogar «Züge von Altersdiskriminierung», ohne dies allerdings näher auszuführen. Die Stellungnahme unterzeichnete eine Reihe weiterer Schweizer Geriater. Wie immer man nun die Wirksamkeit der Alzheimer-Medikamente beurteilen mag, unstrittig ist, dass mit der bisher verfügbaren Pharmakotherapie noch nicht der gewünschte und erhoffte grosse Wurf gelungen ist. «Von Anfang an war klar, dass es sich um eine symptomatische, den Verlauf höchstens verlangsamende Therapie handelt», schreiben Staehelin et al. Dennoch dürfe man den Kranken das Potenzial der medikamentösen Therapie nicht vorenthalten.

Unterdessen werden Acetylcholinesterasehemmer nicht selten mit anderen Medikamenten kombiniert, um die therapeutische Ausbeute zu verbessern. Diese Strategie erscheint, nach Auskunft der amerikanischen Alzheimer-Spezialisten Glen Xiong und P. Murali Doraiswamy, zunächst durchaus sinnvoll. Denn das Acetylcholindefizit ist bei weitem nicht das alleinige Problem: Oxidativer Stress, metabolische Störungen, veränderte Neurotransmitter, das alles spielte zusätzlich zu den Ablagerungen von Beta-Amyloid

## Merk-sätze

- Bis heute ist nur die Kombination aus Acetylcholinesterasehemmer und Memantin als wirksam ausgewiesen.
- Vitamin-E-Präparate und Östrogene verbessern die therapeutische Ausbeute offenbar nicht.

und den entstehenden neurofibrillären Bündeln eine gewichtige Rolle im Krankheitsprozess, meinen die Autoren in einem Beitrag für «Geriatrics». Die Kombinationstherapie habe den theoretischen Vorteil, dass sie an verschiedenen Stellen angreife. Zudem bestünde die Hoffnung, die kombinierten Substanzen in verringerter Dosis einsetzen zu können. Dem stehen, wie die Autoren betonen, allerdings auch Bedenken gegenüber. Im Blickfeld stehen dabei potenziell erhöhte Nebenwirkungsraten, ausserdem könnte die Therapie-treue bei Polytherapie leiden.

Angesichts solcher Überlegungen sei es wichtig, Kombinationen nur dann zu empfehlen, wenn entsprechende evidenzbasierte Studienergebnisse den Einsatz rechtfertigten. Bis jetzt mangelt es daran aber weitgehend. Die Studienlage ist momentan auf diesem Feld noch allzu überschaubar. Und: Die vorhandenen Resultate, so die Autoren, haben uneinheitliche Ergebnisse zu Tage gefördert, vor allem aber haben sie gemeinsam, dass es ihnen an der hinreichenden Aussagekraft mangelt. Zum Zeitpunkt der Analyse im Jahr 2004 war überhaupt «erst eine randomisierte und kontrollierte Prospektivstudie

## Kombinationstherapien bei M. Alzheimer?

publiziert worden, die eine Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie zeigt», schreiben die amerikanischen Autoren. Es handelt sich dabei um das Medikamententandem aus dem Cholinesterasehemmer Donepezil und dem NMDA-Antagonisten Memantin. Die Kombination erwies sich bei Alzheimer-Patienten mit fortgeschrittener bis schwerer Erkrankung als deutlich wirksam in Bezug auf verschiedene primäre und sekundäre Endpunkte; unter anderem verbesserten sich die Parameter Kognition und Tagesaktivitäten deutlich. Die Untersuchung, an der rund 400 Patienten teilnahmen, dauerte 24 Wochen. Die Teilnehmer(innen) erhielten zusätzlich zu Donepezil Memantin titriert bis 10 mg zweimal täglich oder aber Plazebo. Die Kombination erwies sich als insgesamt gut verträglich. Nach Angaben der Autoren handelt es sich bei dieser «eindeutig positiven Studie» um die am besten konzipierte Untersuchung auf diesem Gebiet. Allerdings lasse sie die Frage noch offen, ob das Hinzufügen von Memantin besser sei als ein Wechsel von Donepezil auf den NMDA-Antagonisten.

### Helfen Vitamine?

Eine vom NIH finanzierte Studie untersuchte bei Patienten mit moderater Alzheimer-Krankheit die Wirksamkeit des antioxidativen Vitamins E. Die Patienten erhielten, je nach Gruppenzugehörigkeit, entweder den MAO-Hemmer Selegelin, Vitamin E oder Plazebo in Monotherapie. In einer weiteren Gruppe kamen Selegelin und Vitamin E kombiniert zum Einsatz. Diese Kombination erwies sich zwar nach zweijähriger Studiendauer als wirksam, schnitt aber schlechter ab als die Monotherapien. Die aktiven Behandlungen verzögerten den Eintritt des primären Endpunkts Tod, Heimunterbringung, Verlust der Tagesaktivität und das Fortschreiten zu schwerer Demenz. Die Endpunkte wurden unter Plazebo nach 440 Tagen, nach 670 Tagen bei alleiniger Vitamin-E-Gabe, nach 655 Tagen bei Selegelin-Therapie und nach 585 Tagen bei der Kombinationstherapie erreicht.

Allerdings hatte die Studie einen Schönheitsfehler. Nach Randomisierung stimmten die Ausgangswerte im MMS-Test (Mini-Mental State Examination) der einzelnen Patientengruppen nicht ganz überein. Die ermittelten Wirksamkeitsunterschiede kamen erst durch nachträgliche rechnerische Angleichung zustande. Sekundäre Outcomes wiesen zum Teil Vorteile der Verumbehandlungen aus, aber keine Überlegenheit der Kombination gegenüber der Monotherapie. In einem Editorial wurden die Schwächen der Studie deutlich hervorgehoben. Fazit der Autoren: Die Studie macht es schwer, verlässliche Schlüsse zu ziehen.

Trotz der letztlich geringen Evidenz wird seither Vitamin E anscheinend oft mit einem Acetylcholinesterasehemmer kombiniert, wohl auch, wie die Autoren anmerken, wegen der mutmasslich geringen Toxizität des Vitamins.

Eine Beobachtungsstudie immerhin konnte die Wirksamkeit einer Donepezil-Vitamin E-Kombination zeigen. Hier sind aber zusätzliche Untersuchungen erforderlich, da mit dieser Studienmethode die geforderten Evidenzkriterien nicht zu erfüllen sind, meinen die Autoren.

### Mit Östrogen kombinieren?

Die Kombination aus Cholinesterasehemmer und Östrogen wurde immerhin in zwei randomisierten und kontrollierten Studien untersucht. So wurde beispielsweise in einer 28 Wochen dauernden randomisierten Studie eine Kombination aus Rivastigmin und Hormonersatztherapie bei 117 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit getestet (MMSE 10-26). Verglichen mit Rivastigmin und Plazebo schnitt die Verumkombination in den zahlreichen Prüfkriterien nicht besser ab. Zudem war die Studie wegen der geringen Teilnehmerzahl in ihrer Aussagekraft limitiert.

Retrospektivstudien hatten teilweise bessere Ergebnisse zu Tage gefördert. Gerade die Östrogen-Geschichte zeigt aber nach Ansicht der Autoren, dass solche Untersuchungen oft nicht in kontrollierten Untersuchungen bestätigt werden und

deshalb mit grosser Zurückhaltung interpretiert werden müssen. Das zeigte sich hier beispielhaft anhand der prospektiven Women's Health Study, die zu dem Ergebnis kam, dass die Hormonersatztherapie womöglich sogar das Demenzrisiko erhöht.

### Statine und NSAR als weitere Kandidaten?

Weil entzündliche Vorgänge und Atherosklerose auch eine Rolle bei Alzheimer spielen dürften, sind auch Statine und NSAR als therapeutische Optionen getestet worden. Epidemiologische Studien hatten vor allem für NSAR gewisse Hoffnungen aufkommen lassen. Verschiedene kontrollierte Studien sind seither mit COX-2-Hemmern durchgeführt, bis jetzt aber nicht veröffentlicht worden.

Der Nutzen von Statinen als Zusatztherapie liess sich bisher ebenfalls noch nicht sichern, ohne dass dieses Kapitel beendet scheint. Verschiedene Studien sind hier auf dem Weg. Eine Pilotstudie bei 64 Patienten unter Atorvastatin zeigte viel versprechende Ergebnisse in MMSE und ADAS-Cog.

Daneben werden andere Strategien in Studien geprüft, einschliesslich Vitamine, Mifepriston, Anti-amyloid-Substanzen, Wachstumsfaktoren, Antidepressiva und Neuroleptika.

Da es absehbar in nächster Zeit keine kausale Therapie geben wird, werden multiple Interventionen notwendig werden, meinen die Autoren. Derzeit seien nur Acetylcholinesterasehemmer und Memantin eine wirksame Kombination. ●

*Glen Xiong, P. Murali Doraiswamy: Combination drug therapy for Alzheimer's disease. What is evidence-based, and what is not? Geriatrics 2005; 60: 22-26.*

**Uwe Beise**

Interessenlage: Glen Xiong gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben, Murali Doraiswamy hat Honorare und Forschungsgelder von Pfizer, Janssen und Novartis erhalten.