

Donepezil auch bei fortgeschrittenem Alzheimer wirksam

Aus einer randomisierten Studie mit faktoriellem Design geht hervor, dass die Fortsetzung einer Behandlung mit Donepezil auch bei schwerer Alzheimer-Demenz noch mit einem besseren Erhalt der kognitiven Fähigkeiten und der Alltagskompetenz im Vergleich zu Placebo verbunden sein kann.

NEJM

In Richtlinien wird bei leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz die Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer empfohlen, und in einigen wird geraten, die Behandlung bei fortgeschrittener Demenz abzubrechen. Bei mittlerem bis schwerem Alzheimer wird dann meist der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonist Memantin (Axura®, Ebixa®) empfohlen. Die Ergebnisse einer Studie, in der eine Kombination aus Memantin und einem Cholinesterasehemmer wirksamer war als die Monotherapie mit einem Cholinesterasehemmer, wurden bis jetzt nicht repliziert. Randomisierte, kontrollierte Studien weisen darauf hin, dass Cholinesterasehemmer auch bei fortgeschrittenem Alzheimer mit leichten Verbesserungen der kognitiven und funktionel-

len Fähigkeiten verbunden sind, und von der Food and Drug Administration (USA) wurden diese Substanzen zur Behandlung der schweren Alzheimer-Erkrankung zugelassen (1). (Anmerkung der Referentin: In der Schweiz sind Donepezil [Arizept®], Galantamin [Reminyl®] und Rivastigmin [Exelon®] zur symptomatischen Behandlung leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz und Memantin zur symptomatischen Behandlung mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen.)

Bis anhin wurden alle Studien zu Cholinesterasehemmern mit Bewohnern von Alters- und Pflegeheimen durchgeführt, und in keiner Studie wurde der Nutzen einer fortgesetzten Behandlung bei Patienten untersucht, die bereits Cholinesterasehemmer einnahmen. In einer von der U.K. Medical Research Council und der Alzheimer's Society unterstützten Studie untersuchten britische Wissenschaftler nun bei noch eigenständig lebenden Patienten mit mittlerer bis schwerer Alzheimer-Erkrankung, ob sie von einer Fortsetzung der Behandlung mit Donepezil profitieren oder ob ein Absetzen dieses Medikaments und eine Weiterführung mit Memantin mit grösseren Vorteilen verbunden sind. Die Wissenschaftler setzten sich drei Ziele: Erstens wollten sie prüfen, ob eine Weiterbehandlung mit Donepezil mit besseren kognitiven Fähigkeiten und einer besseren Alltagskompetenz verbunden ist als das Absetzen des Medikaments. Zweitens sollte untersucht werden, ob eine Behandlung mit Memantin im Vergleich zu Placebo zu kognitiven und funktionellen Verbesserungen führt. Und drittens interessierte die Forscher, ob eine Kombination beider Medikamente für den Patienten mit zusätzlichen oder synergistischen Wirkungen verbunden ist.

Methodik

Bei der Studie Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO) handelt es sich um

eine multizentrische, doppelblinde, plazebokontrollierte klinische Studie mit einem 2-x-2-faktoriellen Design (1). Die Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die mit ihren Betreuungspersonen zusammenlebten oder von diesen mindestens einmal täglich aufgesucht wurden. Im Zeitraum von Februar 2008 bis März 2010 wurden 295 Patienten rekrutiert, die zuvor mindestens 3 Monate lang mit Donepezil behandelt worden waren und unter mittlerem bis schwerem Alzheimer mit einem Score zwischen 5 und 13 auf der Standardized-Mini-Mental-State-Examination-Skala (SMMSE) litten. Die SMMSE umfasst eine Skala mit 30 Stufen, bei der höhere Werte auf eine bessere kognitive Funktion hinweisen.

Die Patienten wurden in vier Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe wurde die Behandlung mit Donepezil fortgesetzt. In der zweiten Gruppe wurde die Behandlung mit Donepezil beendet. In der dritten Gruppe wurde Donepezil abgesetzt und stattdessen mit Memantin begonnen. In der vierten Gruppe erhielten die Teilnehmer weiter Donepezil und zusätzlich Memantin. Die Studiendauer betrug 52 Wochen. Zur Überprüfung des Behandlungserfolgs wurden Veränderungen der Punktwerte auf der SMMSE-Skala zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten und auf der Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) zur Einschätzung der Alltagskompetenz herangezogen. Bei der BADLS weisen hohe Werte auf einer Skala von 0 bis 60 auf eine stärkere Beeinträchtigung der Alltagskompetenz hin. Als minimale klinisch bedeutsame Unterschiede wurden eine Veränderung um 1,4 Punkte auf der SMMSE-Skala und eine Veränderung um mindestens 3,5 Punkte auf der BADLS definiert.

Ergebnisse

Patienten, die mit Donepezil weiterbehandelt wurden, wiesen im Durchschnitt einen um 1,9 Punkte höheren Score auf der SMMSE-Skala und 3,0 Punkte weniger auf der BADLS auf als Patienten, die Donepezil abgesetzt hatten ($p < 0,001$ für beide Vergleiche). Patienten, die mit Memantin behandelt wurden, hatten im Vergleich zu Placebo durchschnittlich einen um 1,2 Punkte höheren SMMSE-Score ($p < 0,001$) und einen um 1,5 Punkte niedrigeren BADLS-Wert ($p = 0,002$). Hier wurden

Merksätze

- ❖ Donepezil kann bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz die kognitiven Fähigkeiten und die Alltagskompetenz verbessern.
- ❖ Memantin verbessert bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz ebenfalls die kognitiven Fähigkeiten und die Funktionsfähigkeit im Alltag.
- ❖ Eine Kombination beider Medikamente war in der DOMINO-Studie nicht mit einem zusätzlichen Nutzen verbunden.

die zuvor definierten minimalen Unterschiede auf beiden Skalen nicht erreicht. Die Kombination beider Medikamente erbrachte keinen zusätzlichen Nutzen. Die Wirksamkeit von Donepezil und Memantin unterschied sich nicht signifikant beim Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein des anderen Medikaments, und die Kombination aus Donepezil und Memantin war nicht wirksamer als Donepezil allein. Im Hinblick auf die SMMSE-Skala beeinflusste die Schwere der Demenz bei Studienbeginn signifikant die Wirksamkeit von Donepezil. Bei Patienten mit mittlerer Demenz (Baseline-Score von 10 bis 13) wurde ein grösserer Nutzen beobachtet als bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Erkrankung (Baseline-Score von 5 bis 9). Bei mittlerer Baseline-Demenz betrug die durchschnittliche Veränderung auf der SMMSE-Skala 2,6 Punkte ($p < 0,001$), bei schwerer Demenz lediglich 1,3 Punkte ($p = 0,02$). Dieser Unterschied könnte nach Ansicht der Autoren jedoch zufälliger Natur sein, denn bezüglich der Punkteveränderung auf der BADL-Skala spielte das Ausmass der Demenz zu Studienbeginn für den Behandlungserfolg mit Donepezil keine Rolle. Bei der Behandlung mit Memantin versus Plazebo war die Schwere der Alzheimer-Demenz zu Studienbeginn im Hinblick auf die Punkteveränderung auf beiden Skalen (SMMSE und BADLS) ebenfalls nicht von Bedeutung.

Diskussion

Die Studie zeigte, dass bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Alzheimer, die bereits mit einem Cholinesterasehemmer behandelt worden waren, mit einer Fortsetzung der Behandlung mit Donepezil im Verlauf von 12 Monaten ein geringfügiger Nutzen erzielt werden kann. Die Punkteveränderung auf dem SMMSE-Score überschritt die vorgegebene Minimaldifferenz von 1,4 Punkten, die Score-Differenz auf der BADL-Skala blieb jedoch unter dem zuvor festgelegten Mindestunterschied von 3,5 Punkten. Auch mit Memantin wurde im Vergleich zu Plazebo eine Verbesserung der Kognition und der Alltagskompetenz erreicht. Allerdings war hier der Nutzen geringer ausgeprägt als unter Donepezil, und die Punktedifferenzen blieben auf beiden Skalen unter der

zuvor definierten klinisch bedeutsamen Veränderung. Die Kombination beider Medikamente war nicht von signifikant grösserem Nutzen als die Monotherapie mit Donepezil. Die Verbesserung der Kognition und der Alltagskompetenz unter Donepezil oder Memantin war in Relation zur Größenordnung des progredienten kognitiven und funktionellen Verfalls der Patienten allerdings gering, schreiben die Forscher.

Kommentar

Lon S. Schneider, Professor für Psychiatrie, Neurologie und Gerontologie an der University of Southern California Keck School of Medicine in Los Angeles (USA), kommentiert die Ergebnisse der DOMINO-Studie im Zusammenhang mit den Regelungen durch die Gesundheits- und Zulassungsbehörden in Grossbritannien und den USA (2). Aus Studien geht hervor, dass der am häufigsten verschriebene Cholinesterasehemmer Donepezil die Symptomatik der Alzheimer-Demenz etwa 1 bis 2 Jahre lang günstig beeinflusst und mit der Behandlung Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten und der Alltagskompetenz erzielt werden können. Etwa die Hälfte aller Patienten bricht die Behandlung jedoch innerhalb eines Jahres ab, weil sie das Medikament als nicht wirksam empfindet oder aufgrund von Nebenwirkungen wie Anorexie, Gewichtsverlust, Erregungszuständen oder Bradykardie.

Cholinesterasehemmer beeinflussen zwar die Symptomatik der Demenz, aber nicht die zugrunde liegende Krankheitsprogression, sodass bei zunehmender Verschlechterung des Zustands mitunter schwer zu beurteilen ist, ob die Patienten noch von dem Medikament profitieren oder nicht. In Richtlinien wird die Fortsetzung jedoch nur empfohlen, wenn auch ein Nutzen zu erwarten ist.

In Grossbritannien werden die Entscheidungen über die medizinische Versorgung vom National Health Service (NHS) getroffen. Hier haben die Ärzte drei Richtlinien-basierte Möglichkeiten, wenn mit Donepezil behandelte Alzheimer-Patienten eine schwerere Krankheitsstufe erreichen. Sie können mit Donepezil weiterbehandeln, Donepezil absetzen oder von Donepezil auf Memantin umstellen, das in Gross-

britannien und in den USA zur Behandlung der mittleren bis schweren Alzheimer-Erkrankung zugelassen ist. Die Zugabe von Memantin zu einem Cholinesterasehemmer ist vom britischen NHS jedoch nicht zugelassen. In den USA fügen die Ärzte dagegen dem Donepezil-Regime meist bereits bei einer leichten kognitiven Beeinträchtigung der Patienten Memantin bei, ohne eine Verschlechterung des Zustands bis zur mittleren bis schweren Demenz, der eigentlichen Zulassungsindikation von Memantin, abzuwarten. Von der amerikanischen FDA ist die Anwendung von Memantin als ergänzendes Medikament zu Donepezil zugelassen.

Die Ergebnisse aus der DOMINO-Studie unterstützen diese Vorgehensweise allerdings nicht, da hier – im Gegensatz zu einer sechsmonatigen US-Studie – die Kombination beider Medikamente nicht mit einer verbesserten kognitiven Funktion oder einer besseren Alltagskompetenz verbunden war als die Monotherapie mit Donepezil. Diese widersprüchlichen Studienergebnisse verdeutlichen nach Ansicht des Kommentators, dass der Nutzen und die Risiken der Kombination von Donepezil mit Memantin bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Alzheimer-Erkrankung in weiteren Studien untersucht werden müssen.

Schneider macht zudem darauf aufmerksam, dass die Ergebnisse aus DOMINO nicht auf andere Cholinesterasehemmer wie Galantamin (Reminyl®) oder Rivastigmin (Exelon®) übertragen werden können, da sich deren Mechanismen der Cholinesterasehemmung und deren Pharmakokinetiken von Donepezil unterscheiden. Die Studienergebnisse sollten ausserdem nicht als Evidenz der Wirksamkeit einer unbefristeten Behandlung mit Donepezil betrachtet werden, schreibt Lon S. Schneider. ❖

Petra Stöltzing

Quellen:

1. Howard R et al.: Donepezil and memantine for moderate-to-severe alzheimer's disease, *NEJM* 2012; 366(10): 893–903.
2. Schneider Lon S: Discontinuing donepezil or starting memantine for alzheimer's disease, *NEJM* 2012; 366(10): 957–959.

Interessenkonflikte: (1) Die Autoren haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten. Die Studie wurde von der U.K. Medical Research Council and Alzheimer's Society unterstützt und von einem unabhängigen Komitee überprüft. (2) Dazu sind im Beitrag keine Angaben vorhanden.