

Symptomatische Demenztherapie mit Cholinesteraseinhibitoren und Memantin

Gute Evidenz allenfalls bei Alzheimer

Als Medikamente für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung oder anderen Demenzformen werden Cholinesteraseinhibitoren sowie Memantin von den Guidelines empfohlen. Doch diese Substanzen wirken nicht für alle Demenztypen gleichermassen, und bei ihrem Einsatz ist insbesondere bei bestehenden Komorbiditäten teilweise Vorsicht geboten.

.....
 BMJ

Gegenwärtig sind vier Wirkstoffe zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Erkrankung zugelassen, nämlich die Cholinesteraseinhibitoren Donepezil, Rivastigmin und Galantamin sowie der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin (Tabelle 1). Alle Cholinesteraseinhibitoren

sind gemäss offizieller Einschätzung des britischen National Institute of Clinical Excellence (NICE) bei diesen Demenzformen in der Lage, die Behandlungskosten langfristig zu senken.

Ob diese Substanzen auch bei anderen Demenzformen wie vaskuläre, gemischte, Lewy-Körper- sowie frontotemporale Demenz wirksam sind, wurde in diversen Studien untersucht. Die Daten sind allerdings bis anhin eher zwiespältig. Die überzeugendste Evidenz für den Einsatz dieser Wirkstoffe bei anderen Demenzformen stammt aus Untersuchungen zur Lewy-Körper-Demenz und zur Demenz bei Parkinson-Erkrankung. Daten, die den Einsatz auch für frontotemporale Demenz oder leichte kognitive Beeinträchtigung («mild cognitive impairment», MCI) unterstützen würden, existieren derzeit nicht.

Wirkungsweise

Die cholinerge Wirkung der Cholinesteraseinhibitoren rührt daher, dass sie das Enzym Acetylcholinesterase daran hindern, den Neurotransmitter Acetylcholin abzubauen, was somit dessen Verfügbarkeit im synaptischen Spalt erhöht. Diese Eigenschaften lassen die Substanz somit geeignet erscheinen, einem bei demenziellen Erkrankungen durch das Absterben von Neuronen, die diesen Botenstoff produzieren, bedingten verringerten Acetylcholinlevel entgegenzuwirken. Galantamin verändert zudem nikotinische Acetylcholinrezeptoren, und Rivastigmin inhibiert Butylcholinesterase, doch die Bedeutung dieser zusätzlichen Eigenschaften ist unklar. Der NMDA-Antagonist Memantin wirkt vermutlich, indem er die glutamatvermittelte Exzitotoxizität reduziert.

Cholinesteraseinhibitoren bei Alzheimer

Aus bis jetzt vorliegenden Vergleichsstudien und Metaanalysen zum Einsatz von Donepezil, Galantamin und Rivastigmin bei milder Alzheimer-Erkrankung ergibt sich für die Patienten mit allen drei Cholinesteraseinhibitoren ein gleichermassen moderater Benefit. Ob die relativ geringen durchschnittlichen Effekte, die sich in diesen Studien mit den üblicherweise zur Messung kognitiver Leistungen genutzten Tools wie ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive section) oder ADCS/ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study's Activities of Daily Living Inventory) nachweisen liessen, klinisch überhaupt von Bedeutung sind, darüber gehen die Meinungen der Experten auseinander. Kritische Stimmen vermuten, dass nur ein kleiner Prozentsatz behandelter Patienten substantiell profitiert, während die anderen überhaupt nicht auf die Therapie ansprechen.

Merksätze

- ❖ Die Cholinesteraseinhibitoren Donepezil, Rivastigmin und Galantamin werden empfohlen bei milder bis moderater Alzheimer-Demenz und für Patienten mit Lewy-Körper-Demenz, die an nicht-kognitiven Symptomen leiden.
- ❖ Memantin wird empfohlen bei schwerer Alzheimer-Demenz sowie für Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, die Cholinesterasehemmer nicht vertragen.
- ❖ Sowohl Cholinesterasehemmer als auch Memantin werden für Patienten mit vaskulärer Demenz oder leichter kognitiver Beeinträchtigung ausserhalb klinischer Studien nicht empfohlen.
- ❖ Die Behandlung sollte durch mit der Demenzbetreuung vertraute Fachärzte initiiert und deren Meinung eingeholt werden.
- ❖ Die Behandlung ist nur fortzusetzen, solange ein lohnender Effekt auf kognitive, funktionelle und Verhaltenssymptome zu erwarten ist.
- ❖ Patienten unter fortbestehender Therapie sollten regelmässig entweder durch einen Facharzt oder gemäss gültigen Betreuungsrichtlinien nachuntersucht werden.
- ❖ Die Untersuchung hinsichtlich des Schweregrads der Alzheimer-Erkrankung sollte nicht allein auf kognitiven Messungen (z.B. Mini-Mental-Status-Test, MMST) beruhen.

Tabelle 1:

In der Schweiz zugelassene Antidementiva mit Indikationen

	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin	Memantin
Milde Alzheimer-Demenz	Aricept®/-Eveess Donemed® Donepezil Actavis Donepezil Helvepharm Donepezil-Mepha® 5/10 Donepezil Sandoz® 5/10	Exelon®	Reminyl® Prolonged Release	–
Moderate Alzheimer-Demenz	Aricept®/-Eveess Donemed® Donepezil Actavis Donepezil Helvepharm Donepezil-Mepha® 5/10 Donepezil Sandoz® 5/10	Exelon®	Reminyl® Prolonged Release	Axura® Ebixa®
Schwere Alzheimer-Demenz	–	–	–	Axura® Ebixa®
Milde bis moderate Parkinson-Demenz	–	Exelon®	–	–
Vaskuläre Demenz	–	–	–	–
Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI)	–	–	–	–
Lewy-Körper-Demenz	–	–	–	–
Frontotemporale Demenz	–	–	–	–

Wird ein Therapieansprechen dagegen – wie in neueren Studien – definiert als eine geringer ausgeprägte Verschlechterung des klinischen Zustands, als sie unbehandelt zu erwarten wäre, zeigt sich ein leicht verändertes Bild: Werden nicht nur die beeinträchtigte kognitive Performance, sondern auch allgemeine Auswirkungen der Erkrankung in die Analysen mit einbezogen, dann liesse sich aus den Ergebnissen lesen, dass möglicherweise auch scheinbare Non-Responder einen Nutzen aus der Therapie ziehen können. In einer gepoolten Datenanalyse dreier randomisierter kontrollierter Studien zum Beispiel waren es mehr Patienten unter Plazebo als unter Behandlung mit Donepezil (30% vs. 15%), deren klinischer Zustand sich im sechsmonatigen Studienverlauf gegenüber der Baseline verschlechtert hatte.

Auch in mehreren Untersuchungen an in Pflegeheimen lebenden Patienten mit schweren Alzheimer-Formen konnten bisher Donepezil und Galantamin signifikante positive Effekte sowohl auf kognitive als auch auf allgemeine Outcome-Parameter nachweisen. Vermutlich gibt es also eine substantielle Zahl bisher unbehandelter Heimpatienten, die von einer Behandlung mit Cholinesteraseinhibitoren profitieren würden. Bis heute ist jedoch aus dieser Wirkstoffgruppe lediglich Donepezil in den USA für den Einsatz bei schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen.

Memantin bei Alzheimer

Die für Memantin vorliegenden Daten zur Wirksamkeit bei Alzheimer-Demenz sind uneinheitlich. Bei milden Formen liessen sich bisher keine Effekte auf die kognitive Performance nachweisen, während bei moderater bis schwerer Er-

krankung, für die Memantin auch in der Schweiz zugelassen ist, neben einer Verbesserung kognitiver Testergebnisse auch positive Auswirkungen auf Alltagsaktivitäten und klinisch detektierbare Verhaltensparameter zu verzeichnen waren.

Die Resultate aus Studien, in denen Memantin als zusätzliches Medikament bei Patienten eingesetzt wurde, deren Alzheimer-Erkrankung bereits mit Cholinesteraseinhibitoren stabilisiert war, sind hinsichtlich einer besseren Wirksamkeit dieser Kombination gegenüber Plazebo oder Donepezil allein ebenfalls widersprüchlich.

Vaskuläre Demenz

Bei vaskulärer Demenz fallen die in Metaanalysen berichteten positiven Effekte einer Therapie mit Cholinesterasehemmern auf kognitive Leistungen ähnlich moderat aus wie in Studien an Alzheimer-Patienten. Anders als dort lässt sich jedoch bei vaskulärer Demenz ein Benefit hinsichtlich des Allgemeinzustands oder bei Alltagsaktivitäten vermissen. Darüber hinaus ist bei Patienten unter Cholinesteraseinhibitoren ein gegenüber Plazebo signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse zu verzeichnen.

Zwar haben die bis anhin vorliegenden Studiendaten nur bei Alzheimer-, nicht aber bei vaskulärer Demenz zur Zulassung der Antidementiva geführt. Eine strikte Trennung dieser beiden Erkrankungen entspricht allerdings nicht den klinischen Gegebenheiten, da viele Patienten sowohl eine Alzheimer- als auch eine zerebrovaskuläre Pathologie zeigen und Autopsiedaten genau solche Mischformen als den Boden nahelegen, auf dem sich in den meisten Fällen eine Demenzerkrankung entwickelt. Eine grössere randomisierte Studie an knapp

Tabelle 2:
Darreichungsformen der Antidementiva

	Tabletten	Kapseln	Schmelztabletten	Tropflösung	Transdermales Pflaster
Donepezil	Aricept®/-Eveess Donemed® Donepezil Actavis Donepezil Helvepharm Donepezil-Mepha® 5/10 Donepezil Sandoz® 5/10		Aricept®/-Eveess Donepezil Actavis ODT Donepezil Sandoz® Solufilm 5/10		
Galantamin		Reminyl® Prolonged Release			
Rivastigmin		Exelon®		Exelon®	Exelon® Patch
Memantin	Axura® Ebixa®			Axura® Ebixa®	

600 Patienten mit entweder leichter bis moderater vaskulärer Demenz oder Alzheimer-Demenz und zusätzlicher zerebrovaskulärer Erkrankung konnte zeigen, dass Galantamin bei der Mischform kognitive und allgemeine Funktionen im gleichen Ausmass verbessert wie bei Alzheimer-Demenz allein. Patienten mit Alzheimer sollte deshalb eine Behandlung mit Cholinesterasehemmern nicht vorenthalten werden, nur weil bei ihnen gleichzeitig vaskuläre Risikofaktoren oder Beeinträchtigungen vorliegen.

Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz

Auch Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz zeigen überlappende Krankheitsbilder. Gemäss Studienlage zeigt Rivastigmin bei beiden Erkrankungen positive Effekte auf neuropsychiatrische Symptome, nicht aber auf kognitive oder allgemeine Funktionen. Memantin scheint allgemeine Funktionen tendenziell eher bei Parkinson- als bei Lewy-Körper-Demenz verbessern zu können. Für den Einsatz bei Parkinson-Demenz hat Rivastigmin bisher als einziger Wirkstoff eine Zulassung erhalten. Zur Behandlung von Patienten mit Lewy-Körper-Demenz ist weder eine Behandlung mit Cholinesteraseinhibitoren noch mit Memantin zugelassen. Die NICE-Guidelines sprechen nur hinsichtlich einer Behandlung nichtkognitiver Symptome bei Lewy-Körper-Demenz eine uneingeschränkte Empfehlung für Cholinesterasehemmer aus; bei Parkinson-Demenz heisst es lediglich, dass sie «nützlich sein könnten». Einen Therapieversuch lässt die Datenlage in beiden Fällen angemessen erscheinen, zumal sowohl bei Lewy-Körper- als auch bei Parkinson-Demenz oft gleichzeitig eine Alzheimer-Pathologie besteht und bei Patienten in der klinischen Situation ohnehin oft Mischformen vorliegen.

Nebenwirkungen

Gemäss einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2006 zum Einsatz von Cholinesteraseinhibitoren bei Alzheimer-Demenz waren Patienten in den Verum- gegenüber denen in Plazebo-armen eher von unerwünschten Ereignissen betroffen. Dabei schnitt Donepezil im Vergleich mit den anderen Cholinesterasehemmern noch am besten ab. Ebenfalls für diese Wirkstoffgruppe belegt ist ein erhöhtes Risiko für Ohnmachtsanfälle.

Die Nebenwirkungen der Cholinesteraseinhibitoren entstehen hauptsächlich aufgrund der cholinergen Wirkung dieser Substanzen oder aufgrund des erhöhten Gefässdrucks. Deshalb ist ihr Einsatz insbesondere bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom, Atrioventrikularblock, mit Atemwegserkrankungen wie Asthma oder COPD sowie mit Harnverhalt oder vorausgegangenem Magengeschwür immer sorgfältig zu überdenken, auch wenn es sich hierbei nicht um absolute Kontraindikationen handelt. Am häufigsten treten unter Cholinesterasehemmern Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerz, Anorexie und Schwindel auf, die sich sämtlich durch Titrieren der Dosis reduzieren lassen. Interaktionen bestehen mit allen anticholinergen Medikamenten, und die Wirkung von muskelrelaxierenden Substanzen unter Narkose kann erhöht sein. Trotz möglicher Wechselwirkungen mit Herzfrequenzsenkenden Medikamenten ist es nach Datenlage nicht routinemässig notwendig, vor einem Einsatz der Cholinesterasehemmer zunächst eine Atenolol- oder Digoxingabe abzubrechen.

Abgesehen von Obstipation, Schwindel, Kopfweh, erhöhtem Blutdruck oder Schlafwandeln scheint Memantin im Vergleich zu den Cholinesterasehemmern mit seltener auftretenden und weniger schweren Nebenwirkungen assoziiert zu sein und kann deshalb bei vielen der oben genannten Komorbiditäten eine Therapiealternative darstellen.

Memantin und Cholinesteraseinhibitoren sind in diversen Darreichungsformen erhältlich (Tabelle 2). Transdermale Pflaster mit Rivastigmin haben sich gegenüber Kapseln als mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert erwiesen. Um Nebenwirkungen zu minimieren, sollte die Gabe immer einschleichend erfolgen. Bei Patienten unter Cholinesteraseinhibitoren sind regelmässige Pulskontrollen, jedoch kein routinemässiges EKG-Monitoring angezeigt. ❖

Ralf Behrens

Joanne Rodda, Janet Carter: Cholinesterase inhibitors and memantine for symptomatic treatment of dementia. BMJ 2012; 344: e2986

Interessenkonflikte: keine deklariert