

Alzheimer-Demenz

Methylphenidat gegen Apathie

Apathie ist eine der häufigsten neuropsychiatrischen Symptome bei Alzheimer-Patienten. Eine wirksame Therapie gab es bis anhin nicht. Die ADMET-2-Studie liefert nun Hinweise darauf, dass Methylphenidat die Apathie bei diesen Patienten vermindern kann.

JAMA Neurology

Dass Methylphenidat gegen die Apathie bei diesen Patienten helfen könnte, begründen die Studienautoren wie folgt: Die Areale im präfrontalen Kortex, welche für motiviertes Handeln notwendig sind, degenerieren bei Alzheimer-Patienten. Apathie ist die Folge. Methylphenidat könnte dieses Symptom abschwächen, indem es die Noradrenalin- und die Dopaminaktivität in präfrontal-striatal-thalamokortikalen Nervenverbindungen steigert.

Apathie oder Depression?

Schwere Depression (major depression) war in dieser Studie ein Ausschlusskriterium. Während die Depression durch eine überwältigende Präsenz negativer Empfindungen charakterisiert sei, mangle es bei der Apathie generell an Affekten. Auch weise die Tatsache, dass SSRI zwar bei Depression, nicht aber bei Apathie wirksam seien, darauf hin, dass es sich um zwei unterschiedliche Entitäten handle, so die Studienautoren.

ADCS-CGIC

ADCS-CGIC bedeutet «Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change». CGIC-Skalen (Global Impression of Change) werden unter anderem in klinischen Studien zur Alzheimer-Demenz verwendet. Ein CGIC-Score ist als Mass für eine klinisch relevante Veränderung zu interpretieren, während andere psychometrische Scores in der Regel jegliche Veränderungen widerspiegeln, die nicht notwendigerweise auch klinisch relevant sein müssen. Obwohl CGIC-Bewertungen weniger präzise und konsistent sind als psychometrische Messungen, erfassen sie klinisch relevante Effekte möglicherweise besser als Einzelscores.

Quelle: <http://adrc.usc.edu/cgic/>

Studiendesign

In die plazebokontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie einbezogen wurden 200 Personen mit Alzheimer-Demenz und Apathie (1). Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 76 Jahre, die meisten waren männlich (66%). 99 Personen erhielten Methylphenidat (2-mal 10 mg pro Tag), die anderen Plazebo.

Das Ausmass der Apathie wurde mit dem Neuropsychiatric Inventory (NPI) ermittelt; der Score kann zwischen 0 und 12 liegen. Darüber hinaus wurde die allgemeine klinische Veränderung mittels ADCS-CGIC (s. *Kasten*) erfasst sowie die Entwicklung von Kognition und Lebensqualität verfolgt. Die Studie dauerte 6 Monate.

Resultate

181 Probanden waren bis zum Ende der Studie dabei. Der Apathie-Score sank in beiden Gruppen, aber in der Methylphenidat- stärker als in der Plazebogruppe. Der Unterschied zugunsten von Methylphenidat betrug 1,25 Punkte. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (mittlere Differenz: -1,25; 95%-Konfidenzintervall [KI]: -2,03 bis -0,47; $p = 0,002$). Der stärkste Rückgang trat in den ersten 100 Tagen ein, und er blieb bis zum Ende der Studie mehr oder weniger stabil.

Die Wahrscheinlichkeit des völligen Verschwindens der Apathie war mit Methylphenidat etwa doppelt so hoch wie mit Plazebo (Hazard Ratio: 2,16; 95%-KI: 1,19–3,91; $p = 0,01$). Das Gleiche galt für die Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der klinischen Situation gemäss ADCS-CGIC (Odds Ratio: 1,90; 95%-KI: 0,95–3,84; $p = 0,07$).

Ein Einfluss von Methylphenidat auf die Kognition oder die Lebensqualität

war nicht feststellbar. Es gab keine Hinweise darauf, dass bestehende Medikationen, wie beispielsweise SSRI, Acetylcholinesterasehemmer oder Memantin, die Studienresultate verfälschten.

In der Methylphenidatgruppe traten 17 und in der Plazebogruppe 10 schwere Nebenwirkungen auf, die zu Hospitalisationen führten. Sie wurden alle als nicht mit der Studienmedikation assoziiert klassifiziert. Mehr als 7 Prozent ihres Körpergewichts nahmen 10 Personen in der Methylphenidatgruppe ab, in der Plazebogruppe waren es 6 Personen. Die Häufigkeit aller anderen Nebenwirkungen sei in beiden Gruppen etwa gleich gewesen, so die Studienautoren.

Fazit für die Praxis

Als «einen Versuch wert» kann man den Kommentar in der gleichen Ausgabe von «JAMA Neurology» interpretieren (2). Der Effekt sei für viele Patienten wahrscheinlich klinisch relevant. Die Bedeutung des Symptoms Apathie bei Alzheimer-Demenz werde unterschätzt, obwohl es einen deutlich negativen Einfluss auf den weiteren Verlauf habe und nicht zuletzt die Betreuenden stark belaste (2). **RBO ▲**

Quellen:

1. Mintzer J et al.: Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(11):1324-1332.
2. Fredericks C: Methylphenidate for Apathy in Alzheimer Disease – Why Should We Care? *JAMA Neurol.* 2021;78(11):1311-1313.

Interessenlage: Die Studie wurde vom National Institute on Aging finanziert. Die Autoren der Studie geben Sponsoring durch mehrere pharmazeutische Unternehmen an. Die Autorin des kommentierenden Editorials gibt an, dass keine potenziellen Interessenkonflikte bestehen.