

Notwendigkeit eines multifaktoriellen Krankheitsmanagements

Aktuelle Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz

Die aktuelle pharmakologische Therapie der Alzheimer Demenz ist symptomatisch und dient dazu, bei den betroffenen Patienten ohne Lebensverlängerung die Funktionalität und grösstmögliche Selbständigkeit im Alltag so lange wie möglich zu unterstützen. Diese medikamentöse Therapie ist lediglich ein Bestandteil im integralen und multifaktoriellen Management bei Alzheimererkrankung. Auch nicht-medikamentöse Ansätze zeigen positive Effekte, die vor allem bei Verhaltensstörungen, psychiatrischen Symptomen und Belastungssymptomen der Betreuer zum Tragen kommen.

Wesentlich prägend für einen bestmöglichen Krankheitsverlauf ist die hausärztliche Begleitung des Patienten und seiner Angehörigen/Betreuern. Demenzspezialisten und Institutionen wie die Schweizerische Alzheimervereinigung können mit ihren Beratungs- und Entlastungsangeboten diese Begleitung massgeblich unterstützen.

Bei der pharmakologischen Therapie gilt es, eine vorhandene Polymedikation soweit wie möglich zu reduzieren und potentiell schädliche Substanzen (Priscus-Liste) sowie solche mit anticholinergem Nebenwirkungspotential abzusetzen. Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine rationalen Gründe, die seit Jahren zur Verfügung stehenden symptomatisch wirkenden Antidementiva (Cholinesterasehemmer, Memantine und Ginkgo-Extrakt EGb761®) nicht einzusetzen. Bei klinisch relativ gering ausfallenden Sofortwirkungen bei Therapiebeginn stehen gemäss vorliegenden retrospektiven



Prof. Dr. med. Reto W. Kressig
Basel

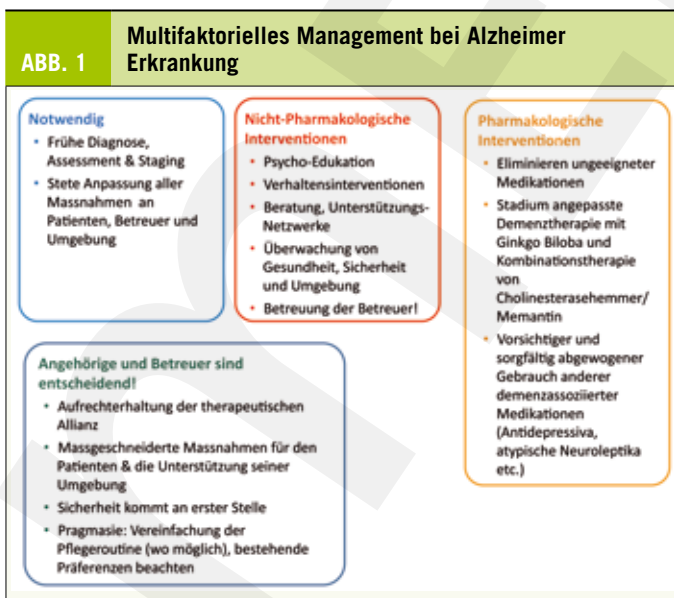
Langzeitstudien (bis zu 15 Jahren) vor allem Vorteile im Langzeitverlauf (um Jahre verzögerte Institutionalisierung, signifikant weniger Verhaltensstörungen) im Vordergrund. International ist heute die Kombination von Cholinesterasehemmer und Memantin im zugelassenen Bereich der Mini-Mental-State-Examination-Skala (MMSE) sowie eine Ginkgo-biloba-Begleittherapie State of the Art der Alzheimer-Demenz-Therapie. Die Kombination von Cholinesterasehemmer und Memantin ist in der Schweiz off-label-mässig möglich, wird jedoch infolge einer immer noch bestehenden Limitation von der Grundversicherung nicht automatisch übernommen.

Multifaktorielle Therapie

Das effiziente Management bei Alzheimer-Erkrankung ist multifaktoriell. Dabei spielen die frühzeitige Diagnose, adäquates Assessment, Stadien-Zuteilung und die stete individuelle Ausrichtung und Anpassung aller therapeutischen Massnahmen an Patienten, deren Lebensbedingungen und ihre Betreuer eine wichtige Rolle! Die multifaktorielle Therapie umfasst medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen. Der Krankheitsverlauf ist entscheidend abhängig von Betreuern und Angehörigen, weshalb im erfolgreichen Krankheitsmanagement entsprechende Massnahmen dazugehören (Abb. 1). Die in der Folge präsentierte Zusammenfassung konzentriert sich auf die aktuell in der Klinik verfügbaren medikamentösen symptomatischen Therapieansätze bei Alzheimer-Demenz.

Symptomatische Pharmakotherapie bei Alzheimer-Demenz

Bei der pharmakologischen Therapie gilt es initial, eine vorhandene Polymedikation soweit wie möglich zu reduzieren und potentiell schädliche Substanzen (Priscus-Liste) sowie anticholinerg wirkende Moleküle, wenn immer möglich, abzusetzen. Für die Alzheimer-Erkrankung zugelassene und krankheitsspezifische Moleküle sind (seit Jahren) die Cholinesteraseinhibitoren Donepezil, Galantamin, Rivastigmin sowie der N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist Memantin. Beide Wirkungsgruppen haben auf die von



den regulatorischen Behörden festgelegten resp. für die Zulassung geforderten Endpunkte (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive) signifikante Wirkungen gezeigt. Cholinesterasehemmer sind in der Schweiz zugelassen einsetzbar in einem MMSE-Bereich von 10–30, Memantin ist zugelassen verschreibbar bei MMSE 3–19.

Ginkgo biloba (Extrakt EGb761[®]) hat gemäss neuesten Interventionsstudien und Meta-Analysen eine mit den klassischen Antidementiva (siehe oben) vergleichbare symptomatische Therapiewirkung bei Alzheimer-Demenz und ist in der Schweiz für alle Krankheitsstadien zugelassen und kassenpflichtig.

Nicht-krankheitsspezifische, jedoch bei demenzassoziierten Symptomen oft zum Einsatz kommende Medikamente sind Antidepressiva und Antipsychotika. Hier werden SSRI respektive atypische Neuroleptika klar bevorzugt. Eine schweizerische interdisziplinäre Arbeitsgruppe mit Vertretern aller involvierten Spezialisten- und Berufsgruppen (Fachgesellschaften) hat kürzlich zur Diagnose und Behandlung von demenzassoziierten Verhaltensstörungen und psychologisch-psychiatrischen Symptomen Empfehlungen erarbeitet, die dem Hausarzt so evidenzbasiert wie möglich Guidance in diesem schwierigen Gebiet geben sollen (Praxis 2014;103(3):135-48).

Andere, oft bei Demenz oder auch prophylaktisch eingenommene Moleküle mit pharmakologischer Wirkung sind zerebrovaskuläre Agentien, Antioxidantien, Statine, Entzündungshemmer, Vitamine (B/C/D/E), Antiepileptika, Fischöle/Omega-3-Fettsäuren, Hormone, „Nootropika“. Trotz möglicher positiver Wirkungen hat keines dieser Moleküle einen aufgrund grosser prospektiv randomisiert-kontrollierter Alzheimerstudien nachgewiesenen therapeutischen Effekt.

Verwendung der klassischen symptomatischen Antidementiva: Update und praktische Hinweise

Präambel

Im Gegensatz zu anderen Ländern wie Finnland, Spanien oder Griechenland mit Behandlungsquoten um 80–100% werden in der Schweiz nur rund ein Drittel aller Demenzkranken mit den gängigen Antidementiva behandelt. Die Gründe dafür sind schwierig oder nur z.T. nachvollziehbar. Die Demenzdiagnose wird in der Schweiz nur bei rund der Hälfte der Demenzkranken gestellt. Häufig werden typische Demenzsymptome dem normalen Alterungsprozess zugeschrieben oder wegen der angeblichen Futilität bei fehlenden kurativen Therapieansätzen nicht weiter abgeklärt. Es bleibt zu hoffen, dass die im November 2013 vom Schweizerischen Bundesamt für Gesundheit und der Schweizerischen Kantonalen Gesundheitsdirektorenkonferenz herausgegebene nationale Demenz-Strategie 2014–2017 eine neue Sensibilisierung in der Demenzthematik bewirkt.

Die initial hohen Therapie-Kosten sind mittlerweile nach mehreren deutlichen Preisreduktionen sowie aufgrund des mittlerweile abgelaufenen Medikamentenschutzes bei allen klassischen Antidementiva derart nach unten korrigiert worden, dass dies wohl kaum mehr als Grund einer Nichtbehandlung aufgeführt werden kann.

Die im Kurzverlauf (die meisten Studien mit 24 Wochen Dauer) nach begonnener Antidementiva-Therapie gesehenen geringen, klinisch kaum sichtbaren Verbesserungen sind mittlerweile dank deutlich aussagekräftiger grosser retrospektiver Patientenregisteranalysen ergänzt worden, die erstmals die Langzeitvorteile einer über mehrere Jahre durchgeführten medikamentösen antidementi-

ABB. 2 Aktueller Einsatz der Antidementiva in Anpassung an das Krankheitsstadium

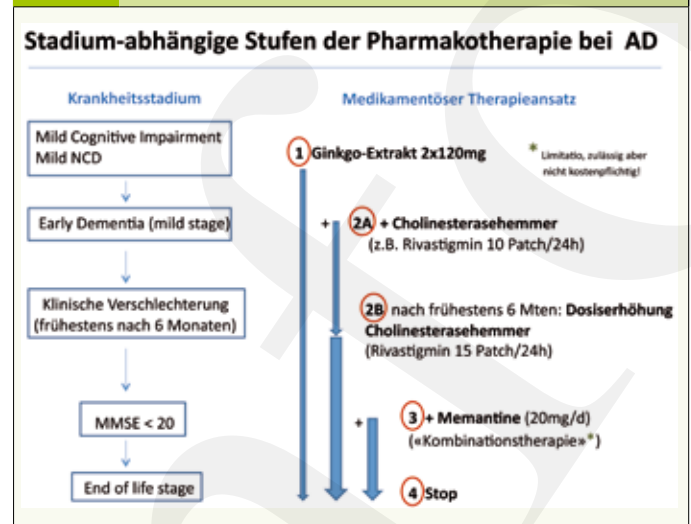


ABB. 3 „Number Needed to Treat“ für die drei Klassen von Antidementiva

• Cholinesterase-Hemmer:	3-10
• Memantine:	7-10
• EGb 761:	3-6

Livingston & Katona. Int J Ger Psychiatry 2000;15:203-7.
van Dyck et al. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14:428-37.
Rainer M et al. Wien Klin Wochenschr 2013;125:8-15.

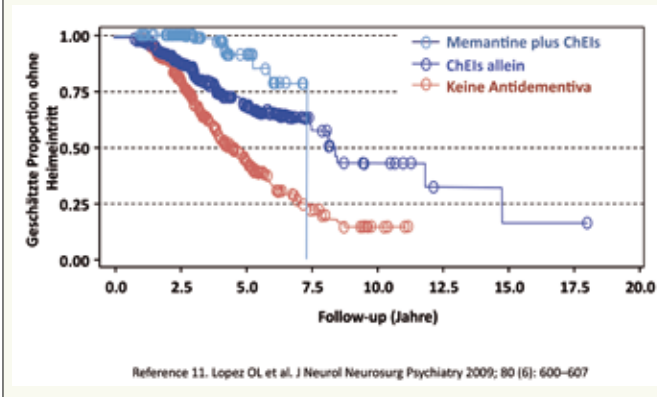
ven Therapie eindrücklich sichtbar machen: Antidementiv behandelte Demenzkranke werden deutlich weniger und/oder signifikant später in Pflegeheime eingewiesen und haben deutlich weniger Verhaltensstörungen (siehe auch „Kombinationstherapie“). Die retrospektiven Analysen zeigten ebenfalls, dass es keine Assoziation zwischen Therapie und Lebensdauer gibt, d.h. die Antidementiva bewirken keine Lebensverlängerung.

Die klassischen Antidementiva (Cholinesterasehemmer, Memantine und Ginkgo-Extrakt EGb761[®]) werden angepasst ans Krankheitsstadium eingesetzt (Abb. 2) und verbessern den symptomatischen Verlauf der Krankheit. Die individuelle „Number Needed to Treat (NNT)“ ist für die drei Molekülgruppen in Abbildung 3 aufgeführt. Die klassischen Antidementiva stehen im Gegensatz oder in Ergänzung zu kurativen krankheitsmodifizierenden Therapieforschungsansätzen, die zurzeit erst entwickelt und getestet werden.

Cholinesterasehemmer

Diese sind in der Schweiz zugelassen einsetzbar in einem MMSE-Bereich von 10–30 und sind die klassische Behandlung bei Frühstadien der Alzheimerdemenz. Neben den neuropsychologisch messbaren Verbesserungen werden v.a. auch psychiatrische Minus-Symptome wie Apathie positiv beeinflusst.

ABB. 4

Kaplan-Meier Analyse für Pflegeheimeintritte und verschiedene antidementive Therapieansätze
Verzögerter Heimeintritt durch Memantin in Kombination mit Cholinesterasehemmern (ChEIs)


Cholinesterasehemmer müssen zur optimalen Wirkungsentfaltung schrittweise auf die maximale Dosis auftitriert werden. In der Schweiz liegt z.B. die täglich zugelassene Tagesdosis von Donezepil bei 10 mg. In Nordamerika ist neben 10 mg Donezepil eine Maximaldosis von 23 mg pro Tag auf dem Markt, gestützt auf Daten, die im Vergleich zu 10 mg/Tag zusätzliche Verbesserungen mentaler Funktionen zeigten. Allerdings waren die vor allem zu Beginn der Dosiserhöhung auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen deutlich häufiger. Eine Einführung resp. offizielle Zulassung in Europa und der Schweiz ist von der Firma Pfizer nicht geplant. Basiert auf ähnlich positiven Resultaten bei höherer Rivastigmin-Dosierung (OPTIMA-Studie) wurde die bisher erhältliche Erhaltungsdosis des Rivastigmin-10-Patches 2013 durch eine zusätzliche höhere Dosierung (Rivastigmin-15-Patch) ergänzt. Um die Dosiserhöhung vornehmen zu können, muss der Patient mindestens während 6 Monaten mit Rivastigmin-Patch-10 behandelt sein und kognitiv und/oder in der ärztlichen klinischen Einschätzung eine Verschlechterung zeigen. Auch hier gilt es, allfällige v.a. gastrointestinale Nebenwirkungen sorgfältig zu monitorisieren. Häufig treten diese nur zu Beginn der Erhöhung auf und klingen dann spontan wieder ab. Dennoch müssen (bei Demenz allgemein) ernährungsspezifische Massnahmen mit nährstoffverdichteter Nahrung (meist nur mit Supplementen oder Proteinanreicherung der Nahrung möglich) getroffen werden, um einer Malnutrition und Sarkopenie mit all ihren Konsequenzen rechtzeitig vorzubeugen.

Neben den gastrointestinalen Nebenwirkungen muss bei der Verschreibung von Cholinesterasehemmern auch die seltene potentiell bradykardisierende Wirkung (rund 10% Reduktion der Herzruhfrequenz) beachtet werden. Eine klinische Kontrolle sowie die Durchführung eines Kontroll-EKG nach rund 2 Wochen Therapie mit einem Cholinesterasehemmer bei vorbestehender Bradykardie ist empfehlenswert. Bei kardialen Problemen unter Cholinesterasehemmer ist Memantin als Alternative (auch bei MMSE über 19) möglich. Eine allfällige Verschlechterung einer bestehenden Urininkontinenz unter neu begonnener Cholinesterasehemmertherapie ist eine andere mögliche (seltene) Nebenwirkung von Cholinesterasehemmern. Eine sorgfältige Monitorisierung der Urininkontinenz sowie ein sorgfältiges Abschätzen der Pros und Cons der Cholinesterasehemmertherapie resp. einer Umstellung auf Memantin können hier ein Lösungsansatz sein.

Memantin

Memantin ist in der Schweiz zugelassen verschreibbar bei MMSE 3–19 und kommt deshalb v.a. ab mittelschweren Stadien zum Einsatz. Neben klassischen neuropsychologischen Verbesserungen hat Memantin eine gut dokumentierte Wirkung bei psychiatrischen Plus-Symptomen (Agitation, Aggression). Solche Symptome verbessern sich unter längerfristiger Memantin-Therapie und treten unter Memantin signifikant weniger neu auf.

Memantin hat (wie die Cholinesterasehemmer) eine strenge Dosis-Wirkung-Abhängigkeit, so dass auch hier (nach entsprechender Eintitrierung) nur mit der Maximaldosis von 20 mg/Tag ein maximaler Therapie-Benefit eintritt.

Memantin ist in der Regel sehr gut verträglich. In der Zulassungsstudie traten mehr Nebenwirkungen bei der Placebo-Gruppe auf als bei der Verum-Gruppe. Trotzdem muss bei neu auftretenden und mit dem Memantin-Therapiebeginn assoziierbaren Symptomen an eine Nebenwirkung gedacht werden.

CAVE: Das (auch nur vorübergehende) Absetzen von Antidementiva führt zu einer irreversiblen kognitiven und funktionellen Verschlechterung, die auch nach Therapie-Wiederaufnahme nicht rückgängig gemacht werden kann. Die Patienten und deren Betreuer müssen diesbezüglich unbedingt aufgeklärt werden, um auch bereits kurze Therapieunterbrüche (z.B. „Vergessene“ Medikamente in den Ferien) wenn immer möglich zu vermeiden.

Kombination von Cholinesterasehemmer mit Memantin

Angesichts der verschiedenen Wirkmechanismen von Cholinesterasehemmern und Memantin wird deren Kombination zur Wirkungsverstärkung bereits in vielen Ländern (Europa und Amerika) praktiziert und ist dort entsprechend von den regulatorischen Behörden zugelassen und auch kassenpflichtig. Das schweizerische Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat einen diesbezüglichen Antrag im Jahr 2012 aufgrund nicht ausreichender wissenschaftlicher Evidenz abgelehnt. Dies bedeutet, dass die Kombination im MMSE-Bereich zwischen 10 und 20 off-label-mässig möglich ist, von der Grundversicherung jedoch nicht finanziert werden muss. Bei Zusatzversicherten wird die Kombination meist von der Versicherung übernommen. Ist dies nicht der Fall, gehen die Kosten (jährlich rund CHF 800.–) zu Lasten des Patienten.

Mittlerweile gibt es vier prospektive kontrolliert-randomisierte Studien zur Kombinationstherapie, drei davon waren positiv (überlegene Wirkung der Kombination Cholinesterasehemmer/Memantin im Vergleich zu Cholinesterasehemmer-Monotherapie), eine war negativ. Die staatlich subventionierte englische Negativstudie (obwohl im N Engl J Med publiziert) ist unter Experten höchst umstritten. Nach einer ursprünglich berechneten Teilnehmerzahl von 800 wurde diese bei schwierigen Einschlusskriterien auf 430 korrigiert; effektiv eingeschlossen wurden lediglich 295. Davon schieden 76% der Teilnehmer frühzeitig aus der Studie aus. Der frühzeitige Studienaustritt war signifikant höher bei Patienten, die anstelle von Memantin Placebo bekamen. In den 30 ersten Studientagen schnitten unter Kombinationstherapie stehende Patienten in allen Belangen signifikant besser ab; der diesbezügliche Zusatzeffekt der Kombination zur Monotherapie korrigierte sich im Laufe des Jahres (mit allen Drop-outs) langsam gegen Null, so dass die Autoren auf keinen zusätzlichen Vorteil der Kombination schlossen.

Retrospektive Langzeitanalysen in Alzheimer-Patientenkohorten mit verschiedenen antidementiven Therapien (keine/Monotherapie mit Cholinesterasehemmer/Kombinationstherapie aus

Cholinesterasehemmer + Memantin) zeigten, dass Patienten unter Kombinationstherapie 3–7-mal weniger in ein Pflegeheim eingewiesen werden mussten als Patienten unter Monotherapie (Abb. 4). Dabei fand sich keine Assoziation zwischen Medikation und Lebensdauer, womit die Sicherheit besteht, dass mit einer antidepressiven Therapie keine Lebensverlängerung bewirkt wird.

Ginkgo biloba

Gemäss einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse von sieben randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien mit insgesamt 2625 Demenzpatienten zeigte der Ginkgo-biloba-Extrakt EGb761® signifikante Effekte in Kognition, ADL und globaler Beurteilung bei insgesamt guter Verträglichkeit. Insbesondere wurde kein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber Placebo gefunden, was diesbezügliche ältere Fallberichte aus der Literatur entkräftet. Für die gezeigte Wirkung muss die tägliche Dosis 240 mg betragen, die einmal täglich oder aufgeteilt auf eine morgendliche und abendliche Verabreichung eingenommen werden soll.

Prof. Dr. med. Reto W. Kressig

Extraordinarius für Geriatrie, Universität Basel
 Chefarzt und Bereichsleiter Universitäre Altersmedizin
 Felix Platter-Spital
 Burgfelderstrasse 101, 4012 Basel
 RetoW.Kressig@fps-basel.ch

Interessenkonflikt: Der Autor deklariert Vortrags- und Advisory-Board-Tätigkeit für Novartis, Merz, Sandoz, Schwabe und Vifor und ist Principle Investigator in Alzheimer-Studien für Roche und Takeda.

Literatur beim Autor

Take-Home Message

- ◆ Die Pharmakotherapie ist lediglich ein Bestandteil im integralen und multifaktoriellen Management bei Alzheimererkrankung
- ◆ Wesentlich prägend für einen bestmöglichen Krankheitsverlauf ist die hausärztliche Begleitung des Patienten und seiner Angehörigen/Betreuer
- ◆ Bei der pharmakologischen Therapie gilt es primär, eine vorhandene Polymedikation zu reduzieren und potentiell schädliche (anticholinerge) Substanzen (Priscus-Liste) abzusetzen
- ◆ Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine rationalen Gründe, die seit Jahren zur Verfügung stehenden symptomatisch wirkenden Antidementiva (Cholinesterasehemmer, Memantine und Ginkgo-Extrakt EGb761®) nicht einzusetzen
- ◆ International ist heute die Kombination von Cholinesterasehemmer und Memantin im zugelassenen MMSE-Bereich sowie eine Ginkgo-biloba-Begleittherapie State of the Art der Alzheimer-Demenz-Therapie
- ◆ Die in der Schweiz nur als Off-Label-Verordnung mögliche Kombinationstherapie (Cholinesterasehemmer + Memantin) erbrachte in Langzeitstudien eine um Jahre verzögerte Institutionalisierung und signifikant weniger Verhaltensstörungen