

Galantamin bei Alzheimer-Demenz

Vereinfachte Therapie durch Einmalgabe

BERLIN – Das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz lässt sich durch eine frühe und kontinuierliche Behandlung verzögern. Für Galantamin, ein Antidementivum mit dualem Wirkmechanismus, sind die klinische Wirksamkeit und der daraus resultierende Benefit eindeutig belegt. Mit der Zulassung der neuen Retardformulierung Reminyl® Prolonged Release (1x täglich) wird die Therapie jetzt noch einfacher: Bei einmal täglicher Einnahme wird im Vergleich zu der bisherigen Darreichungsform die gleiche Wirksamkeit und sogar eine bessere Verträglichkeit in der Aufdosierungsphase erreicht.

Galantamin habe in kontrollierten klinischen Studien eine konsistente und statistisch überzeugende Wirksamkeit erwiesen, so Professor Dr. Alexander Kurz von der Psychiatrischen Klinik der Technischen Universität München. Der Wirkstoff stabilisiert sowohl das kognitive Leistungsvermögen als auch den Allgemeinzustand und die Alltagskompetenz. Für den Therapieerfolg ist allerdings entscheidend, dass der Patient das Medikament regelmässig und in der richtigen Dosierung einnimmt. Schon bei leichtgradiger Demenz ist die Fähigkeit zur selbstständigen Einnahme von Medikamenten eingeschränkt. Das kann zu Unterdosierungen und mangelnder Wirksamkeit führen, aber auch zu Überdosierungen und damit verbundenen Nebenwirkungen. Ausserdem besteht laut Prof. Kurz auf Grund zahlreicher Untersuchungen kein Zweifel daran, dass – auch unabhängig von der Grunderkrankung – die Compliance umso schlechter wird, je mehr Tagesdosen der Patient einnehmen muss. Um die Therapie mit Galantamin zu vereinfachen, wurde eine neue retardierte Darreichungsform entwickelt, die nur noch einmal täglich eingenommen werden muss – Galantamin 1x täglich.

Pharmakokinetische Untersuchungen haben ergeben, dass die Bioverfügbarkeit der herkömmlichen und der neuen Darreichungsform von Galantamin identisch sind. Die verzögerte Wirkstofffreisetzung der Galantamin-Retardformulierung hat – im Vergleich zur konventionellen Galantamin-Formulierung – den Vorteil: Nach

Einnahme von Galantamin 1x täglich kommt es zu gleichmässigen Plasmakonzentrationen ohne ausgeprägte Plasmakonzentrationspitzen (Abbildung 1).

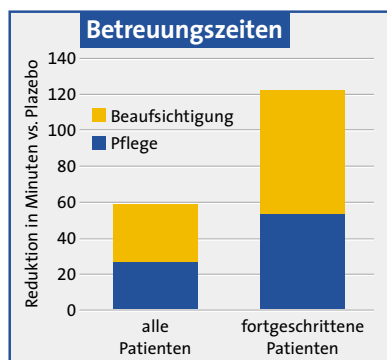


Abbildung 2: Besonders ausgeprägt ist die Verringerung der Betreuungszeiten bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Alzheimer-Demenz.

Gleich gute Wirkung, bessere Verträglichkeit

Die Wirksamkeit von Galantamin 1x täglich wurde in einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit herkömmlichem Galantamin und Placebo verglichen. Die Dosierung wurde den bisherigen Empfehlungen folgend alle vier Wochen gesteigert bis auf 24 mg/Tag. An der sechs Monate dauernden Studie nahmen 965 Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz teil. Die kognitive Leistungsfähigkeit, im Wesentlichen Gedächtnis und Aufmerksamkeit, wurden mit der ADAS-cog11 (Alzheimer's Disease Assessment Scale) erfasst. Laut Prof. Kurz zeigte sich in den beiden Verumgruppen während der ersten

zwölf Wochen eine kontinuierliche Zunahme der kognitiven Funktion; danach blieb die Leistungsfähigkeit erhalten. In der Placebogruppe nahmen die kognitiven Fähigkeiten über den sechsmonatigen Studienzeitraum ständig weiter ab. Sowohl die retardierte als auch die unretardierte Darreichungsform von Galantamin zeigten bei gleicher Wirksamkeit eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo im Hinblick auf den Erhalt der Alltagskompetenz. Der Hauptvorteil der retardierten Formulierung sei die verbesserte Verträglichkeit in der Aufdosierungsphase, betonte der Münchener Psychiater.

Heimeinweisung hinausgezögert

Professor Dr. Alfred Maelicke vom Institut für Physiologische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz wies darauf hin, dass die Wirksamkeit von Galantamin über Jahre erhalten bleibe – selbst dann, wenn sich der Zustand der Patienten zu verschlechtern beginne. In einer Langzeitstudie hat man festgestellt, dass

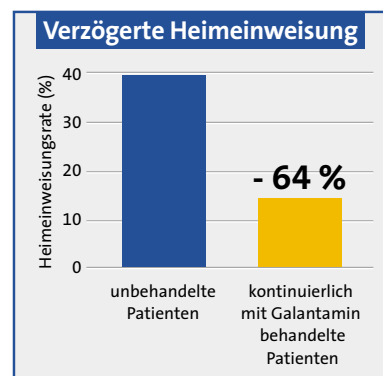


Abbildung 3: Bei mit Galantamin behandelten Patienten war die Heimeinweisungsrate nach drei Jahren um 64 % niedriger gegenüber der unbehandelten Gruppe.

sich die kontinuierliche Therapie auch in einem reduzierten Pflegeaufwand niederschlägt. Dieser Effekt ist darauf zurückzuführen, dass die Aktivitäten des täglichen Lebens länger erhalten bleiben. Der Gewinn an Betreuungszeit liegt im Vergleich zu Placebo bei einer Stunde täglich. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erhöht sich der Zeitgewinn für die Pflegenden auf zwei Stunden (Abbildung 2). Dadurch ist es mög-

Tipps für den Praxisalltag

Gastrointestinale Nebenwirkungen unter Galantamin – vorwiegend Übelkeit und Erbrechen – traten zumeist während der Aufdosierung auf, und waren nach der einmal täglich verabreichten Retardpräparation seltener. Der Verlauf unerwünschter Wirkungen hänge in hohem Masse von dem Verordnungsgeschick des behandelnden Arztes ab, so Prof. Kurz. Mit folgenden Tipps lassen sie sich reduzieren oder sogar vermeiden:

- Die Dosis sollte nur alle vier Wochen um 8 mg erhöht werden.
- Durch die gleichzeitige Einnahme mit einer Mahlzeit kann die Nebenwirkungsrate noch weiter gesenkt werden.

lich, die Patienten länger im heimischen Umfeld zu belassen. Eine dreijährige Behandlung mit Galantamin reduziert die Heimeinweisungsrate um 64 % (Abbildung 3).

Wirkmechanismus eines Antidementivums

Dem Zellverlust entgegenwirken

BERLIN – Galantamin unterscheidet sich grundlegend von den typischen Acetylcholinesterase-Inhibitoren. Die Hemmung dieses Enzyms macht nur einen Teil der Wirkungen aus. Die Modulation der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren scheint für die klinischen Konsequenzen der Therapie von weitaus grösserer Bedeutung zu sein.

Galantamin hemmt die Aktivität der Acetylcholinesterase, des Enzyms, das den Neurotransmitter abbaut und damit unwirksam macht. Im Gegensatz zu allen anderen Acetylcholinesterase-Hemmern hat die Substanz aber noch einen weiteren Vorteil: Sie verstärkt die Wirkung von Acetylcholin an den so genannten nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (kurz: Nikotinrezeptoren). Diese findet man auf allen Zellen des Gehirns, Neuronen wie auch Gliazellen. Wenn Acetylcholin an den Nikotinrezeptor bindet, kommt es zu einem kurzen und schnellen Ionenstrom durch den

integrierten Ionenkanal. Die Nikotinrezeptoren liegen häufig auf präsynaptischen Nervenendigungen, wo sie die Freisetzung anderer Neurotransmitter kontrollieren und modulieren. Den Verlust der Nikotinrezeptoren im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung hält der Experte für noch gravierender als die Ablagerung von Amyloidplaques und die Entwicklung von Neurofibrillen.

Nikotinrezeptoren zweifach kompensieren

Galantamin wirkt dem Rezeptormangel auf zweifache Weise entgegen; zum einen durch die Hemmung der Acetylcholinesterase und zum anderen durch die Modulation der Nikotinrezeptoren. Letzteres hat zur Folge, dass die noch verbliebenen Rezeptoren empfindlicher werden und besser auf Acetylcholin reagieren. Die cholinerge Transmission wird also effizienter. Reine Esterasehemmer haben das Problem, dass ihre Wirkung im Laufe der Zeit nachlassen könnte. Dies sei bei Galantamin jedoch nicht der Fall, weil dieser Wirkstoff nur ein schwacher Inhibitor sei, betonte der

Mainzer Chemiker. Infolge der präsynaptischen Lage werden auch andere Neurotransmittersysteme positiv beeinflusst. Über eine Interaktion mit dem GABAergen System ist es möglich, dass Galantamin eine angstlösende Wirkung entfaltet. In präklinischen Experimenten wurde zudem eine erhöhte Dopaminausschüttung beobachtet, die für die Erhöhung der Aufmerksamkeit verantwortlich sein könnte. Untersuchungen an Zellkulturen sprechen zudem für eine neuroprotektive Wirkung. Auch der Energiehaushalt des Gehirns profitiert von der Behandlung mit Galantamin. In einer PET-Untersuchung war die zerebrale Glukosenutzung nach fünfwöchiger Therapie verbessert.

Insgesamt erklären die Effekte von Galantamin auf die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, die wiederum mit anderen Neurotransmittersystemen verknüpft sind, den Nutzen einer langfristigen und kontinuierlichen Therapie von Alzheimer-Patienten.

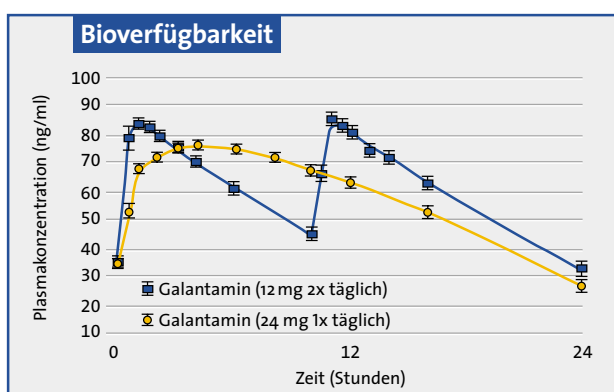


Abbildung 1: Identische Bioverfügbarkeit von Galantamin 1x täglich im Vergleich zu Galantamin bei geringeren Plasmaspitzen.