

— INTER MEDICAL —  
**REPORT**

Doppelblind, plazebokontrolliert und multizentrisch belegt:

# Alzheimer-Therapie früh beginnen, lange fortsetzen

**STOCKHOLM** – Mit dem frühzeitigen Therapiebeginn und kontinuierlicher Medikation mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer wie z. B. Donepezil, lässt sich der maximale Benefit für Alzheimer-Patienten und ihre Angehörigen voll ausschöpfen. Dies konstatierten Experten beim 6. Internationalen Stockholm-Springfield-Symposium zu Fortschritten in der Alzheimer-Therapie. Sie stützen ihre Empfehlung auf drei Kardinalargumente: Zum Ersten deuten neue Studiendaten darauf hin, dass die Pro-

gredienz dieser Krankheit nach einjähriger Donepezil-Behandlung verlangsamt ist, was auf einer neuroprotektiven Wirkkomponente beruhen könnte. Zum Zweiten bleibt Donepezil langfristig wirksam, was mit den gleichen Ergebnissen der in dieser Indikation längsten doppelblinden und plazebokontrollierten Multizenterstudie über ein Jahr nachgewiesen wurde. Und zum Dritten ist Donepezil auch noch bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz wirksam.

Die ersten Hinweise auf die lang anhaltende Wirksamkeit von Donepezil (Aricept®) lieferten offene Follow-up-Studien, in denen Patienten bis zu 4,5 Jahre lang erfolgreich mit Donepezil therapiert wurden. Wirksamkeit bedeutet dabei, dass sich die kognitive Leistungsfähigkeit, die Globalfunktion, die Alltagskompetenz und das Verhalten

und 26 Punkten rekrutiert. Sie erhielten randomisiert entweder Donepezil oder Plazebo; Donepezil wurde mit 5 mg pro Tag gestartet und nach 28 Tagen auf 10 mg pro Tag erhöht, wobei dies ein Großteil der Patienten tolerierte.

### Neuroprotektion inbegriffen?

Die Globalfunktion, bestimmt nach GBS (Gottfries-Brane-Steen-Scale), besserte sich unter Donepezil kurzfristig und fiel dann krankheitsbedingt ab. Dennoch entfaltete sich ein therapeutischer Gewinn, der gegenüber Plazebo im Studienverlauf zunehmend größer wurde. Demnach verlangsamt Donepezil die Symptomprogression der Krankheit, was Prof. Winblad als möglichen Hinweis auf eine neuroprotektive Wirkkomponente von Donepezil interpretierte. Auch die kognitive Leistungsfähigkeit, be-

stimmt nach MMSE, besserte sich unter Donepezil und stieg während der ersten 36 Behandlungswochen sogar über den Ausgangswert. Im Unterschied dazu nahm sie unter Plazebo stetig ab. Die Unterschiede zwischen Donepezil und Plazebo waren nach GBS und MMSE ab der 24. Behandlungswoche statistisch signifikant. Genauer lässt sich der Therapie-Benefit einschätzen, wenn man Patienten mit leichter und solche mit mittelschwerer Alzheimer-Demenz getrennt bewertet, erklärte Prof. Winblad.

So lag die kognitive Leistungsfähigkeit bei den mit Donepezil behandelten Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz auch noch am Studienende nach 52 Wochen über dem Ausgangswert (Abbildung 1). Dagegen kam es innerhalb der gleichen Zeit unter Plazebo zu einer Verschlechterung. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungen

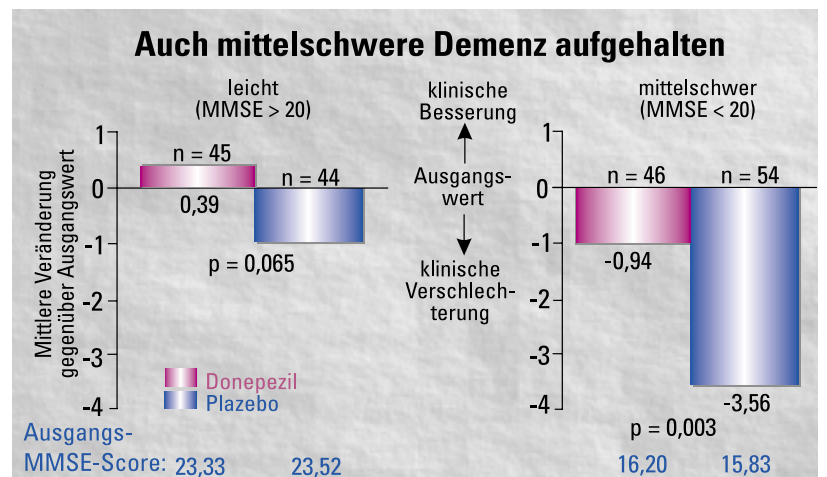


Abbildung 1: Kognitive Leistungsfähigkeit (MMSE-Score) unter Donepezil nach 52 Therapiewochen im Vergleich zu Plazebo – differenziert nach Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer Alzheimer-Demenz. nach Winblad, 2000

betrug in dieser Gruppe 1,45 MMSE-Punkte. Im Unterschied dazu verschlechterte sich die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten mit mittelschwerer Alzheimer-Demenz unabhängig von ihrer Therapie. Dabei war die Ver-

immer noch deutlich stärker – zumindest numerisch – von der Donepezil-Therapie als die Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Therapie von Patienten mit Alzheimer-Demenz möglichst früh begonnen und dann auch konsequent fortgesetzt werden sollte, interpretierte Prof. Winblad. Und selbst wenn sich die Symptomatik unter der Donepezil-Behandlung verschlechtert, ist die Entscheidung, ob die einmal begonnene und vom Patienten gut vertragene Donepezil-Behandlung fortgeführt werden soll, differenziert zu überdenken. Dabei sollten sich Therapeut, Patient und Angehörige vergegenwärtigen, dass bereits die Stabilisierung der Symptomatik und selbst die Verlangsamung der Symptomprogression als Benefit zu bewerten ist, der bis in schwere Krankheitsstadien überdauert.



Prof. Dr. Bengt Winblad

schlechterung unter Plazebo jedoch fast viermal so groß wie unter Donepezil. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungen betrug hier 2,5 MMSE-Punkte. Demnach profitierten die Patienten mit mittelschwerer Alzheimer-Demenz

„Der Patient kann mit der Donepezil-Therapie wieder in die Lage versetzt werden, die verschiedenen Aufgaben seines täglichen Lebens zufrieden stellend zu bewältigen – zufrieden stellend für den Betroffenen selbst, aber auch für seine Angehörigen oder die Pflegenden. Das verbessert letztlich die Lebensqualität aller Beteiligten. Außerdem bleibt der Patient auch länger in dieser Lage, denn die Krankheitsprogression wird verlangsamt und damit seine Pflegebedürftigkeit hinausgezögert.“

Professor Dr. Bengt Winblad

beeinflussen lassen; die Belastung für die Pflegenden wird dabei gleichzeitig reduziert. Professor Dr. Bengt Winblad, Leiter der Geriatrischen Klinik am Karolinska Institut in Huddinge, Schweden, erinnerte daran, dass sich die kognitive Leistungsfähigkeit in diesen Follow-up-Studien bis zu 50 Wochen über den Ausgangswert besserte, sofern Donepezil ausreichend hoch dosiert und kontinuierlich verabreicht wurde. Und selbst wenn sich die kognitive Leistungsfähigkeit danach langsam wieder verschlechterte, überdauerte der initial erzielte Gewinn bei der Weiterbehandlung mit Donepezil, da diese Verschlechterung gegenüber dem natürlichen Verlauf verzögert einsetzte.

### Anhaltende Wirkung erneut bestätigt

Für diese lang anhaltende Wirksamkeit von Donepezil lieferte Prof. Winblad nun auch die von der Medizinwissenschaft eingeforderten Evidenzdaten aus der ersten doppelblinden, plazebokontrollierten Multizenter-Langzeitstudie über ein Jahr. Für diese so genannte „Nordic-Studie“ wurden 286 Patienten aus Dänemark, Finnland, den Niederlanden, Norwegen und Schweden mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz entsprechend einem MMSE-Score (Mini-Mental State Examination) zwischen 10

## Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil

# Wirksamkeit auch bei fortgeschrittener Demenz erwiesen

**STOCKHOLM** – Unbestritten ist der Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil in der Langzeittherapie von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz wirksam. Bekanntlich schreitet jedoch nicht nur die Alzheimer-Demenz stetig weiter fort zu schwereren Krankheitsstadien, vielmehr werden dabei auch die behandelten Patienten älter, oft kränker und deshalb immer vielfältiger medikamentös behandelt.

Wie sich dabei der Respons auf die Donepezil-Therapie ändert, wollte Professor Dr. Howard Feld-

man, Neurologe und Altersforscher aus Vancouver, Kanada, wissen und konzipierte eine doppelblin-

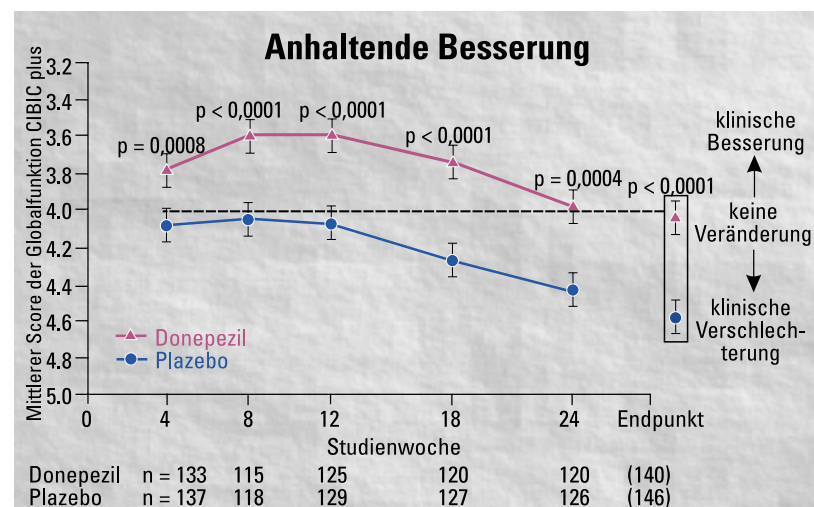


Abbildung 2: Globalfunktion unter Donepezil (CIBIC plus) im Vergleich zu Plazebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz. nach Feldman, 2000

de, plazebokontrollierte Multizenter-Studie, deren Ergebnisse eine klare Antwort auf diese Frage zulassen. Für diese Studie, an der sich 32 Zentren in Australien, Kanada und Frankreich beteiligten, wurden insgesamt 290 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz rekrutiert. Ihr MMSE-Score lag zwischen 5 und 17. Die Studienteilnehmer, die im Mittel 74 Jahre alt waren, erhielten über sechs Monate doppelblind und randomisiert entweder Plazebo oder den AChE-Hemmer Donepezil in Dosierungen wie in der Nordic-Studie. Viele Patienten wurden wegen Multimorbidität vielfach zusätzlich medikamentös behandelt. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren nur Patienten, die stationärer Pflege bedurften.

### Donepezil – Plazebo eindeutig überlegen

Die Globalfunktion besserte sich unter Donepezil im Vergleich zu Plazebo statistisch signifikant, wobei die Besserung gegenüber dem Ausgangswert bis zum Studienende überdauerte (Abbildung 2).

Auch die kognitive Leistungsfähigkeit, bestimmt nach MMSE und SIB (Severe Impairment Battery), besserte sich deutlich unter Donepezil. Dabei persistierten diese Besserungen gegenüber den Ausgangswerten und unterschieden sich statistisch signifikant von Plazebo.

Insgesamt erscheint Donepezil nach diesen Studienergebnissen als gut geeignet für die Therapie multimorbider und vielfach medizierter Patienten in fortgeschrittenen Alzheimer-Krankheitsstadien, urteilte Prof. Feldman.

Idee und Konzeption: Inter Medical Kommunikationsgesellschaft mbH Urs-Graf-Str.9, CH-4020 Basel

Verantwortlich: Klaus Kietzmann, Alice Schmelz

Layout: Andreas Kurz

Redaktion: Eckhard Böttcher-Bühler

Unterstützt von: Eisai GmbH, Frankfurt und Pfizer GmbH, Karlsruhe 2714 MT-CH 38/2000

— INTER MEDICAL —

# REPORT

---