

Pharmakotherapie der Alzheimer-Krankheit

Pharmacothérapie de la maladie d'Alzheimer

Hannes B. Staehelin, Gabriela Stoppe

Quintessenz

● Entgegen landläufiger Meinung kann für Demenzkranke sehr viel getan werden. Harte Endpunkte wie die Heimeinweisung können durch medikamentöse Massnahmen sowie durch begleitende Massnahmen um nahezu ein Jahr hinausgezögert werden. Die Therapie des Alzheimer-Patienten basiert immer auf einem mehrdimensionalen, interdisziplinären Konzept.

● Die Alzheimer-Krankheit ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem als Ursache physiologische Stoffwechselprozesse, genetische Faktoren und exogene Einflüsse vorkommen. Eine Heilung dieser Krankheit ist – wie im übrigen auch bei vielen anderen Erkrankungen – somit kaum möglich.

● Durch die günstige Beeinflussung von pathogenetischen Prozessen gelingt es bereits heute, medikamentös den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Aber auch in Zukunft wird – wie heute – neben der medikamentösen Therapie der umfassenden Behandlung eine zentrale Bedeutung zukommen.

● Neben dem Ausgleich von Defiziten sollten vor allen Dingen die vorhandenen Ressourcen auf seiten des Patienten sowie dessen Familie herausgefunden und in den Therapieplan einbezogen werden. So kann entgegen landläufiger (und auch ärztlicher!) Meinung bereits heute für Demenzkranke sehr viel getan werden.

● Gegenwärtig steht die Transmittersubstitution im Zentrum der Pharmakotherapie.

Quintessence

● *Contrairement à l'opinion bien établie, il est possible de faire beaucoup pour les déments. Des paramètres solides, comme l'admission dans un home, peuvent être retardés de pratiquement une année par des mesures médicamenteuses et de soutien. Le traitement des patients Alzheimer se base toujours sur un concept interdisciplinaire, pluridimensionnel.*

● *La maladie d'Alzheimer est un phénomène multifactoriel, dont les causes sont des réactions métaboliques physiologiques, des facteurs génétiques et des facteurs exogènes. Une guérison de cette maladie, comme par ailleurs de beaucoup d'autres maladies, est donc pratiquement impossible.*

● *En influençant favorablement certains processus pathogénétiques, il est aujourd'hui déjà possible d'avoir un effet favorable sur l'évolution de cette maladie. Mais à l'avenir, tout comme aujourd'hui, en plus du traitement médicamenteux, le traitement global aura une importance centrale.*

● *En plus de compenser les déficits, il faut avant toute chose rechercher les ressources du patient et de sa famille, et les incorporer au plan de traitement. C'est ainsi qu'aujourd'hui déjà, il est possible de faire beaucoup pour les déments, contrairement à l'opinion bien établie (même médicale!).*

● *Actuellement, c'est la substitution de transmetteurs qui est au centre de la pharmacothérapie.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 290 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 292 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

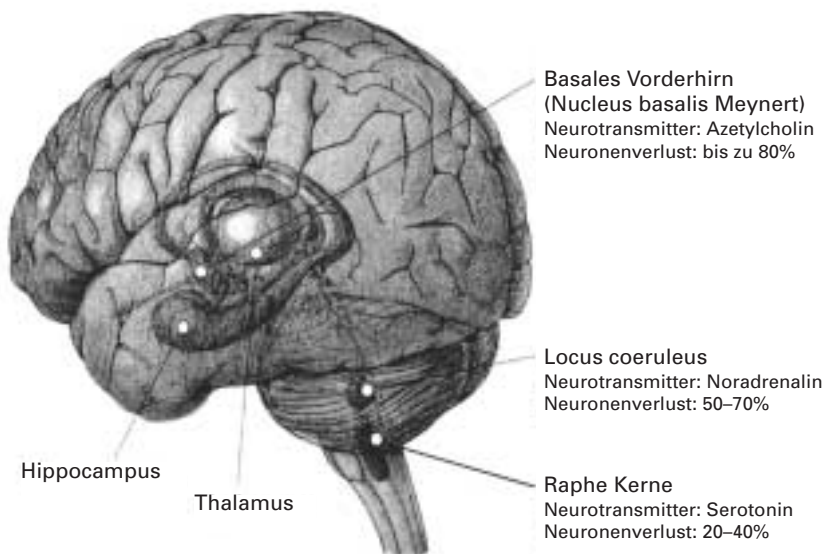
Einleitung

Die Alzheimer-Krankheit ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem physiologische Stoffwechselprozesse, z.B. über die Bildung von freien Sauerstoffradikalen [1], die Regulation des Aminosäurestoffwechsels (z.B. Homocystein) [2], genetische Faktoren und exogene Einflüsse ursächlich beteiligt sind. Eine Heilung dieser Krankheit ist – wie im übrigen auch bei vielen anderen Erkrankungen – somit kaum möglich. Durch die günstige Beeinflussung von pathogenetischen Prozessen gelingt es bereits heute, medikamentös den Krankheitsverlauf deutlich zu modifizieren und vielleicht in absehbarer Zukunft Schlüsselemente wie die Amyloidbildung [3] weitgehend zu verhindern und damit die neurotoxische Kaskade entscheidend zu unterbrechen.

Aber auch in Zukunft kommt wie heute neben der medikamentösen Therapie einer umfassenden Behandlung eine zentrale Bedeutung zu. So ist zu beachten, dass Demenzkranke einerseits stets in ihrem psychosozialen Umfeld und andererseits ebenso die Bedürfnisse ihrer Angehörigen gesehen werden müssen. Neben dem Ausgleich von Defiziten sollten vor allen Dingen die vorhandenen Ressourcen auf seiten des Patienten sowie z.B. der Familie herausgefunden und in den Therapieplan einbezogen werden. So kann entgegen landläufiger (und auch ärztlicher!) Meinung bereits heute für Demenzkranke sehr viel getan werden. Gegenwärtig steht die Transmittersubstitution im Zentrum der Pharmakotherapie (Abb. 1 [4]).

Abbildung 1.

Übersicht über die Transmitterdefizite bei der Demenz vom Alzheimer-Typ, die bei der Pharmakotherapie berücksichtigt werden müssen (aus [4]).



Patienteninformation

Die medikamentöse Therapie einer Demenz dürfte am effektivsten sein, wenn sie möglichst früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden kann. Dies setzt eine Aufklärung des Kranken über seine Diagnose oder seiner Betreuer über die Diagnose voraus, um die notwendige Zustimmung und Compliance zu erreichen. Da die Indikation Alzheimer-Krankheit auch auf dem Beipackzettel der Arzneimittel steht, ist von verordnender Seite Offenheit und Transparenz notwendig, auch wenn Patienten zum Teil die Diagnose nicht zu erfahren wünschen.

Mit fortschreitender Demenz sind Fragen der Geschäftsfähigkeit zu thematisieren. Früh im Krankheitsverlauf sollte auch über die Einrichtung einer Beistandschaft, z.B. für finanzielle Belange, und die medizinische Behandlung gesprochen werden.

Allgemeine Massnahmen

Kognitive Leistungsfähigkeit und Schwere der Demenzsymptome werden durch begleitende Krankheiten, psychische Belastungen und Umgebungsfaktoren negativ verstärkt. Anzustreben ist, dass Demenzkranke in möglichst guter körperlicher Verfassung sind. Andererseits artikulieren diese Kranken mit zunehmendem Krankheitsverlauf ihre Beschwerden oft inadäquat, was eine diagnostische Herausforderung darstellt. So können hinter Unruhezuständen beispielsweise Schmerzen, Magenulzera, stumme Koronarkrankheiten, Blasenentleerungsstörungen oder eine durch Neuroleptika induzierte Akathisie stecken.

Das Einhalten eines strukturierten Tagesrhythmus mit ausreichender körperlicher Bewegung, festen Essenszeiten, einem regelmässigen Schlaf-Wach-Rhythmus und festen Toilettenzeiten erweist sich als präventiv bei der Entstehung einer Inkontinenz und als externe Stabilisierung bei zunehmend fragilen endogenen Rhythmen. Eine helle Beleuchtung begünstigt den Tag-Nacht-Rhythmus. Die oft schummrig-düsteren Beleuchtungsverhältnisse in Aufenthaltsräumen und Patientenzimmern sollten korrigiert und vermieden werden.

Medikamentöse Therapie

Die derzeitige Zulassungspraxis unterscheidet zwischen der Behandlung von Patienten mit leichter und mittelschwerer Demenz und der mit mittelschwerer und schwerer Demenz. Die Autoren halten dies für eine vorübergehende Lösung, zumal sie formal derzeit bedeutet, dass die Behandlung im Krankheitsverlauf geändert werden muss, um nicht «off label» zu behandeln.

Mittel der Wahl in der Behandlung leichter bis mittelschwerer Demenzen vom Alzheimer-Typ sind Substanzen aus der Gruppe der Acetylcholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) [5]. Tacrine – auch aus dieser Gruppe – wird kaum mehr verwendet. Diese Substanzen gleichen das bei der Krankheit ausgeprägte cholinerge Defizit aus, das verantwortlich ist für die Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnis, aber auch Vigilanz und Schlaf-Wach-Rhythmus [4]. Diese Substanzen sind auch bei Patienten mit «Lewy body»-Demenz [6] und bei einer Parkinson-Demenz wirksam, weil hier meist auch eine Alzheimer-Pathologie zugrunde liegt. Neuere Studien zeigen auch eine Wirksamkeit bei vaskulären Demenzen [7]. Die Wirkung der Substanzen ist dosisabhängig. Allerdings muss – vor allem bei Rivastigmin und Galanthamin – die maximale Dosis sorgfältig und langsam angesteuert werden, um Nebenwirkungen (vor allem Übelkeit, Erbrechen) zu minimieren. Allfällige auftretende Nebenwirkungen flauen mit der Zeit ab. Die Behandlung sollte stets über 3–6 Monate erfolgen, erst dann sollte eine Verlaufsbeurteilung (dokumentiert!) die Weiterverordnung respektive das Umsetzen oder Absetzen begründen. Die nicht unerheblichen Behandlungskosten dieser Medikamente rechnen sich nach neueren gesundheitsökonomischen Studien [8]. Durch die Therapie gelingt es, den Zeitpunkt der Heimeinweisung signifikant um bis zu einem Jahr zu verzögern. Dies bedeutet auch, dass die Belastung der Angehörigen und Betreuer durch die Therapie signifikant vermindert und damit tolerabler wird.

Für die Behandlung der mittelschweren und schweren Demenz ist Memantine [9], seit kurzem auch in der Schweiz verfügbar (Axura®, Ebixa®). Diese Substanz scheint möglicherweise einen additiven Effekt zu Cholinesterasehemmern zu haben und ist auch für schwere Demenzstadien zugelassen. Für alle anderen Antidementiva, insbesondere Ginkgo biloba sowie die klassischen

Nootropika, ist die Datenlage vergleichsweise schlechter. Für die genaue Bewertung sei auf die entsprechende Spezialliteratur verwiesen [10]. Eine schematische Darstellung der Behandlung mit Antidementiva findet sich in Tabelle 1 ↩.

Hohe Dosen von Vitamin E (2 g/d) und/oder Selegilin hatten in einer Studie günstige Wirkung auf den Verlauf, gemessen an der Heimeinweisung [11]. Da jedoch diese Dosierung kaum praktisch anwendbar und höchste Vitamin-E-Dosierungen nicht nebenwirkungsfrei sind, wurde diese Therapie nicht weiter wissenschaftlich evaluiert. Ob die Wirkung allerdings auf der antioxidativen Eigenschaft der Substanzen beruht, ist höchst umstritten.

Vom therapeutischen Konzept her ist die Impfung gegen Alzheimer-Demenz vielversprechend. Tatsächlich sind Amyloidfragmente antigen und erzeugen auch beim Menschen Antikörper [12]. Wieweit dadurch die im Tierexperiment beobachteten Rückbildungen von Amyloidplaques auch beim Menschen möglich werden und welche Folgen dies für die klinische Symptomatik haben würde, wird sich weisen, wenn verträgliche Impfstoffe zu Verfügung stehen. Zur Zeit ist diese Therapie wie auch Ansätze, die auf die Verhinderung der Amyloidbildung durch Hemmung der Proteasen abzielen, in den experimentellen Anfängen.

Nicht-kognitive Störungen, wie Agitation, Aggression, depressive Verstimmung etc., sind häufig. Insbesondere Aggressionen und nächtliche Unruhe sind aus nachvollziehbaren Gründen starke Prädiktoren der Heimeinweisung. Sie können und sollten medikamentös behandelt werden, vor allem, wenn sie folgende Bedingungen erfüllen:

- Sie bestehen über mindestens zwei Wochen.
- Andere behandelbare Ursachen (Schmerzen, Infekte, kardiovaskuläre Störungen) sind ausgeschlossen worden.
- Allgemeine Massnahmen durch die Betreuenden, z.B. ein anderer Umgang mit dem Symptom, waren vorgängig ungenügend wirksam.
- Die Therapie ist wirksam bei Symptomen der Depression, Angst, Unruhe und sollte dafür eingesetzt werden. Demgegenüber sind Symptome wie Schreien, Wandern, Räumen, Horten und weitere stereotype Verhaltensweisen in der Regel medikamentös kaum zu beeinflussen.

Bei der Auswahl der Psychopharmaka ist es wichtig, auf eine möglichst geringe anticholinerge Wirkkomponente zu achten. Zahlreiche Medikamente für internistische Leiden weisen ebenfalls eine anticholinerge Wirkung auf, wenn auch nur gering, die sich aber bei der Polypharmazie, die gelegentlich notwendig ist, summieren kann. Für die Psychopharmaka bedeutet dies vereinfacht, dass bei den Antidepressiva Serotoninwiederaufnahmehemmer oder andere,

Tabelle 1. Pragmatische Empfehlungen zur Antidementivatherapie.

Es ist letztendlich weder bekannt, welche Patienten auf ein Präparat besonders gut ansprechen, noch welches der Präparate individuell zu bevorzugen ist. Grundsätzlich kann ein zweiter Versuch dann auch wieder mit einem (anderen) Acetylcholinesterasehemmer erfolgen. Auch eine Kombination, z.B. von Memantine und Acetylcholinesterasehemmer, ist eine Option.

Jeder Demenzpatient sollte eine Chance bekommen.

Um die Wirksamkeit abzuschätzen, sollte die Behandlung mindestens 3–6 Monate dauern und so hoch wie verträglich und empfohlen dosiert werden.

Die Wirksamkeit sollte individuell überprüft und dokumentiert werden.

Hierzu bieten sich an:

- Die globale Einschätzung durch Patient (soweit möglich), Angehörige, Betreuer und behandelnden Arzt;
- Objektive Verlaufsparameter, z.B. über Wiederholung der Eingangstests nach 6 Monaten;
- Im Zweifel Absetzversuch (nicht unumstritten).

Bei ausbleibendem Erfolg und sicherer Compliance Versuch mit anderer Substanz.

nicht tri- oder tetrazyklische Antidepressiva eingesetzt werden sollten. Bei den Benzodiazepinen und Analoga sollten diejenigen Substanzen eingesetzt werden, die eine kurze bzw. mittellange Halbwertszeit haben und auch im Alter keine Kumulationsgefahr mit sich bringen. Dies sind vor allen Dingen Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam sowie Zolpidem. Bei den Neuroleptika ist neben einer fehlenden anticholinergen Wirkung vor allen Dingen auch eine Reduktion des Risikos für extrapyramidale Nebenwirkungen wichtig. Deshalb sind atypische Neuroleptika und hier vor allen Dingen Risperidon (in einer Dosis von 0,5 bis 1 mg), Olanzapin (in einer Dosis bis 5 mg) bzw. Quetiapin (nach bisherigen Erfahrungen ca. 100 mg) zu diskutieren. Grundsätzlich sollte die Einnahmedauer kurz sein. Insbesondere die Langzeiteinnahme von Neuroleptika ist nicht zu begründen. Zumindest sollten nach zwei Monaten Reduktions- bzw. Absetzversuche erfolgen [13]. Nicht medikamentöse Massnahmen sind in ihrer Wirksamkeit meist weniger sicher und «evidenzbasiert» belegt. Hirnleistungstraining wird in

unterschiedlichsten Ausprägungen angeboten; seine Effektivität ist indessen nur schwer zu belegen. Ein multimodaler Ansatz, der vorhandene Ressourcen fördert und Ängste abbaut, ist bei frühen Demenzformen sinnvoll [14], nicht aber bei mittelschweren und schweren Demenzen. Besonders bei schweren Demenzen bewähren sich Methoden, bei denen über sinnliche Wahrnehmung (z.B. basale Stimulation, «Snoezeln») oder das Ansprechen von Emotionen (z.B. in der Musiktherapie) nonverbaler Zugang gesucht wird. Eine psychotherapeutische Unterstützung der Angehörigen ist wichtig, da diese zu «hidden patients» werden können [15]. Massnahmen bei den Angehörigen wirken sich auch positiv auf die Gesundheit der von ihnen betreuten Dementen und andersherum aus und führen ebenfalls zu einer Verzögerung der Heimeinweisung [16]. Diese knappen Ausführungen sollen aufzeigen, dass die Demenztherapie nie nur eine einfache oder komplexe Pharmakotherapie sein darf, sondern immer umfassende, Patienten und Betreuende betreffende Ansätze verlangt.

Literatur

- 1 Leutner S, Eckert A, Müller WE. ROS generation, lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in the aging brain. *J Neural Transm* 2001;108:955–67.
- 2 Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476–83.
- 3 Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;44:4.
- 4 Arendt T. Das Syndrom der partiellen cholinergen Deafferentierung des kortikalen Mantels – ein Konzept zur Beschreibung des brain-behaviour-relationships bei dementiellen Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1991; 59:81–91.
- 5 Potkin SG. The ABC of Alzheimer's disease: ADL and improving day-to-day functioning of patients. *Internat J Psychogeriatrics* 2002;14:7–26.
- 6 Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:183–92.
- 7 Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359: 1283–90.
- 8 Wimo A, Winblad B, Engedal K, et al. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:44–54.
- 9 Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333–41.
- 10 Clegg A, Bryant J, Nicholson T, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:497–507.
- 11 Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216–22.
- 12 Hock C, Konietzko U, Papassotiropoulos A, et al. Generation of antibodies specific for beta-amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nat Med* 2002;8: 1270–5.
- 13 Stoppe G, Staedt J. Psychopharmacotherapy of behavioral disorders in patients with dementia. *Z Gerontol Geriatr* 1999;32:153–8.
- 14 Ermini-Funfschilling D, Meier D. Memory training: an important constituent of milieu therapy in senile dementia. *Z Gerontol Geriatr* 1995;28:190–4.
- 15 Zarit SH, Todd PA, Zarit JM. Subjective burden of husbands and wives as caregivers: a longitudinal study. *Gerontologist* 1986;26:260–6.
- 16 Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *Jama* 1996;276:1725–31.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Hannes B. Staehelin
Memory Clinic
Geriatrische Universitätsklinik
Kantonsspital
Hebelstrasse 10
CH-4031 Basel
Hannes-B.Staehelin@unibas.ch