

Verlauf und medikamentöse Therapie der Alzheimer-Krankheit

Gertz, H.-J.

Nach aktuellem Verständnis ist die Alzheimer-Krankheit (AK) ein histopathologisch definierter neurodegenerativer Prozess, der progredient verlaufende Einschränkungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit sowie Veränderungen des Verhaltens aller Schweregrade hervorrufen kann. Die definierenden feingeweblichen Befunde der AK sind amyloide Plaques und Alzheimer-Fibrillenveränderungen. In welchem Zusammenhang sie mit den pathogenetisch relevanten, topographisch sehr unterschiedlich ausgeprägten Synapsen- und Nervenzellverlusten stehen, ist nicht sicher geklärt. Nach neueren Klassifikationen ist die Diagnose der Alzheimer-Krankheit nicht mehr an die Manifestation klinischer Symptome gebunden.

Die Alzheimer-Krankheit wird in drei Stadien eingeteilt:

1. das vorklinische, asymptotische Stadium der Alzheimer-Krankheit,
2. das Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung bei Alzheimer-Krankheit,
3. das Stadium der Demenz bei Alzheimer-Krankheit.

Gegenwärtige Möglichkeiten der Diagnostik

Asymptomatisches Stadium

In diesem Stadium spielt die Diagnostik zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Praxis kaum eine Rolle. Dieses Stadium ist jedoch für das Verständnis der Krankheit und für zukünftige Therapieentwicklungen von großer Bedeutung. Die asymptotische Phase der AK geht der Manifestation erster klinischer Symptome um Jahre, möglicherweise um Jahrzehnte voraus. In den seltenen familiären Fällen kann in diesem Stadium der Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation erfolgen. Diagnostische Verfahren für das asymptotische

Stadium sporadischer Fälle der AK befinden sich in Entwicklung. Es deutet sich an, dass an beta-Amyloid bindende PET-Tracer die Amyloidablagerung als eines der definierten Hauptmerkmale des pathologischen Prozesses bereits in diesem Stadium darstellen können. Auch deuten Studien darauf hin, dass erniedrigte beta-Amyloid-Werte im Liquor bereits in diesem Stadium zu beobachten sind und diagnostisch genutzt werden können. Ein breiter Einsatz dieser Verfahren in der Erkennung des asymptotischen Stadiums der AK sind in nächster Zukunft nicht zu erwarten und auch nicht wünschenswert. Das asymptotische Stadium der AK spielt zurzeit für therapeutische Optionen noch keine Rolle und wird daher im Weiteren nur am Rande berücksichtigt.

Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung

In diesem Verlaufsabschnitt der AK lässt sich die Diagnose durch den Nachweis von progredienten Störungen des episodischen Gedächtnisses in Verbindung mit einem Indikator für den neurodegenerativen Prozess stellen. Darüber hinaus ist intraindividuelle Minderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit besonders bei Patienten mit hohem intellektuellem Ausgangsniveau in die diagnostische Bewertung mit einzubeziehen. Verhaltensstörungen wie Apathie, Inaktivität, Desinteresse sind häufig auch bereits in diesen frühen Stadien auffällig.

Indikatoren des neurodegenerativen Prozesses AK sind eine Hirnatrophie oder auch charakteristische Veränderungen der Liquorproteine (erhöhte gesamt-tau- bzw. phospho-tau-Konzentration und eine erniedrigte A-beta Konzentration).

Stadium der Demenz

Die Diagnostik der Demenz bei AK ist seit vielen Jahren etabliert und die Grundlage zahlreicher Studien insbesondere zur Therapieentwicklung. Die ICD-10 (WHO) setzt für die Diagnose des Demenzsyndroms Störungen des Gedächtnisses sowie mindestens einer weiteren kognitiven Domäne voraus wie Agnosie, Apha-

sie oder Apraxie. Diese Störungen müssen so ausgeprägt sein, dass sie die Alltagsfunktionen der Betroffenen beeinträchtigen. Zur Quantifizierung der kognitiven Defizite eignen sich eine Reihe von gut validierten neuropsychologischen Tests bzw. strukturierten Interviews. Indikatoren für den neurodegenerativen Prozess sind dieselben wie bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung bei AK.

Aktuelle therapeutische Möglichkeiten mit Medikamenten

Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung

Kognitive Störungen, die nicht den Schweregrad einer Demenz erreichen, bilden keine Indikation für Acetylcholinesterase-Hemmer oder Memantine, also für Substanzen die bei Demenz bei AK zugelassen sind, auch dann nicht, wenn als Ursache der leichten kognitiven Beeinträchtigung eine AK gesichert ist.

Obwohl Therapieansätze wie die Transmitteranreicherung durch die Acetylcholinesterase-Hemmer aufgrund grundsätzlicher Überlegungen stadienunabhängig einsetzbar sein sollten, schlugen Studien an Fällen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung allein für alle zugelassenen Acetylcholinesterase-Hemmer fehl. Dafür könnte eine unpräzise Fallselektion ebenso mitverantwortlich sein wie mögliche hirneigene Kompensationsmechanismen, etwa eine Hochregulierung der cholinergen Aktivität im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung bei AK. Bezüglich der medikamentösen Therapie entsteht bei Diagnosestellung zum Beispiel bei einer frühen leichten kognitiven Beeinträchtigung daher eine Lücke von mehreren Jahren, in welcher wirksame Medikamente nicht zur Verfügung stehen, obwohl die zugrundeliegende Krankheit, nämlich die AK, bereits diagnostiziert worden sein kann. Die Diagnose leichten kognitiven Beeinträchtigung bei AK hat damit derzeit keine therapeutischen Konsequenzen bezüglich einer medikamentösen Intervention (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft).

Stadium der Demenz

Die Behandlung mit Antidementiva ist nach den gültigen Zulassungsgegebenheiten bei der AK an das Vorliegen eines Demenzsyndroms gebunden. Indikation für den Einsatz von Antidementiva ist daher ausschließlich die Demenz bei AK. Zielsymptome der Therapie der Demenz bei AK mit Antidementiva sind kognitive Störungen, Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten und gegebenenfalls auch einzelne Verhaltensstörungen. In Deutschland zugelassen sind die Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil, Galantamin, Rivastigmin bei leichter und mittelschwerer Demenz und der nicht-kompetitive NMDA-Antagonist Memantin bei mittelschwerer und schwerer Demenz. In den letzten Jahren wurde in vielen Ländern eine zum Teil kontroverse Diskussion um den klinischen Nutzen dieser Medikamente geführt. In Deutschland ist für die Nutzenbewertung das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zuständig, in England das National Institute for Health and Clinical Excellence. Darüber hinaus existieren kritische Metaanalysen zur pharmakologischen Behandlung der Demenz bei AK von Scottish Intercollegiate Guidelines Network und der Cochrane Collaboration. Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie haben eine S3-Leitlinie erarbeitet. Eine weitere Therapieempfehlung liegt von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vor. In wesentlichen Punkten stimmen die Bewertungen aller dieser Initiativen überein.

Acetylcholinesterase-Hemmer

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sieht den patientenbezogenen Nutzen bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz in den Bereichen Alltagsfunktionen und kognitive Leistungsfähigkeit als belegt an. Für England beschränkt das National Institute for Health and Clinical Excellence die Verordnungsfähigkeit von Acetylcholinesterase-Hemmer auf einen Mini-Mental-Status-Test Be-

reich von 10 – 20. Da die Wirkung der Acetylcholinesterase-Hemmer dosisabhängig ist, sollte die höchstmögliche Dosis angestrebt werden. Es gibt keinen Hinweis für die Überlegenheit eines Acetylcholinesterase-Hemmers gegenüber einem anderen. Es gibt keine Möglichkeit, Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die von der Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmer besonders viel oder besonders wenig profitieren. Nebenwirkungen sind das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Appetitlosigkeit, Diarrhoe und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen sind oft vorübergehend und können durch eine langsamere Aufdosierung oder Einnahme der Medikation zum Essen teilweise vermieden werden. Auch Bradykardie und Synkopen sind mögliche Nebenwirkungen von Acetylcholinesterase-Hemmern.

Acetylcholinesterase-Hemmer sind bei schwerer Demenz bei AK in Deutschland nicht zugelassen. Die Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz mit Acetylcholinesterase-Hemmern ist eine Off-label Behandlung. Dennoch legen einige Studien nahe, dass Acetylcholinesterase-Hemmer, insbesondere Donepezil auch bei schwerer Demenz wirksam sein könnten. Die Scottish Intercollegiate Guidelines Network-Leitlinie empfiehlt die Gabe von Donepezil auch bei schwerer Demenz bei AK. In den USA und einigen anderen Ländern ist Donepezil zur Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Für die Bewertung des Thera-

pieerfolgs im Einzelfall stehen keine zuverlässigen Methoden zur Verfügung. Als pragmatisches Vorgehen zur Therapiekontrolle kann ein Absetzversuch angesehen werden, dessen Brauchbarkeit aber nie empirisch überprüft wurde.

Donepezil

Behandlungsbeginn erfolgt mit 5 mg Donepezil abends. Nach mindestens einmonatiger Behandlung kann auf 10 mg/Tag Donepezil erhöht werden. Insbesondere unter Donepezil berichten die Patienten gelegentlich über Alpträume während der Nacht. In diesen Fällen wird die Umstellung auf eine morgendliche Tabletteneinnahme angeraten.

Galantamin

Galantamin retard sollte morgens mit dem Essen eingenommen werden. Die initiale Dosierung der retardierten Form beträgt 8 mg. Frühestens nach vier Wochen sollte die Steigerung auf 16 mg ret. erfolgen. Nach weiteren vier Wochen kann eine Steigerung auf 24 mg ret. vorgenommen werden.

Rivastigmin

Rivastigmin in Kapselform wird initial mit 1,5 mg 2-mal täglich zu den Mahlzeiten verabreicht. Die Aufdosierung sollte langsam in einem Zeitraum von 2 bis 4 Wochen erfolgen, je nach angestrebter Zieldosis. Die wirksame Dosis liegt zwischen 6 und 12 mg/täglich.

Rivastigmin steht auch in Pflasterform zur Verfügung. Es wird mit

Tab.1: Übersicht über Darreichungsform und Zieldosis der Antidementiva

Präparat	Darreichungsform	Einnahmeintervall	tägliche Startdosis	anzustrebende tägliche Dosis
Acetylcholinesterase-Hemmer				
Donepezil	Tabletten (5 mg, 10 mg)	1 x täglich	5 mg abends	10 mg
	Schmelztabletten (5 mg, 10 mg)			
Galantamin	retardierte Hartkapseln (8 mg, 16 mg, 24 mg)	1 x täglich	8 mg retard morgens	24 mg
	Lösung (1ml entspricht 4 mg)	2 x täglich	4 mg morgens und abends	
Rivastigmin	Hartkapseln (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg und 6 mg)	2 x täglich	1,5 mg morgens und abends	12 mg
	Lösung (1ml entspricht 2 mg)	2 x täglich	morgens und abends	
	transdermales Pflaster (4,6 mg, 9,5 mg)	1 x täglich	4,6 mg	9,5 mg
		1x täglich		
NMDA-Antagonist				
Memantin	Tabletten (10 mg, 20 mg)	1 x oder 2 x täglich	5 mg	20 mg
	für die Aufdosierung: 5 mg und 15 mg Tropfen (1 ml oder 20 Tropfen entspricht 10 mg)	2 x täglich		

einer Dosierung von 4,6 mg/24 Stunden begonnen. Nach mindestens 4-wöchiger Behandlung kann auf die empfohlene wirksame Dosis von 9,5 mg/d erhöht werden. Die Pflasterapplikation zeigt im Vergleich zur oralen Applikation von Rivastigmin eine geringere Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Auf lokale Hautirritationen ist zu achten, die gegebenenfalls auch zum Abbruch dieser Applikationsform zwingen.

Memantine

Der nicht kompetitive NMDA-Antagonist Memantin ist in Deutschland zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Demenz bei AK zugelassen. Die Wirksamkeit und der klinische Nutzen sind aber als weniger gesichert anzusehen als die der Acetylcholinesterase-Hemmer. Das National Institute for Health and Clinical Excellence in England zum Beispiel spricht keine Behandlungsempfehlung aus.

In einer Meta-Analyse der Cochrane Collaboration zeigt Memantin bei der mittelschweren bis schweren

Demenz bei AK einen signifikanten Effekt auf kognitive Leistungen, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie auf psychische und Verhaltenssymptome.

Nebenwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit, Obstipation, erhöhter Blutdruck und Schläfrigkeit, die vorübergehend sein können. Das Nebenwirkungsprofil von Memantin ist als günstig anzusehen. Die Behandlung wird mit einer Tagesdosis von 5 mg begonnen. Im Verlauf von etwa vier Wochen sollte die angestrebte Zieldosis von 20mg/d erreicht werden. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Kombinationsbehandlung von Donepezil und Memantin

Zwei multizentrische Studien zur Behandlung mit Memantin bei vorbestehender Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern liegen vor. Da die Studien zu gegensätzlichen Ergebnissen kommen, kann für diesen Bereich keine eindeutige Aussage getroffen werden.

Zu einer Wirksamkeit der Add-on-Behandlung bei der schweren Demenz nimmt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen-Bericht keine Stellung, da es sich um eine Behandlung außerhalb der Zulassung der Acetylcholinesterase-Hemmer handelt. Das National Institute for Health and Clinical Excellence und das Scottish Intercollegiate Guidelines Network geben zur Kombination von Acetylcholinesterase-Hemmer und Memantin bei fortgeschrittener Demenz ebenfalls keine Empfehlung ab.

Zusammenfassung der Empfehlungen der S3-Leitlinie Demenz zur Gabe von Acetylcholinesterase-Hemmern und Memantin:

„Acetylcholinesterase-Hemmer sind wirksam bei der leichten bis mittelschweren Demenz bei AK. Eine Behandlung sollte erfolgen. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. Die Auswahl eines Acetylcholinesterase-Hemmers sollte sich am Neben- und Wechselwirkungsprofil orientieren, da keine ausreichenden Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verfügbaren Substanzen vorliegen. Memantin ist wirksam bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Demenz bei Alzheimer-Krankheit. Eine Behandlung wird empfohlen“.

Zukünftige Therapiestrategien: Impfung gegen Alzheimer

Die aktuell verfügbaren Medikamente zur Behandlung der AK wie Acetylcholinesterase-Hemmer funktionieren auf der Transmitterebene. Auf dieser Ebene werden die meisten in Neurologie und Psychiatrie wirksamen Medikamente aktiv. Wichtige Beispiele sind die Dopaminsubstitution bei der Parkinsonkrankheit oder die Dopaminrezeptorblockade bei den Neuroleptika zur Behandlung der Schizophrenie. In Entwicklung befindliche Behandlungsstrategien bauen auf Ätiologienähe und beanspruchen, die Entwicklung des degenerativen Hirnprozesses zu stoppen oder zumindest deutlich zu verlangsamen. Eine Strategie setzt auf die

Verhinderung oder die Reduktion der Akkumulation von beta-Amyloidbelastung im Gehirn. Es wird davon ausgegangen, dass die Akkumulation von beta-Amyloidablagerungen in Plaques wie bei anderen Amyloidosen die Zerstörung von Gewebe bedingt. Im Laufe der Entwicklung der AK schreitet die Plaquebildung in einer relativ systematischen Art und Weise fort. Inzwischen sind detaillierte Vorstellungen zur zeitlichen Abfolge der pathologischen Schritte entwickelt worden.

Die Amyloidakkumulation ist dabei ein früher Schritt (asymptomatische Phase der AK) und bei Beginn der klinischen Symptome bereits relativ weit fortgeschritten. Daher ist es naheliegend, dieser pathologischen Konglomeratbildung möglichst früh entgegenzuwirken. Dies wiederum ist nur möglich, wenn die AK möglichst früh erkennbar ist, jedenfalls bevor massive Schäden irreversibel eingetreten sind. Für die Verhinderung der amyloiden Plaques wäre der ideale Interventionszeitpunkt in der vorklinischen, asymptotischen Phase der Erkrankung oder spätestens im Stadium der frühen leichten kognitiven Beeinträchtigung.

Eingesetzt wird unter anderem die aktive und passive Immunisierung gegen die pathogenen A-beta Proteine. Derzeit laufen weltweit etwas weniger als 20 Studien, die auf eine aktive oder passive Immunisierung setzen. Dieser Ansatz mag zunächst

sehr gesucht und theoretisch wirken. Das Prinzip der Immuntherapie gegen A-beta hat überraschend im Nachhinein ein starkes Argument gewonnen: Es ließ sich zeigen, dass auch natürliche Antikörper gegen A-beta vom Menschen gebildet werden und zwar besonders von solchen, die lange leben, ohne demenz zu werden. In einer neuropathologischen Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass viele natürliche Antikörper gegen A-beta mit geringen Amyloidablagerungen im Gehirn einhergehen.

Dennoch können kurzfristige Erfolge dieser Ansätze und eine baldige Verfügbarkeit in der therapeutischen Praxis nicht erwartet werden: Bisher ließ sich bei entsprechenden Interventionen zum Beispiel eine Reduktion der Amyloidbelastung des Gehirns autopsisch belegen, ohne dass eine überzeugende klinische Besserung der kognitiven Beeinträchtigung festgestellt worden wäre. Allerdings waren die in diese Studie eingeschlossenen Patienten bereits im Demenzstadium der AK gewesen, sodass eine klinische Besserung möglicherweise auch gar nicht erwartet werden konnte. Immerhin zeigt diese Studie, dass das angewendete Prinzip tatsächlich funktioniert. Neu aufgelegte Studien schließen Patienten ein, die sich in der Frühphase der leichten kognitiven Beeinträchtigung befinden, eine erste Bewertung sollte in zwei bis drei Jahren möglich sein.



Quelle: fotolia

Aussichtsreich werden aber auch in den nächsten Jahren am ehesten Therapieansätze sein, die die Transmitterverfügbarkeit verbessern.

Prof. Dr. med. Hermann-Josef Gertz
Klinik für Psychiatrie
Universität Leipzig
Simmelweisstraße 10
04103 Leipzig
Tel.: 0341 97 24 420
Fax: 0341 97 24 419
E-Mail: gertzh@medizin.uni-leipzig.de