Demenzen zielgerichtet behandeln

Welcher Patient profitiert wie lange?

Katrin Wolf, Stuttgart

psychoneuro 2005; 31 (3): 160–163

Die Behandlung von Demenzerkrankungen ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Nicht jeder Patient spricht auf die Behandlung an, daher ist es heute umso wichtiger, die Patienten zu erkennen, die von einer medikamentösen Therapie profitieren können.

Nicht nur Alzheimerpatienten, sondern auch Patienten mit Parkinson-Demenz sowie Demenzpatienten mit Verhaltensauffälligkeiten profitieren von dem Cholinesterasehemmer Rivastigmin. Mittels qualitativer EEG-Untersuchungen lässt sich möglicherweise vorhersagen, welche Patienten sich unter dieser Therapie verbessern werden. Erste Anhaltspunkte gab jetzt ein Satellitensymposium im Rahmen der 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft

für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie in Frankfurt am Main.

Ergebnisse bei Parkinson-Demenz

Erste evidenzbasierte Daten zur Therapie der Parkinson-Demenz (Demenz nach Parkinsonerkrankung) stellte PD Dr. Georg Ebersbach, Beelitz, vor. Kognitive Symptome bei Parkinson wurden bisher in der Regel stark unterschätzt. Dabei leiden fast 40% aller Patienten mit einem M. Parkinson an einer Demenz. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Demenz liegt um den Faktor sechs höher als in der Normalbevölkerung.

Im Gegensatz zur Alzheimer-Demenz stehen bei Parkinson-Demenz exekutive Störungen, kognitive

Verlangsamung, Aufmerksamkeitsstörungen und Gedächtnisstörungen im Vordergrund. Die Symptome entwickeln sich bei vorhandenen motorischen Symptomen für eine Parkinsonerkrankung. Die klinischen Symptome ähneln dabei denen der Lewy-Körperchen-Demenz. Mit bildgebenden Verfahren (PET) konnte gezeigt werden, dass der Grad der kognitiven Störung bei Parkinsonerkrankung mit dem cholinergen Defizit im Kortex korreliert.

Frühere plazebokontrollierte Studien, allerdings nur mit kleinen Fallzahlen, wiesen bereits darauf hin, dass Patienten mit Parkinson-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz von einer Hemmung der Cholinesterase profitieren, ohne dass sich die Parkinsonsymptomatik verschlechterte. Dieses Ergebnis war zunächst überraschend, da Tremorsymptome in der Regel gut auf Anticholinergika ansprechen.

Dieser Effekt konnte jetzt aber in einer ersten plazebokontrollierten multizentrischen Doppelblindstudie mit 541 Parkinsonpatienten, die eine Demenz entwickelt hatten, bestätigt werden. Wie Ebersbach vorstellte, erhielten in der EXPRESS-Studie die Patienten über sechs Monate Rivastigmin (3–12 mg, im Durchschnitt 8,7 mg/Tag). Patienten mit reiner Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz waren dabei ausgeschlossen. Hauptzielparameter der Studie waren Kognition und globale Veränderungsparameter, die anhand der ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subscale) bzw. der Einschätzung der behandelnden Ärzte, ADCS-CGIC (Global clinical ranking of change: The Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinicians Global Impressions of Change) bewertet wurden. Außerdem wurden u.a. Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Verhaltensauffälligkeiten, ADL (activity of daily living) und Belastung der Bezugspersonen beurteilt.

Verbesserungen auf allen Ebenen auch bei Parkinson-Demenz

Die Studie belegte für alle primären und sekundären Zielparameter, d.h. Kognition, Alltagsak-

Abb. 1 Kognition: Rivastigmin versus Plazebo bei Patienten mit Parkinson-Demenz

tivitäten, Einschätzung der behandelnden Ärzte, Verhaltensauffälligkeiten und Belastung der Bezugspersonen, eine signifikante Verbesserung der Patienten unter Rivastigmin im Vergleich zur Placebogruppe (Abb. 1). Dabei führte die Behandlung zu keiner signifikanten Veränderung der motorischen Symptome (Abb. 2). Das heißt, man kann die Symptome der Patienten mit Parkinson-Demenz durch eine Behandlung mit Rivastigmin eindeutig verbessern, ohne dass sich die Motorik verschlechtert, fasste Ebersbach zusammen. „Es besteht eine biologische Rationale für die Therapie mit Cholinesterasehemmern.“

Mittlerweile liegen auch die Ergebnisse einer offenen Weiterbehandlung der Studienpatienten über 48 Wochen vor. Nach einem Jahr lagen die Ergebnisse der Patienten auf den untersuchten Ebenen immer noch über den gemessenen Ausgangswerten. Auch die Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten und dann auf Rivastigmin umgestellt wurden, verbesserten sich, erreichten allerdings nicht die Ergebnisse der Verumgruppe.

Verhaltensauffälligkeiten bei Demenzen

Wie PD Dr. Klaus-Christian Steinwachs, Nürnberg, vorstellte, ist die Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern bei Demenzen auf die kognitive Ebene und die Alltagsaktivitäten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz seit rund zehn Jahren gut belegt. Cholinesterasehemmer bieten aber auch bei Verhaltensstörungen einen sinnvollen therapeutischen Ansatz. Bis zu 80% der Patienten mit Alzheimer-Demenz sind davon betroffen. Verhaltensauffälligkeiten wirken nicht nur stigmatisierend, sie erschweren auch erheblich die Pflege und Betreuung. Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Verhaltensstörungen und der Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten (ADL). Bei allen Betroffenen führen sie zu einem deutlichen Leidensdruck und machen oft eine Heimeinweisung unumgänglich.

Insbesondere bei Halluzinationen und Wahn ist sofortiges therapeutisches Handeln notwendig.

Diese Verhaltensänderungen werden vor allem bei kortikalen Demenzerkrankungen wie der vaskulären Demenz, Parkinson-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz beobachtet. Ursache sind Störungen in der Informationsverarbeitung und -bewertung im limbischen System. Diese werden durch ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin, GABA und von Endomorphinen hervorgerufen. Das Auftreten von visuellen Halluzinationen ist dabei mit der abnehmenden Aktivität des Acetylcholin-synthetisierenden Enzyms (ChAT) verbunden. Bei Patienten mit Lewy-Körperchen- oder Parkinson-Demenz ist diese Abnahme sogar stärker ausgeprägt als bei Alzheimer-Demenz (Abb. 3).

Um die Neurotransmitterbalance zu verbessern, bieten sich daher zwei therapeutische Optionen. Zum einen der Einsatz von Antipsychotika (Dopaminrezeptorantagonisten) oder der Ausgleich des cholinergen Defizits durch die Gabe von Cholinesterasehemmern. Der Einsatz von Antipsychotika ist allerdings in letzter Zeit nicht unumstritten, da es sowohl unter atypischen als auch unter konventionellen Antipsychotika zu zerebrovaskulären Ereignissen kommen kann.

Eine sichere Alternative bietet dagegen laut Steinwachs der Einsatz von Cholinesterasehemmern. In einer offenen Studie mit 172 im Pflegeheim lebenden Alzheimerpatienten, konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz des Antidementivums Rivastigmin, die Verhaltensstörungen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant abnahmen (Abb. 2). Dass diese Abnahme klinisch relevant war, zeigt sich auch daran, dass 30% der Patienten unter Rivastigmin innerhalb von 26 Wochen kein Antipsychotikum mehr benötigten (6).

Bei der subkortikalen vaskulären Demenz ist das limbische System besonders stark gestört. Eine offene Studie von Moretti et al. (7) belegte, dass auch bei dieser Demenzform eine Verbesserung der Verhaltensauffälligkeiten unter Rivastigmin möglich ist. In einem anderen Teil des Gehirns, im Hippocampus, sind Verbesserungen ebenfalls möglich. So konnten Mc-

Abb. 2 Parkinson-Symptome nicht verschlechtert

Keith et al. (5) bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz nachweisen, dass unter einer Behandlung mit Rivastigmin (3–12 mg) die Verhaltensstörungen im Vergleich zu einer Placebogruppe signifikant abnahmen, wie anhand des Neuropsychiatrischen Inventars (NPI) bewertet wurde. Mehr als 60% der untersuchten Patienten sprachen auf die Behandlung an (Verbesserung $\geq 30\%$).

Auch einige der Hauptprobleme der Parkinson-Demenz, Halluzinationen und Schlafstörungen, können durch Rivastigmin signifikant verbessert werden (9). „Vor allem bei diesen Patienten haben wir mit Rivastigmin eine gute Therapieoption,“ schlussfolgerte Steinwachs.

Wer profitiert von Rivastigmin?

Insbesondere Patienten mit klinisch relevantem cholinergen Defizit profitieren von einer Behandlung mit Cholinesterasehemmern. Wie Prof. Georg Adler, Mannheim erklärte, sind dies auf der einen Seite

Abb. 3 Cholinerge Defizite bei verschiedenen Demenzformen

Abb. 4 Verbesserungen von Verhaltensstörungen bei Alzheimer-Patienten unter Rivastigmin-Gabe

Patienten mit visuellen Halluzinationen, auf der anderen Seite Patienten mit Vigilanzproblemen. Aber auch Patienten mit Parkinson-Demenz und Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz, die neben den motorischen und kognitiven Störungen auch Vigilanzschwankungen sowie visuelle Halluzinationen aufweisen, sprechen besonders gut auf eine Therapie mit Cholinesterasehemmern an.

Ein neurologisch begründeter Indikator des cholinergen Defizits stellt das EEG dar. Offensichtlich korreliert die Theta-Leistung, die mittels quantitativer EEG-Messung bestimmt werden kann, mit dem cholinergen Defizit. Mittlerweile konnte belegt werden, dass eine Behandlung mit Cholinesterasehemmern zu einer teilweisen Normali-

sierung der EEG-Ergebnisse bei Demenzpatienten führt.

Allerdings spricht nicht jeder Patient auf eine Behandlung mit Antidementiva an. Etwa jeder dritte Patient verbessert unter Rivastigmin seine kognitive Leistungsfähigkeit um ≥ 4 Punkte auf der ADAS-cog-Skala, 34% der Patienten erreichen eine Stabilisierung (0–3 Punkte Verbesserung auf der ADAS-cog-Skala). Möglicherweise können diese Patienten aber bereits kurz nach Behandlungsbeginn erkannt werden.

Eine Pilotstudie von Adler et al. deutet darauf hin, dass die Patienten, die von Rivastigmin profitieren, eine höhere Theta-Leistung im EEG und ein besseres Kurzzeitgedächtnis vor Behandlungsbeginn hatten als die Nonresponder. Unter der Therapie

Abb. 5 Rivastigmin: Kognitive Wirkung bei mittelschwer erkrankten Patienten

kam es bei sechs von 20 Patienten innerhalb von sechs Monaten zu einer signifikanten Verbesserung von Kurzzeitgedächtnis und Orientierung. Die Theta-Leistung im EEG nahm bei diesen Patienten schon nach einer Woche signifikant ab. Dabei wurde die größte Abnahme der Theta-Leistung bei den Respondern beobachtet.

Diese Ergebnisse konnten jetzt in einer größeren prospektiven Studie unter Alltagsbedingungen bestätigt werden (1). Eingeschlossen wurden dabei 61 Patienten mit überwiegend leichter Demenzerkrankung. Bei rund 40% der Patienten kam es innerhalb von sechs Monaten zu einer Verbesserung des Kurzzeitgedächtnisses (Abb. 5). Auch diese Patienten hatten im Vergleich zu den Nonrespondern vor Behandlungsbeginn eine hohe Theta-Leistung sowie eine gute neuropsychologische Leistungsfähigkeit, wie anhand des Minimal Mental Status Tests (MMST), SISCO (SIDAM-Score) und Global Deterioration Scale (GDS) beurteilt wurde. Außerdem wiesen diese Patienten bereits nach einer Woche eine signifikante Abnahme der Theta-Leistung nach einer Woche Behandlung auf.

Das heißt, die Patienten, die von der Behandlung profitieren werden, lassen sich offensichtlich mittels EEG und neuropsychologischer Beurteilung innerhalb einer Woche erkennen.

■ Wer profitiert wie lange?

Aus den Zulassungsstudien ist bekannt, dass die Patienten unter Rivastigmin hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit (ADAS-cog) über mindestens zwei Jahre signifikant bessere Ergebnisse erzielen als die Placebogruppe, die erst nach einem Jahr auf Rivastigmin umgestellt wurden.

Mittlerweile liegen auch die Ergebnisse über fünf Jahre vor, die die Wirksamkeit über diesen Zeitraum belegen (Abb. 6). Die Langzeitdaten zeigen auch, dass die Behandlung kontinuierlich durchgeführt werden sollte, da bei Absetzversuchen die Gefahr einer irreversiblen Verschlechterung besteht.

Die Behandlung sollte dabei für einen effizienten Behandlungserfolg

so früh wie möglich begonnen werden. Nach den bisher vorliegenden Daten scheinen Vigilanz-Fluktuationen, visuelle Halluzinationen und EEG-Veränderungen viel versprechende Prädiktoren für eine Wirksamkeit von Rivastigmin zu sein, fasste Adler zusammen.

Die lange Wirksamkeit ist zum Teil vermutlich auf den dualen Wirkmechanismus von Rivastigmin zurückzuführen. Rivastigmin hemmt nicht nur die Acetylcholinesterase (AChE), sondern auch die Butyryl-esterase (BuChE), wie Steinwachs vorstellte. Beide Enzyme führen zu einem Abbau von Acetylcholin. Bei Alzheimer-Demenz sinkt im Verlauf die AChE-Aktivität im Kortex und Hippocampus, dagegen nimmt die BuChE-Aktivität in diesen Regionen deutlich zu. Das heißt in jenen Gebieten, die besonders an den Verhaltensauffälligkeiten beteiligt sind. Dies spricht für die Verwendung eines dual wirksamen AChE- und BuChE-Inhibitors wie Rivastigmin.

Nach Steinwachs könnten daher Medikamente, die gleichzeitig die Butyryl- und die Acetylcholinesterase hemmen, einen höheren klinischen Nutzen erbringen, als solche, die lediglich die Acetylcholinesterase inhibieren.

Dies bestätigte auch Adler. Möglicherweise ist die lange Wirksamkeit von Rivastigmin auch darauf zurückzuführen, dass es unter der

Langzeitbehandlung nicht zu einer erhöhten Acetylcholinesterasesynthese im Liquor kommt, wie sie z.B. unter den anderen Cholinesterasehemmern Donepezil und Galantamin beobachtet wurde (3, 4, 8).

Das heißt, die Acetylcholinesterasehemmung und damit der cholinerge Gewinn bleiben unter Rivastigmin auch in der Langzeitbehandlung erhalten.

■ Fazit

Ein Ansprechen der Patienten auf eine Behandlung mit Rivastigmin lässt sich voraussagen, falls die Patienten Vigilanz-Fluktuationen, visuelle Halluzinationen und EEG-Veränderungen (hohe Theta-Leistung, die sich unter Behandlung rasch normalisiert) aufweisen. Dabei sollte die Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden, da Patienten mit einem noch guten neuropsychologischen Profil offensichtlich stärkere Verbesserungen und höhere Ansprechraten erzielen als Patienten in fortgeschrittenen Stadien.

Langfristig profitieren diese Patienten von der Behandlung, wie mittlerweile auch die 5-Jahres-Daten belegen. Voraussetzung für eine langanhaltende Wirksamkeit scheint die kontinuierliche Behandlung zu sein, da bei Absetzversuchen die Gefahr einer irreversiblen Verschlechterung besteht.

Literatur

1. Adler G, Brassen S, Chwalek K, Dieter B, Teufel M. Prediction of treatment response to rivastigmine in Alzheimer's dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2004; 75: 292–294
2. Bullock R, Moulas R, Steinwachs K-C, Cicin-Sain A, Spiegel R. Effects of rivastigmine on behavioural symptoms in nursing home patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001; 13(Suppl 2): 242
3. Darreh-Shori T, Almkvist O, Guan ZZ, Garlind A, Strandberg B, Svensson AL, Soreq H, Hellstrom-Lindahl E, Nordberg A. Sustained cholinesterase inhibition in AD patients receiving rivastigmine for 12 months. *Neurology* 2002; 59(4): 563–72
4. Davidsson P, Blennow K, Andreasen N, Eriksson B, Minthon L, Hesse C. Differential increase in cerebrospinal fluid-acetylcholinesterase after treatment with Acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001; 300(3): 157–60
5. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356(9247): 2031–2036
6. Messina J, Koumaras B, Sohn H et al. Evaluation of the changes in concomitant psychotropic medications for patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine in a long-term care setting. Poster presented at: Third International Meeting for the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists; April 16–19, 2000; Washington, DC
7. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci* 2002; 203–204: 141–146
8. Parnetti L, Amici S, Lanari A, Romani C, Antognelli C, Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Pottel H, Blennow K, Gallai V. Cerebrospinal fluid levels of biomarkers and activity of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase in AD patients before and after treatment with different AChE inhibitors. *Neurol Sci* 2002; 23(Suppl 2): S95–6
9. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001; 16: 1171–1174
10. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 55(9): 1278–83

Quelle: Satellitensymposium „Demenzen als interdisziplinäre Herausforderung“ am 18. Februar 2005 im Rahmen der 7. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie

Abb. 6 Klinische Wirksamkeit von Rivastigmin: Veränderung des MMSE über 5 Jahre (n = 83)