



Alfred Maelicke

Klinische Bedeutung

Dualer Wirkmechanismus von Galantamin zur Behandlung der Alzheimer-Demenz

Alfred Maelicke¹, Rüdiger Mielke², Andreas B. Schmitt³

¹ Laboratorium für Molekulare Neurobiologie, Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

² Institut für Neurowissenschaft und Rehabilitation, Universität Köln

³ Janssen-Cilag GmbH, Medizin und Forschung, Neuss

psychoneuro 2005; 31 (5): 243–246

In der heutigen Gesellschaft wird aufgrund der demographischen Entwicklung mit erheblich verlängerter Lebenserwartung die Anzahl von Patienten, die an einer Demenz erkranken, deutlich ansteigen. Etwa zwei Drittel der aktuell an einer Demenz Erkrankten leiden an der Alzheimer-Krankheit (AD), das sind in Deutschland etwa 800 000 Menschen. Die Prävalenz der AD steigt mit dem Alter an. Wegen der höheren Lebenserwartung wird sich die Zahl dieser Patienten bis zum Jahre 2050 verdoppelt haben (2).

Pharmakologische Strategien zur Behandlung demenzieller Erkrankungen

Das primäre Ziel der modernen antedementiven Therapie in der frühen bis mittelschweren Krankheitsphase der AD ist es, die gestörte kognitive Leistungsfähigkeit zu verbessern oder zu stabilisieren sowie auf-tretende Verhaltensstörungen wirksam zu behandeln und damit die Phase der Selbständigkeit und des Verweilens in der häuslichen Umgebung in guter Lebensqualität zu verlängern (18). Seit langem ist bekannt, dass bei der AD die cholinerge Neurotransmission aufgrund des Untergangs von cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns sowie des Verlustes nikotinerger Acetyl-

Mehrere Plazebo-kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass eine Behandlung mit Galantamin (Reminyl®) die Symptome von Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) signifikant verbessern kann. Des Weiteren zeigten offene Langzeitstudien eine Verzögerung der Krankheitsprogression über mindestens vier Jahre. Galantamin unterscheidet sich von den anderen zugelassenen Acetylcholinesterase-Inhibitoren durch seine Eigenschaft, als sogenannter allosterischer Ligand die nikotinisch-cholinerge Neurotransmission, die bei der AD erheblich gestört ist, zu verbessern. Es ist möglich, dass dieser zusätzliche Wirkmechanismus zum positiven Langzeiteffekt von Galantamin auf den Krankheitsverlauf beiträgt. Neuere experimentelle und klinische Daten weisen darüber hinaus auf neuroprotektive Effekte von Galantamin hin.

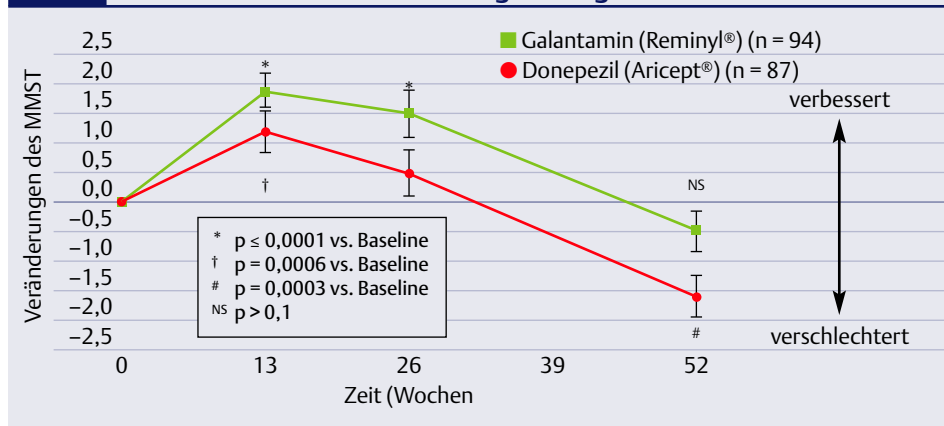
cholinrezeptoren (nAChR) in verschiedenen Hirnarealen stark verringert ist (3, 9). Das Ausmaß des cholinergen Defizits korreliert hierbei mit dem Verlust kognitiver Funktionen (10). Eine Möglichkeit, diese gestörte cholinerge Neurotransmission zu verbessern, ist eine Erhöhung des Acetylcholinangebots im Gehirn mittels Hemmung des Acetylcholin abbauenden Enzyms Acetylcholinesterase (AChE). Die Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) werden deshalb derzeit in internationalen und nationalen Leitlinien zur Demenz als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der AD empfohlen (8).

Der duale Wirkmechanismus von Galantamin

Galantamin weist neben der Hemmung der AChE einen weiteren Wirkmechanismus mit spezifischer Modulation des nikotinischen Teils

der cholinergen Neurotransmission auf. Als sogenannter allosterisch potenzierender Ligand (APL) erhöht Galantamin die Empfindlichkeit der verbliebenen nikotinischen Rezeptoren und stärkt somit zusätzlich selektiv die nikotinisch-cholinerge Neurotransmission. Durch diesen zusätzlichen Wirkmechanismus können sowohl das cholinerge Transmittersystem als auch andere Transmittersysteme (z.B. Glutamat, Serotonin, GABA) günstig beeinflusst werden (6). Galantamin bewirkt möglicherweise daher nicht nur eine Verbesserung der Kognition durch Erhöhung der Acetylcholin-spiegel, sondern kann auch durch eine erhöhte Ausschüttung von Glutamat Lernvorgänge unterstützen, durch erhöhte Ausschüttung von Serotonin die Emotionslage verbessern sowie durch eine erhöhte Ausschüttung von GABA angstlösend und aggressionsvermindernd wirken (14).

Abb. 1 Erste kontrollierte klinische Langzeitvergleichsstudie



Die Ergebnisse der ersten kontrollierten klinischen Langzeitvergleichsstudie zwischen Galantamin und Donepezil zeigten anhand des Verlaufes des MMST über 52 Wochen eine Überlegenheit von Galantamin gegenüber Donepezil (nach 19)

Des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen der Modulation von nikotinergen Acetylcholinrezeptoren und einem verbesserten Energiehaushalt, der bei der Erkrankung ebenfalls gestört ist, diskutiert (7).

Tatsächlich konnten in Placebo-kontrollierten klinischen Studien unter einer Behandlung mit Galantamin konsistent signifikant positive Effekte hinsichtlich kognitiver Funktionen, Alltagskompetenz und Verhaltensstörungen bei Alzheimer-Pa-

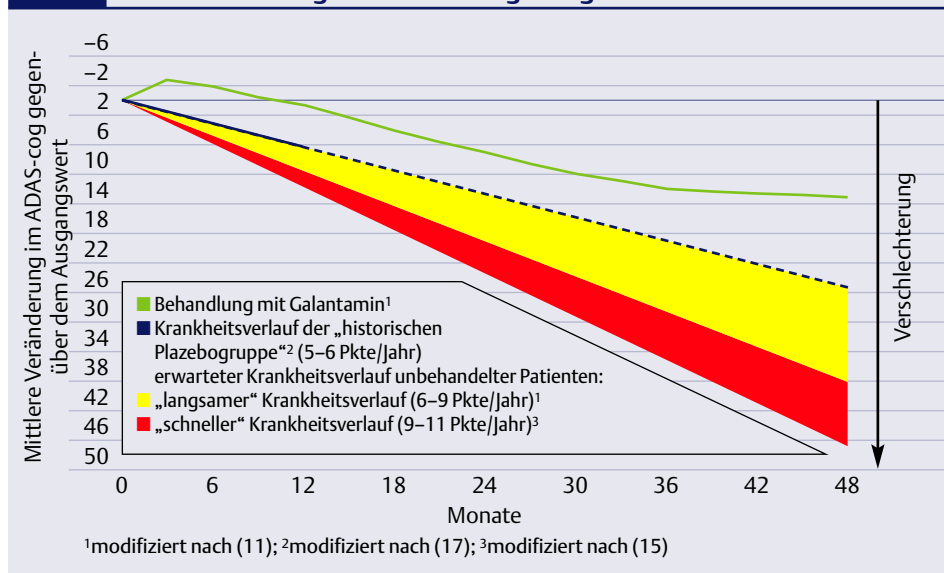
tienten nachgewiesen werden (12, 16, 20).

Klinische Effekte von Galantamin

Eine Kernfrage ist, ob der duale Wirkmechanismus von Galantamin, also die direkte Sensibilisierung der Nikotinrezeptoren im Gehirn der Patienten, klinisch relevant ist und sich beispielsweise in unterschiedlicher klinischer Potenz im Vergleich zu anderen AChE-I wie Donepezil aus-

drückt? Ein Vergleich der vorliegenden klinischen Studien in Bezug auf die Therapieeffekte der verschiedenen AChE-I ist aufgrund methodischer Unterschiede nur bedingt möglich. Neuerdings liegen nun auch direkte Vergleichsstudien zwischen Galantamin und Donepezil vor. Während Sojininen und Mitarbeiter in einer Kurzzeitstudie (Behandlungszeitraum 12 Wochen) signifikante Vorteile für Donepezil gegenüber Galantamin bei der Behandlung der AD beobachteten (5), konnte in einer Langzeitstudie (Behandlungszeitraum 52 Wochen) eine Überlegenheit von Galantamin gegenüber Donepezil hinsichtlich der Verbesserung kognitiver Funktionen gezeigt werden (19). Das Ergebnis des Mini Mental State Tests (MMST) entsprach im Mittel nach einem Jahr Behandlungszeitraum in der Galantamin-Gruppe annähernd dem Ausgangswert, während der MMST in der Donepezil-Gruppe signifikant unter den Ausgangswert fiel (Abb. 1). Entsprechend war der prozentuale Anteil der mit Galantamin behandelten Patienten, die nach einem Jahr über oder auf ihrem Ausgangswert lagen, signifikant höher gegenüber den mit Donepezil behandelten Patienten (55,2% vs. 32,5%, $p < 0,005$). Diese Stabilisierung der kognitiven Fähigkeiten durch Galantamin über einen langen Zeitraum bestätigt auch eine Langzeitstudie über 36 bzw. 48 Monate (11, 13).

Abb. 2 Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit



Aus ethischen Gründen sind Placebodaten nur über max. 6 Monate zu erheben. Zur Interpretation von Langzeitdaten können zum Vergleich die Verläufe unbehandelter Patienten einer historischen Placebogruppe oder auf dem Boden der Stern-Berechnung herangezogen werden. Die unterschiedlichen Vergleiche zeigen alle einen günstigeren Verlauf für die mit Galantamin behandelten Patienten (nach 11)

Langzeiteffekte über vier Jahre

Weil eine Placebo-Behandlung über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten aus ethischen Gründen nicht möglich ist, wird häufig als Grundlage für die Bewertung der Wirksamkeit von Langzeitstudien der von Stern berechnete Krankheitsverlauf unbehandelter Patienten verwendet (15). Auf der Basis des natürlichen Krankheitsverlaufes bei 111 Alzheimer Patienten ergab sich eine durchschnittliche Abnahme des ADAS-cog-Wertes von neuen bis elf Punkten pro Jahr. Für offene Langzeitstudien ist es sinnvoll, bei der Berechnung nach Stern die naturgemäße Abnahme der Pa-

tienzenzahl an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten zu berücksichtigen und die Berechnung zu modifizieren, zumal sich die Langzeiteffekte insbesondere auf die in der Studie verbliebenen Patienten beziehen, also auf die von der Therapie gut profitierenden Patienten. Eine alternative Bewertung von Langzeiteffekten basiert auf den Ergebnissen, die sich auf die gepoolten Daten zweier randomisierter Studien für Sabeluzole beziehen, wobei die Patientenkollektive mit denen der klinischen Studien für die zugelassenen AChE-I vergleichbar sind. Hierbei ergibt sich eine „historische Plazebogruppe“ mit einem etwas langsameren Krankheitsverlauf, wobei die jährliche Abnahme des ADAS-cog-Wertes fünf bis sechs Punkte beträgt (17). Nach diesen unterschiedlichen Berechnungen fällt der ADAS-cog-Wert über einen Zeitraum von vier Jahren bei unbehandelten Patienten um 36–44 bzw. 20–24 Punkte. Im Gegensatz zu diesen Berechnungen zeigte eine Langzeitstudie, dass der ADAS-cog-Wert nach 4-jähriger Behandlungszeit mit Galantamin durchschnittlich um lediglich zwölf Punkte abfiel (Abb. 2) (11). Nach einer Modifizierung der Berechnung aufgrund der abnehmenden Patientenzahl und des individuellen Verlaufs wäre eine Abnahme von 24–28 Punkten zu erwarten gewesen. Insgesamt zeigte sich, dass die zu erwartende Progression der Verschlechterung des kognitiven Niveaus unter Galantamin über vier Jahre nach allen verwendeten Berechnungsvarianten deutlich, d.h. um mindestens 18 Monate verzögert wird.

Mit der Einschränkung, dass sich die Langzeitstudien für Galantamin und Donepezil wegen der methodischen Unterschiede nicht streng vergleichen lassen, weisen die Ergebnisse einer Langzeitstudie für Donepezil über 256 Wochen auf einen besseren Langzeiteffekt zugunsten des Galantamins hin. Eine wichtige Feststellung ist, dass in der Galantamin-Studie nach vier Jahren insgesamt 185 Patienten von 240 Patienten und in der Donepezil-Studie nach ca. 4 Jahren (206 Wochen) lediglich 18 Patienten von insgesamt

133 Patienten in der jeweiligen Studie verblieben waren. Die nachhaltige Wirkung des Galantamins auf die Kognition, deren Stabilisierung Voraussetzung für die Alltagskompetenz und Lebensqualität darstellt, lässt sich daher wohl nicht allein auf die Hemmung der Acetylcholinesterase zurückführen, sondern weist vielmehr auf eine klinische Relevanz der Modulation der nikotinischen Neurotransmission durch Galantamin und damit auf dessen dualen Wirkmechanismus hin.

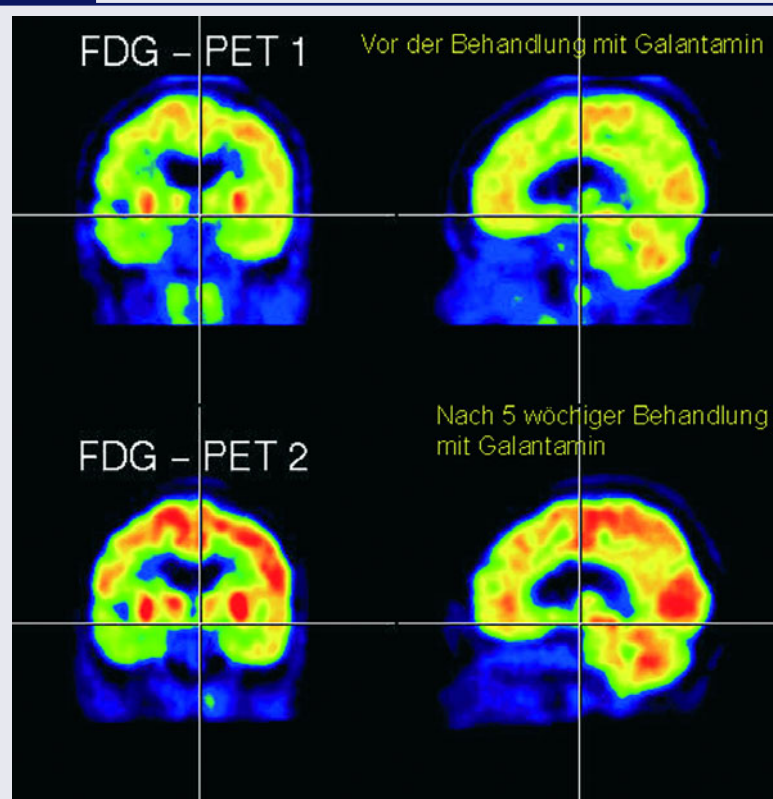
Neuroprotektive Wirkung von Galantamin

Ein wichtiges pathologisches Merkmal der Alzheimer-Erkrankung sind die Amyloidablagerungen (Plaques), denen u.a. eine neurotoxische Wirkung zugeschrieben wird. In neueren in-vitro-Studien konnte nachgewiesen werden, dass Galantamin den durch β -Amyloid verursachten Zelltod (Apoptose) von Ner-

venzellen verhindert (1). Des Weiteren konnte alpha-Bungarotoxin, ein hoch potenter Antagonist von (alpha-7)-Nikotinrezeptoren, die neuroprotektive Wirkung von Galantamin aufheben, was als deutlicher Hinweis auf die Korrelation dieses Wirkmechanismus mit der nikotinischen Transmission gesehen werden kann. Somit könnte dieser neuroprotektive Effekt des Galantamins die Ursache für die günstigen Langzeiteffekte dieses Arzneimittels auf die Kognition bei Alzheimer-Patienten darstellen.

Um diese Hypothese weiter abzusichern, wurde mittels PET-Studien an Alzheimer-Patienten der klinische Effekt von Galantamin auf die Aktivität der Acetylcholinesterase und den Glukosemetabolismus im Gehirn untersucht. Bei einer 71-jährigen Patientin mit leicht-bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz wurde im FDG-PET nach fünf-wöchiger Galantamin-Behandlung eine Re-

Abb. 3 Alzheimer-Demenz und Glukosestoffwechsel



Bei vielen Alzheimer Patienten ist ein deutlich verminderter Glukosestoffwechsel mittels FDG-PET feststellbar. Eine Behandlung mit Galantamin kann bei Alzheimerpatienten bereits nach fünf Wochen zu einer deutlichen Verbesserung des Glukosestoffwechsels führen (nach 7)

duktion der AChE-Aktivität von 20% beobachtet. Beachtlicher als diese begrenzte Hemmung der Acetylcholinesterase war jedoch, dass unter gleichen Bedingungen die Glukoseaufnahme und der Glukosemetabolismus in verschiedenen Gehirnarealen eine deutliche Steigerung erfuhr (Abb. 3) (7). Diese erhöhte Glukoseutilisation korrespondierte mit einer deutlichen kognitiven Verbesserung. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse erfolgte in einer vor kurzem vorgestellten PET-Studie mit 18 Patienten, bei denen eine signifikant erhöhte Glukoseaufnahme im frontalen Kortex beobachtet wurde (4). Es ist somit wahrscheinlich, dass diese klinischen Effekte durch die zusätzliche allosterische Modulation der Nikotinrezeptoren maßgeblich verursacht werden. Weitere kontrollierte Studien bei einer größeren Patientenzahl sind jedoch erforderlich, um diese Ergebnisse zu validieren.

Fazit

Acetylcholinesterase-Hemmer haben sich in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit bewährt und werden immer häufiger als Standardtherapie akzeptiert. Unter den zugelassenen AChE-I wurde bisher nur für Galantamin ein dualer Wirkmechanismus mit zusätzlicher Modulation der nikotinischen Transmission nachgewiesen. Die Überlegenheit von Galantamin in einer Vergleichsstudie mit Donepezil hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten über ein Jahr, die Langzeiteffekte über vier Jahre sowie der Nachweis des verbesserten Glukosemetabolismus sind Hinweise auf die klinische Relevanz des dualen Wirkmechanismus.

Clinical Significance of the Dual Action of Galantamine in the Treatment of Alzheimer's Dementia
A number of placebo-controlled clinical studies have shown that treatment with galantamine (Reminyl®) is capable of significantly improving the symptoms of patients with Alzheimer's dementia (AD). In addition, open long-term studies have revealed a delay in disease progression over a period of at least four years. Galantamine differs from the other commercially available acetylcholinesterase

inhibitors in its ability, as a so-called allosteric ligand, to facilitate the nicotinic-cholinergic neurotransmission which is considerably disturbed in AD. It is possible that this additional effect contributes to the positive long-term effect of galantamine on the disease course. Furthermore, more recent experimental data indicate a neuroprotective effect for galantamine.

Key Words

Galantamine – Mechanism of action – Alzheimer's disease – Long-term treatment

Literatur

1. Arias E et al. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* 2004; 46(1): 103–14
2. Bickel H. Demenzsyndrom und Alzheimer Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen. *Gesundheitswesen* 2000; 62(4): 211–8
3. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2(8000): 1403
4. Forsberg A et al. Longitudinal PET evaluation of cerebral glucose metabolism in galantamine treated Alzheimer patients. Poster presented at the 8th Int. Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, Montreal 2004
5. Jones RW, Soyninen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(1): 58–6
6. Maelicke A, Weichel C. (New theory! Galantamine and nicotinic-cholinergic transmission). *Pharm Unserer Zeit* 2002; 31(4): 390–3
7. Mielke R, Lenz O, Bauer B, Herholz K, Heiss WD. The clinical effect of galantamine is linked to the nicotinic mode of action. *Neurobiol Aging* 2002; 23(Suppl.1): S82
8. Muller U, Wolf H, Kiefer M, Gertz HJ. Nationale und internationale Demenz-Leitlinien im Vergleich. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003; 71(6): 285–95
9. Perry EK et al. Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience* 1995; 64(2): 385–95
10. Perry EK et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 1978; 2(6150): 1457–9
11. Raskind MA et al. Galantamine is safe and effective during long-term therapy in patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2002; 52 (suppl.1)(Annual Meeting of

the American Neurological Association, New York): S70

12. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54(12): 2261–8
13. Raskind MA, Truyen L. Galantamine has cognitive benefits for patients with Alzheimer's disease after 36 months of continuous treatment. *Neurobiol Aging* 2002; 23 (Suppl.1): 113–4
14. Santos MD et al. The nicotinic allosteric potentiating ligand galantamine facilitates synaptic transmission in the mammalian central nervous system. *Mol Pharmacol* 2002; 61(5): 1222–34
15. Stern RG et al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994; 151(3): 390–6
16. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000; 54(12): 2269–76
17. Tariot PN. Maintaining cognitive function in Alzheimer disease: how effective are current treatments? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15 Suppl 1: S26–S33
18. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Demenz*. 3. Auflage 2004 (www.akdae.de)
19. Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20(10): 777–89
20. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ* 2000; 321(7274): 1445–9

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. Alfred Maelicke
 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 Laboratorium für Molekulare Neurobiologie
 Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie
 Duesbergweg 6
 55099 Mainz

Prof. Dr. Rüdiger Mielke
 Universität Köln
 Institut für Neurowissenschaft und Rehabilitation
 Herbert-Lewin-Straße 2
 50931 Köln

PD Dr. Andreas Schmitt
 Janssen-Cilag GmbH
 Medizin und Forschung
 Raiffeisenstraße 8
 41470 Neuss