

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

Experten-Statement

Donepezil – News

Experten-Meeting am 6. Oktober 2005

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Bancher, Univ.-Prof. Dr. Thomas Benke,
Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco, Univ.-Prof. Dr. Peter Fischer, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth,
Dir. Dr. Marion Kalousek, Prim. Univ.-Prof. Dr. Gunther Ladurner, Prim. Dr. Friedrich Leblhuber,
Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Georg Psota, OA Dr. Michael Rainer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr, Dr. Susanne Schmidegg, Prim. Dr. Wolfgang Soukop,
Prim. Dr. Andreas Walter, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Dr. Albert Wuschitz

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt

Vorwort



Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt
Univ.-Klinik für
Neurologie, Graz

Impressum:

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH
DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktions-**
adresse: Wiedner Hauptstraße 120-124,
1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730,
E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher DW
110 **Für den Inhalt verantwortlich:** Prim.
Univ.-Doz. Dr. Christian Bancher, Univ.-
Prof. Dr. Thomas Benke, Univ.-Prof. Dr.
Peter Dal-Bianco, Univ.-Prof. Dr. Peter
Fischer, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Dir.
Dr. Marion Kalousek, Prim. Univ.-Prof. Dr.
Gunther Ladurner, Prim. Dr. Friedrich Lebl-
huber, Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner,
OA Dr. Georg Psota, OA Dr. Michael Rainer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr, Dr.
Susanne Schmidegg, Prim. Dr. Wolfgang
Soukop, Prim. Dr. Andreas Walter, Univ.-
Prof. Dr. Johannes Wancata, Dr. Albert
Wuschitz **Vorsitz:** Univ.-Prof. Dr. Reinhold
Schmidt **Titelbild:** Photodisc **Lektorat:**
Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J.
Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl
Litho: Bernhard Computertext **Druck:**
Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 10.000
Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit
ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung
von Medizin Medien Austria GmbH.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der
Vervielfältigung und Verbreitung sowie
der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des
Werkes darf in irgendeiner Form (Fotoko-
pie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren)
ohne schriftliche Genehmigung des Verlages
reproduziert oder unter Verwendung elek-
tronischer Systeme gespeichert, verarbeitet,
vervielfältigt, verwertet oder verbreitet
werden.

Mit freundlicher Unterstützung
der Firma Pfizer.

Cholinesterasehemmer sind zweifelsfrei jene Antidementiva, deren Wirksamkeit am besten dokumentiert ist. Trotzdem wurden in den letzten Monaten Stimmen laut, die zwar nicht deren Wirksamkeit in Frage stellen, aber Kritik an der Kosteneffektivität von Cholinesterasehemmern äußerten. Das National Institute for Clinical Excellence (NICE), eine Agentur, die Empfehlungen für den englisch-walisischen Raum erstellt, legte erst kürzlich einen viel diskutierten Entwurf vor, in dem Cholinesterasehemmer als zu teuer beurteilt werden. Dies rief Proteste von Alzheimer-Organisationen hervor und wurde als erschreckende Nachricht für Patienten und deren Angehörige gesehen, deren Belastung zweifelsohne schon groß genug ist.

In diesem Statement namhafter österreichischer Experten wird der Entwurf des NICE in differenzierter Weise beleuchtet. Einerseits evaluieren wir die Studienlage zu Cholinesterasehemmern im Einsatzgebiet Alzheimer-Demenz, andererseits unterziehen wir aber auch die Methodik pharmakoökonomischer Berechnungen, wie sie dem NICE-Entwurf zugrunde liegen, einer kritischen Betrachtung. Solche Berechnungen gestalten sich gerade bei demenziellen Erkrankungen äußerst schwierig und sind einer ganzen Reihe von Unsicherheitsfaktoren unterworfen. Ist dieser Teil des Experten-Statements für alle Cholinesterasehemmer gültig, so beziehen sich die übrigen Abschnitte ausschließlich auf Donepezil. Wir berichten u.a. über die Zulassungssituation bei vaskulärer Demenz, bei der ja – trotz zweier positiver Studien – keine europäische Zulassung vorliegt, die Gründe dafür mögen Sie diesem Paper entnehmen. Weiters wird die Studienlage von Donepezil bei Parkinson-Demenz, die ohne Zweifel weitere Untersuchungen nötig macht, evaluiert. Zudem erläutern wir die neuesten Ergebnisse in der Indikation „Mild Cognitive Impairment“ und präsentieren die Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag. Dieses Experten-Statement hat das Ziel, Ihnen in kurzer und übersichtlicher Form die aktuelle Studienlage zu Donepezil darzulegen, aber gleichzeitig auch wertende konsensuelle Schlussfolgerungen für den Einsatz dieser Substanz im klinischen Alltag zu ziehen.

In diesem Sinne zeichnen

Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt

Mag. Andrea Budin, Medizin Akademie

Claudia Lorbeer, Medizin Akademie

1. Einleitung

Etwa sechs bis acht Prozent aller >65-Jährigen leiden an demenziellen Zustandsbildern. Bei mehr als der Hälfte dieser Patienten ist die Ursache die Alzheimersche Krankheit, gefolgt von vaskulären Demenzen, der Lewy-Body-Erkrankung und anderen selteneren Demenzformen wie frontotemporale Degeneration. Internationale epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend, dass die Prävalenz der Alzheimer-Demenz mit dem Alter deutlich zunimmt. Während bei den 60- bis 70-Jährigen eine Prävalenzrate von etwa 0,5 bis 1,0% berichtet wird, steigt die Prävalenz bei den über 90-Jährigen auf Raten zwischen 20 und 30% an. Auch die jährliche Neuerkrankungsrate zeigt einen deutlichen altersbezogenen Anstieg. Bei den über 90-Jährigen kann man davon ausgehen, dass etwa jede fünfzehnte bis dahin noch kognitiv unbeeinträchtigte Person im Lauf eines Jahres an einer Alzheimer-Demenz erkranken wird.

Für die Zukunft sagen die Bevölkerungsprognosen eine starke Zunahme des Anteils älterer Menschen in Österreich voraus, wobei besonders die Zahl der Hochbetagten zunehmen wird. Dies führt dazu, dass Alterserkrankungen wie die Alzheimer-Demenz deutlich ansteigen werden. Berechnungen auf Basis der Daten des Österreichischen Statistischen Zentralamts ergaben, dass in Österreich im Jahr 2000 etwa 57.000 Personen unter einer Alzheimer-Demenz litten. Bis zum Jahr 2050 wird sich diese Zahl auf etwa 151.000 vervielfacht haben. Die jährlichen Neuerkrankungen für alle Demenzen steigen von 12.900 im Jahr 2000 auf 34.100 im Jahr 2050.

2. Alzheimer-Demenz

2.1. Rückblick: Experten-Papier 2003

Die Diagnose der Demenz und ihres Schweregrades ist immer eine klinische Diagnose, die der Expertise eines Facharztes für Neurologie und/oder Psychiatrie bedarf. Die Symptome sind durch neuropsychologische Tests und klinische Skalen strukturiert zu objektivieren. Die Beurteilung der Schwere einer Demenz erfordert Wissen über kognitive Leistungen, Selbstständigkeit, soziale Beziehungen, Alltagsaktivitäten, Körperpflege und nicht kognitive Symptome wie Depression oder Agitiertheit.

Zuletzt wurden im Experten-Statement „Demenzen: Focus Cholinesterasehemmer“ des Jahres 2003 detaillierte Studienergebnisse mit Donepezil bei allen Stadien der Alzheimer-Demenz und bei vaskulärer Demenz präsentiert. Die Therapie mit Donepezil, einem Hemmstoff der zerebralen

Acetylcholinesterase (AChE-I), wurde bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz empfohlen, und es wurde Evidenz für die Wirksamkeit von Donepezil auch bei schwerer Alzheimer-Demenz basierend auf einer großen kontrollierten Studie aufgezeigt. Das Experten-Statement sprach sich daher gegen ein regelhaftes Absetzen einer wirksamen AChE-I-Therapie bei Fortschreiten der Demenz in schwere Stadien aus. Weiters ging das Experten-Statement 2003 auf die Responderproblematik bei Therapie mit AChE-I ein. Eine strukturierte Beurteilung der Wirksamkeit dieser Therapie wurde als notwendig erachtet. Eine eindimensionale Beurteilung mit einer Skala wurde abgelehnt. Vielmehr wurde ein fachärztliches Urteil unter Berücksichtigung verschiedener Hilfsmittel (Psychometrie, Skalen, Fremdanamnese, Pflegedokumentation, psychopathologischer Status, morphologische und funktionelle Bildgebung und Laborbefunde) empfohlen. Eine verlässliche Identifikation von Nonresponse auf AChE-I wurde wegen der individuell verschieden schnellen Progredienz der Demenzen und der Abhängigkeit der Testergebnisse von der Tagesverfassung der Patienten als schwierig beurteilt. Bei fraglicher Therapiereponse wurde 2003 ein Absetzversuch unter kontrollierten Bedingungen empfohlen, wobei insbesondere die Beurteilung des Patienten durch die pflegenden Angehörigen berücksichtigt werden sollte. Der AChE-I soll hierbei über eine Woche ausgeschlichen werden und der Patient nach weiteren vier Wochen neuerlich untersucht werden.

2.2. Generelle Position des Experten-Panels zur Cholinesterasehemmertherapie bei Alzheimer-Demenz

Der derzeitige Experten-Panel geht mit dem Statement 2003 konform und sieht die Verabreichung von zentralen Cholinesterasehemmern bei allen Patienten mit wahrscheinlicher Diagnose Morbus Alzheimer und mit milder oder mäßiger Demenzschwere als indiziert an. Derzeit werden in Österreich allerdings nur etwa 15% der betroffenen Patienten entsprechend behandelt. Die Therapie muss von einem Facharzt für Neurologie und/oder Psychiatrie verschrieben werden. Die Kooperation mit dem Hausarzt ist entscheidend für die optimale Betreuung des Patienten und das Weiterführen eines Behandlungsprotokolls. Gegebenenfalls muss die Medikamenteneinnahme kontrolliert werden, denn die Compliance ist bei Alzheimer-Patienten krankheitsbedingt sehr schlecht. Aufgrund klinischer Erfahrungen wirken Cholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz aller Schweregrade. Bei schweren Formen der Alzheimer-Demenz ist die Wirksamkeit, wie bereits im Exper-

ten-Statement 2003 beschrieben, für Donepezil in einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie nachgewiesen worden.

Der Erfolg einer Therapie mit Cholinesterasehemmern ist nicht alleine anhand der Ergebnisse eines MMSE zu beurteilen. Viel mehr muss die Evaluation eine Veränderung aller kognitiven und nicht kognitiven Defizite sowie Alltagsfunktionen und gegebenenfalls Lebensqualität und Betreuungsaufwand umfassen. Diese Beurteilung obliegt einem erfahrenen Facharzt für Neurologie und/oder Psychiatrie. Diese Kontrolle sollte zumindest alle sechs Monate nach Erreichen der Erhaltungsdosis stattfinden. Eine erwiesenermaßen wirksame Therapie eines dementen Patienten mit einem Cholinesterasehemmer sollte auch bei Erreichen des Stadiums der schweren Demenz nicht regelhaft abgesetzt werden, insbesondere nicht bei einem MMSE-Wert <10. Therapieunterbrechungen sind generell nach Möglichkeit zu vermeiden.

Ob eine Neueinstellung eines schwer dementen Patienten, der noch nie mit einem Cholinesterasehemmer behandelt worden war, auf einen Cholinesterasehemmer trotz des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung sinnvoll ist, muss vom zuständigen Facharzt individuell beurteilt werden. Im Zweifel ist ein strukturierter Therapieversuch wie beim leicht dementen Patienten zu initiieren. In diesem kommt es zum Abwägen des Nutzens der Therapie für den Patienten und die Angehörigen gegen die Nebenwirkungen und Kosten einer Therapiefortsetzung durch den Facharzt.

Ein Wechsel zwischen Cholinesterasehemmern ist eine übliche Strategie im klinischen Alltag. Gründe für einen Medikamentenwechsel sind mangelnder Therapieerfolg, kein anhaltender Therapieerfolg oder auch akute oder chronische Nebenwirkungen, die mit der Einnahme eines bestimmten Präparats in Zusammenhang stehen. Da die einzelnen Cholinesterasehemmer unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften aufweisen, besteht die Frage, ob es generell überlegene Effektivität eines Präparates gegenüber den anderen gäbe. Eine rezente Studie (Current Medical Research and Opinion 2005; 21: 1317–1327) befasste sich mit



Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Bancher
Abteilung für Neurologie, Waldviertelklinikum Horn



Univ.-Prof. Dr. Thomas Benke
Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck



Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco
Klin. Abt. für Klin. Neurologie, Univ.-Klinik für Neurologie, Wien



Univ.-Prof. Dr. Peter Fischer
Klin. Abt. für Allg. Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien



Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth
Psychiatrische Abt., Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Eisenstadt



Dir. Dr. Marion Kalousek
Ärztliche Direktion, SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

diesem Thema und erbrachte bezogen auf den primären Outcome keinen gesicherten Unterschied zwischen den beiden Cholinesterasehemmern Donepezil und Rivastigmin.

2.3. Neue Entwicklungen

In den letzten Jahren hat sich die Diskussion verstärkt, ob Cholinesterasehemmer tatsächlich relevante Therapievorteile bringen und ob ihr Einsatz kosteneffizient ist. Auslöser dieser Diskussionen waren Studien mit zum Teil beträchtlichen methodischen Mängeln.

2.3.1. Die AD-2000-Studie

Die AD-2000-Studie (The Lancet 2004; Jun 26; 363(9427): 2105–15) ist eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Donepezil. Ihr Fazit: „Donepezil wirkt nicht Kosten sparend; die sehr geringen Therapievorteile liegen nicht im relevanten Bereich.“

Die Studie weist allerdings methodische Mängel auf, die nachstehend zusammengefasst werden. Therapieunterbrechungen waren im Studiendesign eingeplant: Sie wirken bekanntlich negativ auf den klinischen Verlauf der Erkrankung. Zudem haben wiederholte Patientenrandomisierungen den Medikamenteneffekt maskiert, da eine Mischpopulation (vorbehandelt/nicht vorbehandelt) entstand, d.h., in der Plazebogruppe versteckte sich eine nicht näher definierte Verumgruppe, was die Zielparame-ter signifikant verändern kann. Die statistische Aussagekraft dieser

Studie ist gemindert infolge hochgradig reduzierter Patientenzahl zu Studienbeginn (statt geplanter 3.000 nur 566 Patienten) und Patienten-Dropouts im Studienverlauf, die Studiendauer wurde außerdem nachträglich von einem Jahr auf drei Jahre verlängert. Schließlich ist der primäre Zielparame-ter „Heimunterbringung“ eine Größe, die aus vielen auch therapieunabhängigen Faktoren resultiert.

2.3.2. Systematische Review-Artikel

In einem systematischen Reviewartikel zur Wirksamkeit der Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) in der Therapie der Alzheimer-Erkrankung wurden 22 Studien evaluiert (Kaduskiewicz H et al.: BMJ 2005; 331: 321–327). Das Resümee lautet: „Methodische Mängel und zu geringer Therapieeffekt“. Prinzipiell ist dieser Review-Artikel als limitiert anzusehen, und es gilt festzuhalten, dass in drei Cochrane Reviews 31 plazebokontrollierte Studien evaluiert wurden.

In der Publikation von Kaduskiewicz werden methodische Mängel der Studien und der moderate Effekt von Cholinesterasehemmern auf Gruppenbasis angeschuldigt. Es steht wohl außer Zweifel, dass selbst wenn einige der Studien methodisch nicht perfekt waren, für jede einzelne der Substanzen noch immer genügend einwandfreie Studien angeführt werden können, die für die Replikation der Effektivität von Cholinesterasehemmern ausreichen. Solche Studien stellten ja auch die Basis für die Zulassung der Substanzen durch FDA and EMEA dar. Es gibt kaum eine andere Substanzklasse, deren Effektivität in praktisch allen Studien mit adäquatem Design derart konsistent nachgewiesen wurde.

Die perfekte Studie frei von jeglicher Kritikmöglichkeit wird es wohl nie geben. Die Vorgangsweise von Kaduskiewicz und Koautoren, die vorhandenen Studien „einfach schlecht zu schreiben“ und ihnen global „flawed methods“ zu konstatieren, geht an der Evidenz eindeutig vorbei und berücksichtigt nicht die Sorgfalt und den enormen Aufwand, mit dem diese Studien durchgeführt wurden.

2.3.3. NICE

Das britische NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) stellt die evidenzbasierenden positiven Ergebnisse der Cholinesterasehemmer in der Alzheimer-Therapie nicht in Frage. Allerdings äußert sich NICE kritisch zur Kosteneffektivität dieser Substanzen im englischen und walisischen Gesundheitssystem, wie dem ersten Arbeitsentwurf dieser noch nicht publizierten Empfehlungen zu entnehmen ist. Es sei dahingestellt, inwiefern man die ökonomischen Überlegungen dieses für seine sozialen Härten bekannten Gesundheitssystems auf Österreich übertragen will. Dieses Expertengremium spricht sich gegen eine solche Vorgangsweise aus, besonders wenn man die methodischen Probleme berücksichtigt, die pharmakoökonomischen Berechnungen inhärent sind (siehe auch Punkt 7 dieses Statements).

2.3.4. Kommentar zu den kritischen Stellungnahmen

Der klinische Alltag unterscheidet sich gerade bei Alzheimer-Patienten oft von der Betreuungssituation von Patienten in wissenschaftlichen Studien. Ärzte behandeln keine Gruppen, sondern einzelne Alzheimer-Patienten, die ein unterschiedliches Ansprechen auf Cholinesterasehemmertherapie zeigen. Die Ansprechraten liegen einzelnen Studien zufolge bei bis zu 53% (Donepezil, Rogers). Generell ist aus



Prim. Univ.-Prof. Dr. Gunther Ladurner
Univ.-Klinik für Neurol., Paracelsus MPU Salzburg



Prim. Dr. Friedrich Leblhuber
Neurol.-psych. Geriatrie, Landesnerven- und psychiatrische Klinik Wagner-Jauregg, Linz



Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner
Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck



OA Dr. Georg Psota
Gerontopsychiatrisches Zentrum, PSD Wien



OA Dr. Michael Rainer
Psychiatrische Abt., Donauespital im SMZ Ost, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr
Neurol.-psychiatrische Abteilung, Krankenhaus Linz

klinischer Erfahrung festzustellen, dass Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung (MMSE 10 bis 26) von einer Therapie mit Cholinesterasehemmern gut profitieren. Der Effekt entspricht einer klinischen Progressionsverlangsamung von etwa sechs bis zwölf Monaten und bleibt bei Langzeitbehandlung bestehen. Für Donepezil, Rivastigmin und Galantamin sind Langzeiteffekte nachgewiesen worden. Patienten mit ausgezeichneter Response darf die Cholinesterasehemmertherapie nicht vorenthalten werden („Absetzen der Therapie“). Nonresponder mit geringeren den Effekt von Cholinesterasehemmern auf Gruppenbasis, aber trotzdem bleibt in den Studien ein konsistenter moderater Behandlungseffekt nachweisbar. Das derzeit übliche und empfehlenswerte Vorgehen kann nur sein, einen Cholinesterasehemmer zu verschreiben und die therapeutische Reaktion sorgfältig zu beobachten und zu dokumentieren. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass die Alzheimer-Erkrankung eine enorme Belastung für die Patienten und eine zunehmende Pflegebürde für Betreuende darstellt. Der gezielte Einsatz der Cholinesterasehemmer kann diese Belastungen reduzieren.

3. Mild Cognitive Impairment (MCI)

MCI kann in vielen Fällen als Vorstufe einer Demenzerkrankung bezeichnet werden und beschreibt ein klinisches Bild, das durch eine objektiv messbare, leichte kognitive Störung, ohne dass

bereits Demenz besteht, gekennzeichnet ist. Ungefähr zehn bis 15% jener Patienten, bei denen MCI sich in einer amnestischen Störung manifestiert, entwickeln im folgenden Jahr eine Demenz vom Alzheimer-Typ. Sind multiple kognitive Funktionen betroffen, kann eine sehr frühe Konversion resultieren. In einem hohen Prozentsatz ist MCI ein Prodromalstadium der Alzheimerschen Erkrankung. Therapeutisches Ziel ist daher die Verhinderung oder Verzögerung dieser Konversion. Eine zugelassene medikamentöse Therapie existiert nicht.

3.1. Donepezil bei MCI

Bisher wurden zwei doppelblinde, plazebokontrollierte randomisierte Studien zur Wirksamkeit von Donepezil bei Patienten mit MCI durchgeführt. Die „Donepezil-401-Studie“ lief über 24 Wochen und inkludierte 270

Patienten mit 10mg Donepezil versus Plazebo (Salloway S et al.: Neurology 2004; 63: 651–657). Eine weitere – überwiegend öffentlich gesponserte – Studie inkludierte 769 Patienten, die 10mg Donepezil versus 2000 IE Vitamin E und Plazebo täglich über drei Jahre erhielten (Petersen RC et al.: N Engl J Med 2005; 352).

In Studie 401 war bezüglich der primären Outcome-Maße kein signifikanter Unterschied zwischen Donepezil und Plazebo erkennbar. Einige der sekundären Outcome-Maße zeigten allerdings eine teils signifikante Überlegenheit von Donepezil. Mehr Patienten unter Donepezil erfuhren Verbesserungen im ADAS-cog, in Tests für Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit sowie in der globalen Patienteneinschätzung.

In der zweiten Studie war das primäre Outcome-Maß die Konversion zu manifester Demenz vom Alzheimer-Typ nach drei Jahren. Sekundäre Outcome-Maße umfassten Kognition und Funktion. Verglichen mit Plazebo zeigten weder Vitamin E noch Donepezil einen Unterschied bezüglich der Konversion zu Demenz nach drei Jahren. Allerdings zeigte sich nach zwölf Monaten ein signifikanter Vorteil von Donepezil, der sich auch in den sekundären Outcome-Maßen (MMSE, ADAS-cog, CDR, sprachliche Funktionen) niederschlug. Dieser Effekt war transient und nach 18 Monaten in der Gesamtgruppe nicht mehr nachweisbar. Eine Sekundäranalyse ergab, dass in der Subgruppe der ApoE-4-Träger ein signifikanter Effekt auf die Konversion zu jedem Zeitpunkt im Studienverlauf nachweisbar war. Die Autoren folgern, dass Donepezil die Diagnose einer manifesten Demenz vom Alzheimer-Typ um ein Jahr hinauszögern kann, dass der positive Effekt aber transient ist. Die deutlicher positiven Ergebnisse bei ApoE-4-Trägern erfordern weitere Untersuchungen. Allerdings ist eine gezielte ApoE-Genotypisierung gegenwärtig weiterhin nicht als indiziert anzusehen. MCI-Patienten sind eine Hochrisikogruppe und sollten in jedem Fall in Bezug auf eine Therapieeinleitung engmaschig kontrolliert werden.



Dr. Susanne Schmidegg
Neurol.-psychiatrische Abteilung,
Krankenhaus Linz



Prim. Dr. Wolfgang Soukop
Neurologie,
Krankenhaus
Wiener Neustadt



Prim. Dr. Andreas Walter
5. Med. Abt.,
Geriatrizentrum
am Wienerwald,
Wien



Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata
Klin. Abt. für
Sozialpsychiatrie,
Univ.-Klinik für Psychiatrie,
Wien



Dr. Albert Wuschitz
Niedergelassener
Facharzt für
Neurologie und
Psychiatrie, Wien

mit durch die NINDS-AIREN-Kriterien definierter vaskulärer Demenz untersuchten (Black S et al.: Studie 307. Stroke 2003; 34: 2323–2332 und Wilkinson D et al.: Studie 308. Neurology 2003; 61: 479–486).

Die Studie 307 über 24 Wochen inkludierte 603 Patienten, die entweder mit 5mg oder 10mg Donepezil versus Plazebo therapiert wurden. Die Studie 308 inkludierte bei gleichem Design und gleicher Laufzeit 616 Patienten. Die primären Outcome-Maße waren ADAS-Cog und CIBIC-Plus. Sekundäre Outcomemaße waren MMSE, CDR und Alzheimer Disease Functional Assessment and Change Scale (ADFACS). In der Studie 307 zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse für das 5mg- und 10mg-Regime gegenüber Plazebo auf der ADAS-Cog Skala zu allen Zeitpunkten der Untersuchungen. Bei der Studie 308 waren signifikante Unterschiede nach der sechsten Woche festzustellen. Die Studie 307 wies mittels CIBIC-plus gemessene Verbesserungen in den globalen Funktionen in der 5mg-, nicht aber in der 10mg-Gruppe auf. Die Studie 308 zeigte signifikant häufiger Verbesserungen auf der CIBIC-plus Skala für beide Behandlungsgruppen gegenüber Plazebo.

In beiden Studien zeigten sich positive Effekte in den sekundären Outcomemaßen. Die Alltagsaktivitäten blieben bei den behandelten Gruppen in beiden Studien auf dem Ausgangsniveau, während in den Plazebogruppen eine progrediente Verschlechterung eintrat. Diese Unterschiede waren in der Studie 307 für beide Donepezil-Dosierungen signifikant, in der Studie 308 nur für die 10mg-Dosierung. Zusätzlich liegen gepoolte Auswertungen der Studien 307 und 308 vor (Salloway SP et al.: 16th AAGP Meeting. 2003). Diese zeigen signifikant bessere Ergebnisse gegenüber Plazebo für die Kognition (ADAS-Cog und MMSE) in der 5mg- und 10mg-Gruppe, für die globale Funktion in der Gesamt- und in der 5mg-Gruppe mit einem nicht signifikanten Trend für die 10mg-Gruppe auf dem CIBIC-plus und für die 10mg-Gruppe auf der CDR sowie für Alltagsaktivitäten in beiden Dosisgruppen. Donepezil wurde generell gut toleriert, die Nebenwirkungsrate war in der 10mg-Gruppe höher.

4. Vaskuläre Demenz

4.1. Donepezil bei vaskulärer Demenz

Bisher wurden zwei doppelblinde plazebokontrollierte randomisierte Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit von Donepezil bei Patienten

4.2. Status der Zulassung

Die Einreichung von Donepezil für die Zulassung vaskuläre Demenz an die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA und an die europäische Zulassungsbehörde EMA erfolgte nach Abschluss der beiden Studien 307 und 308 und wurde im April 2004 zurückgezogen. Drei Punkte werden für die bisherigen Schwierigkeiten bei der Zulassung ins

Treffen geführt: Die Verwendung von Skalen, die nicht für den Einsatz „vaskuläre Demenz“ validiert sind, das Fehlen eines konsistenten signifikanten Unterschieds für globale Funktion in einer Studie und die relativ kurze Laufzeit der Studien. Studien zur Validierung der Skalen sind im Gange. Die laufenden klinischen Studien für den Einsatz von Donepezil bei vaskulärer Demenz werden nun beschleunigt. Diese zusätzlichen Daten werden bei Einlangen an die FDA übermittelt und der Antrag für die Indikation vaskuläre Demenz auch im EU-Raum erneuert.

Aufgrund der vorliegenden Datenlage, die insgesamt weniger ausführlich ist als jene zur Alzheimer-Demenz, kann man davon ausgehen, dass Donepezil in der Indikation vaskuläre Demenz wahrscheinlich wirksam ist. Donepezil kann Patienten mit vaskulärer Demenz empfohlen werden. Es besteht zudem Evidenz aus einer plazebokontrollierten, doppelblinden Studie, dass Cholinesterasehemmer auch bei Mischformen der Demenz wirksam sein können. Um die Wirksamkeit weiter zu untermauern, müssen jedoch Studien über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Da keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen der 5mg- und 10mg-Dosierung beobachtet wurden, ist wegen des geringeren Nebenwirkungspotenzials die 5mg-Dosierung vorzuziehen.

5. Parkinson und andere Demenzerkrankungen

Im Laufe einer Parkinsonerkrankung entwickeln bis zu 40% aller Patienten eine Demenz. Wenn diese innerhalb eines Jahres nach Beginn der motorischen Symptomatik auftritt und mit optischen Halluzinationen, Wahnideen und Schwankungen der Hirnleistung verbunden ist, wird sie als Demenz mit Lewy-Körperchen bezeichnet (McKeith et al.: *Neurology* 1996; 47: 1113–24). Entwickelt sich die Demenz zwei oder mehr Jahre nach Auftreten der motorischen Symptomatik, wird sie als Demenz im Rahmen einer Parkinson-Krankheit bezeichnet. In Österreich dürften etwa 8.000 bis 10.000 Personen an einer Parkinson-Demenz oder Demenz mit Lewy-Körperchen leiden.

5.1. Donepezil bei Parkinson-Demenz

In der Indikation „Demenz im Rahmen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms“ wurde Donepezil bis dato in zwei doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierten Studien untersucht. In einer dieser Studien (Ravina B et al.: *JNNP* 2005; 76: 934–9) wurden 22 Patienten im Verhältnis von 1:1 einer zehnwöchigen Behandlung mit Donepezil mit anschließender zehnwöchiger Behandlung mit Plazebo bzw. einer zehnwöchigen Behandlung mit Plazebo und anschließend zehn Wochen Donepezil zugeordnet. Im primären Zielparame-ter ADAS-cog zeigte sich kein statistischer Unterschied zwischen Donepezil und Plazebo (Unterschied 1,9 Punkte; $p=18$). Die sekundären Zielparame-ter MMSE (Mini-Mental State Examination) sowie der klinische Gesamteindruck einer Verbesserung ergaben signifikant bessere Werte unter Donepezil (Gruppenunterschied 2 bzw. 0,37 Punkte; $p=0,0044$ bzw.

0,0056). Keine Verbesserung fanden sich in der BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Es zeigten sich auch keine signifi-kanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen.

In einer zweiten Studie (Aarsland et al.: *JNNP* 2002; 72: 708–12) mit 14 Patienten und ähnlichem Design gab es beim primären Zielparame-ter MMSE einen Gruppenun-terschied (Donepezil-Phase versus Plazebo-Phase) von 1,5 Punkten ($p=0,013$) sowie in der globalen Beurteilungsska-la des Schweregrades der Demenz CIBIC-plus einen Grup-penunterschied von 0,8 Punkten ($p=0,034$). Keine signifi-kanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich beim neuropsychiatrischen Inventar sowie in der Schwere der Parkinson-Symptome (UPDRS III).

Abgesehen von diesen kleinen, kurz dauernden Studien, die einer Verifikation bedürfen, liegen noch Kongress-berichte sowie offene Beobachtungen vor, die auf eine Verbesserung der Demenz und psychotischer Symptome durch Donepezil und eine gute Verträglichkeit hinweisen.

6. Nicht kognitive Symptome

Bei mehr als 80% der an Demenz erkrankten Menschen treten im Krankheitsverlauf nicht kognitive Störungen (psy-chotische Störungen, affektive Störungen, Verhaltensstö-rungen) auf. Die Verhaltensauffälligkeiten kommen einzeln oder kombiniert vor. Die häufigsten Symptome sind Angst- und Erregungszustände, aggressives Verhalten, Depressi-onen, Wahnideen (Bestahlungs- oder Verfolgungswahn), Halluzinationen sowie gestörter Tag-Nacht-Rhythmus. Diese nicht kognitiven Störungen belasten die Angehörigen oft stärker als kognitive Defizite. Häufig führen die Verhaltens-auffälligkeiten dazu, dass eine häusliche Pflege nicht mehr möglich ist. Sie sind bei vielen Patienten der Grund für die Pflegeheimweisung. Um diese Verhaltensauffälligkeiten adäquat zu behandeln, sollten zuerst mögliche Auslöser identifiziert und nach Möglichkeit behoben werden.

6.1. Donepezil in der Therapie von Verhaltensstörungen

Die retrospektiven Analysen von randomisierten, kon-trollierten Zulassungsstudien für Cholinesterasehemmer zeigten, dass sich vor allem der Cholinesterasehemmer Do-nepezil positiv auf Verhaltensauffälligkeiten von Patienten mit Alzheimer-Demenz auswirkt. Die Evidenz für andere Cholinesterasehemmer ist diesbezüglich weniger deutlich. Allerdings wurden Alzheimer-Patienten mit schweren Ver-haltensauffälligkeiten von diesen Studien ausgeschlossen. Diese Patienten wurden bevorzugt in Studien mit Antipsy-chotika aufgenommen. Ein direkter Vergleich zwischen den beiden Substanzklassen ist daher bislang nicht möglich.

Eine Studie zu Donepezil bei Patienten mit signifikanten Verhal-tenauffälligkeiten ist hervorzuhe-ben (Holmes C et al.: The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;

Jul 27; 63(2): 214-9). Der primäre Endpunkt war nicht die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten, sondern erstmals die Wirkung des Cholinesterasehemmers auf die Häufigkeit und Schwere von Verhaltensauffälligkeiten.

In diese doppelblinde Studie wurden 134 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMSE 10 bis 27) aufgenommen. Sie mussten zumindest drei Demenz-assoziierte Verhaltensstörungen aufweisen (Score im Neuropsychiatrischen Inventar, NPI >11). Sie wurden zunächst täglich mit 5mg, dann mit 10mg Donepezil behandelt. Die Verhaltensauffälligkeiten reduzierten sich in dieser Studienphase bei allen Patienten. Nach zwölf Wochen wurden die Patienten dann für weitere zwölf Wochen randomisiert und entweder mit 10mg Donepezil oder Plazebo weiterbehandelt. In der Plazebogruppe wurden in dieser zweiten Studienphase die Verhaltensstörungen wieder stärker, unter fortgesetzter Donepezil-Therapie schwächten sie sich dagegen weiter ab. Der Unterschied zwischen Verum und Plazebo entsprach dabei etwa sechs Punkten im verwendeten NPI-Score, eine Differenz, die als klinisch relevant bewertet wird. Auch auf die Belastung der Pflegepersonen hatte die Therapie mit dem Cholinesterasehemmer positive Effekte. Die Studie ist auch deshalb sehr aussagekräftig, weil zuerst alle Patienten aktiv behandelt wurden, erst in der zweiten Phase wurde die Randomisierung von Donepezil und Plazebo vorgenommen.

Aufgrund derzeitiger Studienlage sollte bei Alzheimer-Patienten mit weniger schwer ausgeprägten nicht kognitiven Störungen nicht primär mit Psychopharmaka behandelt, sondern zunächst der mögliche Effekt einer antidementiven Therapie abgewartet werden. Häufig stellen Arzt und Angehörige fest, dass mit der kognitiven Besserung auch die nicht kognitiven Symptome zurückgehen. Die Therapie mit dem Cholinesterasehemmer Donepezil kann nicht nur die kognitiven Leistungen verbessern, sondern auch positive Effekte auf neuropsychiatrische Symptome wie Agitiertheit, Reizbarkeit, Angst, Depressionen oder Apathie haben.

7. Pharmakoökonomie

Der Bereich der Gesundheitsökonomie als Teildisziplin der Mikroökonomie der Volkswirtschaftslehre beschäftigt sich mit der Frage der effizienten Verteilung immer knapper werdender Mittel unseres Gesundheitssystems. Demenzielle Erkrankungen, welche aus heutiger Sicht aufgrund der demografischen Entwicklung der Bevölkerung zunehmend an Bedeutung gewinnen, stellen bereits heute einen bedeutenden Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar (CDC National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000). Bei den Kostenfaktoren wird zwischen direkten (Medikamentenkosten, Kosten der Untersuchung, Lohnkosten für Ärzte und Pflegepersonal, Hospitalisationskosten usw.) und indirekten Kosten (Kosten, die durch den Arbeits- oder Produktionsaus-

fall entstehen, Pflegekosten und Erwerbsausfall durch Angehörigenpflege) unterschieden. Aufgrund der hohen indirekten Kosten sind bei Demenzerkrankungen die Kosten für Medikamente verhältnismäßig gering. Studien haben gezeigt, dass Donepezil in der Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz sogar kostensparend ist, wenn die Gesamtkosten einer Erkrankung herangezogen werden (Wimo A et al.: An economic evaluation of Donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2003, 15: 44–54; Neumann P.J: Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1138–1145).

Im Allgemeinen bestehen aber bezüglich der Berechnungen der Kosteneffizienz von Therapieformen bei Demenzpatienten eine Reihe offener Diskussionspunkte. Ist schon die Berechnung der indirekten Kosten durch Unschärfe und unterschiedliche Betrachtungsweise gekennzeichnet, so stößt man bei den intangiblen Kosten (Kosten, welche den Verlust an Lebensqualität beziffern) an die Grenze einer objektivierbaren Messung und Interpretation.

Bei den Konzepten zur Erfassung der Lebensqualität besteht heute weitgehend Konsens darüber, dass die Angabe der empfundenen Lebensqualität in der Regel nur durch den Patienten selbst erfolgen sollte, was bei demenziellen Erkrankungen problematisch und in der Regel nicht umsetzbar erscheint. Derzeit existieren nur wenige Instrumente (CQOL-AD, QOLAS, DqoL, CBS) welche geeignet erscheinen, Lebensqualität bei Demenzkranken annähernd zu erfassen.

Vor diesem Hintergrund wird ersichtlich, dass bei demenziellen Erkrankungen pharmakoökonomische Studien wie die Kosten-Nutzwert-Analyse, in welcher ausschließlich Angaben bezüglich der gewonnenen Lebensjahre und der Lebensqualität als Messgrößen einfließen, kritisch hinterfragt werden sollten. Die Messung der Lebensqualität ist grundsätzlich methodisch schwierig, da diese ein nicht direkt beobachtbares Phänomen ist und nur in Modellen annähernd quantifiziert werden kann. Im Besonderen die subjektive Lebensqualität – Gefühle, Emotionen und deren subjektive Interpretation und Wertung – entzieht sich bei fortgeschrittenen Demenzerkrankungen weitgehend einer quantifizierbaren Bestimmung.

Ohne Lösung der methodischen Probleme der aktuellen pharmakoökonomischen Studien sollten zur Zeit pharmakoökonomische Überlegungen keinen Einfluss auf die Therapie der Alzheimer-Erkrankung haben. Dies wird auch von den US-amerikanischen (FDA) und europäischen (EMA) Zulassungsbehörden bestätigt.

Zudem sind internationale pharmakoökonomische Studien oder solche aus anderen Ländern wegen der Heterogenität und Nichtübertragbarkeit von verschiedenen Gesundheitssystemen sowie wegen interkultureller Unterschiede nur bedingt für die spezifische Situation in Österreich aussagekräftig.