

- Die Alltagsaktivitäten gemäß Urteil der Betreuer, erhoben mit dem siebenteiligen Minimum Data Set – Activities of Daily Living (MDS-ADL₇)

In beiden Gruppen beendeten über 80% der Patienten die Doppelblindphase. Nach 26 Wochen war der SIB-Score in der Plazebo-Gruppe von anfangs durchschnittlich 69,9 Punkten um 3,0 Punkte gesunken, was eine Verschlechterung bedeutet. In der Galantamin-Gruppe lag er zu diesem Zeitpunkt 1,9 Punkte über dem Ausgangswert von 67,1 Punkten. Der Unterschied zwischen Galantamin- und Plazebo-Gruppe war mit $p=0,006$ statistisch signifikant.

In Bezug auf den zweiten primären Endpunkt ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der MDS-ADL₇-Score verschlechterte sich in der Galantamin-Gruppe um 1,2 Punkte und in der Plazebo-Gruppe um 1,6 Punkte (ausgehend von 11,9 bzw. 12,6 Punkten; $p=0,383$ für den Gruppenunterschied).

Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem die einzelnen Domänen der SIB ausgewertet. Signifikante ($p<0,05$) Unterschiede zugunsten von Galantamin ergaben sich dabei in Bezug auf

Gedächtnis, Praxis und visuell-räumliches Leistungsvermögen, ansatzweise auch in Bezug auf Sprache und Aufmerksamkeit.

In Bezug auf die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen war Galantamin mit Plazebo vergleichbar. Mindestens eine unerwünschte Wirkung hatten 88,4% (Galantamin) und 88,5% (Plazebo) der Patienten, mindestens eine schwere unerwünschte Wirkung kam bei 17,9% bzw. 20,5% vor. Individuelle unerwünschte Wirkungen traten teils in der Galantamin-Gruppe (z. B. Nausea, Agitiertheit), teils in der Plazebo-Gruppe (z. B. Harnwegsinfekte, Diarrhö) etwas häufiger auf. Jeweils 14,5% der Patienten brachen die Studie wegen einer unerwünschten Wirkung ab. Auffällig ist, dass in der Galantamin-Gruppe weniger Todesfälle auftraten (3,9% vs. 10,5%, $p=0,012$).

Diskussion

Das Studienziel, der Nachweis der Wirksamkeit von Galantamin bei Patienten mit schwerer Demenz, wurde nur in Bezug auf einen der beiden primären Endpunkte erreicht. Immerhin zeigt die Studie aber, dass auch bei Patienten mit

fortgeschrittener Alzheimer-Demenz noch Arzneimittelwirkungen auf die kognitive Funktion möglich sind, die für die Alltagsfunktion der Patienten und den Umgang der Betreuer mit ihnen von Bedeutung sein können. Nach Meinung von Prof. Riepe ist es angesichts dieser Ergebnisse fragwürdig, die Therapie mit Galantamin in einem fortgeschrittenen Stadium der Demenz abzusetzen, wie es die klinischen Richtlinien derzeit noch vorsehen.

Quellen

Prof. Dr. Alistair Burns, Manchester, Satellitensymposium „Alzheimer-Demenz: Vertrauen der Stärke“, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH im Rahmen des 81. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Hamburg, 10. September 2008.

Prof. Dr. med. Matthias W. Riepe, Ulm, Pressekonferenz „SERAD-Studie: Effekte von Galantamin bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz“, Hamburg, 10. September 2008, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

Burns A, et al. The SERAD study: galantamine improves cognitive function in nursing home patients with severe Alzheimer's disease [Poster]. 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), Madrid, 23. bis 26. August 2008.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie

Donepezil bei CADASIL unwirksam

Die zerebrale autosomale dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL) ist eine Modellkrankheit für die vaskuläre Mikroangiopathie. Leitsymptom ist die vaskuläre Demenz. In einer großen randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie waren 10 mg/d Donepezil nicht besser wirksam als Plazebo.

Cholinesterasehemmer wie Donepezil (Aricept®) sind für die Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen. Es gibt auch positive Studien bei Patienten mit vaskulärer Demenz, wobei diese aber aufgrund methodischer Mängel nicht zur Zulassung von Donepezil in dieser Indikation führten. Der Hauptkritikpunkt an den Studien bei Patienten mit vaskulärer Enzephalopathie war die Tatsache, dass dieselben Messinstrumente verwendet wurden wie bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung.

Die zerebrale autosomale dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL) ist eine genetische Krankheit, die zu lakunären Schlaganfällen, Veränderungen der weißen Substanz im Gehirn und im Endstadium zu einer vaskulären Demenz führt. Diese Krankheit ist daher eine Modell-Krankheit für den Einsatz von neuen Behandlungsformen, die eine vaskuläre Demenz bessern oder das Fortschreiten der Demenz verhindern sollen.

In die vorliegende Studie, die in der Neurologischen Universitätsklinik in München koordiniert wurde, wurden 168 Patienten mit CADASIL und einem mittleren Alter von 55 Jahren eingeschlossen. 86 Patienten wurden mit 10 mg/d Donepezil und 82 Patienten mit Plazebo behandelt. Einschlusskriterium war ein Wert auf der Mini-Mental-State-Examination-Skala (MMSE) zwischen 10 und 27 und ein Zeitwert bei dem Trail-making-Test B, der mindestens 1,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert lag. Die Behandlung erfolgte über 18 Wochen, der primäre Endpunkt war die Änderung in einem Score, der das Ausmaß kognitiver Störungen bei Patienten mit vaskulärer Demenz misst (V-ADAS-cog). Für die Endauswertung standen 161 Patienten zur Verfügung. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die mit Donepezil und Plazebo behandelt wur-

den. Für einige der sekundären Endpunkte ergab sich eine Überlegenheit von Donepezil. Zehn Patienten, die mit Donepezil behandelt wurden, brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab verglichen mit sieben Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

Kommentar

Diese internationale Studie ergab keine überzeugende Wirksamkeit

von Donepezil bei Patienten mit einer genetisch determinierten Form einer vaskulären Demenz. Das Ergebnis ist wichtig, da es darauf hindeutet, dass möglicherweise Donepezil generell bei der vaskulären Demenz unwirksam ist. Eine andere potenzielle Erklärungsmöglichkeit ist aber die relativ geringe Patientenzahl und die Tatsache, dass es weiterhin keine optimalen Messinstru-

mente für das Ausmaß kognitiver Störungen bei Patienten mit vaskulärer Demenz gibt.

Quelle

Dichgans M, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurology* 2008;7:310–8.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Rückfallprophylaxe in der Schizophrenie

Wenig Unterschiede zwischen Risperidon und niedrig dosiertem Haloperidol nach erster Episode

Bei Patienten nach der ersten schizophrenen Episode ergab die doppelblinde Behandlung mit Risperidon oder Haloperidol in Dosen zwischen 2 und 4 mg/d keine Unterschiede in der Rate der Verschlechterung und der Zeit bis zur Verschlechterung, in der Symptombesserung oder Verbesserung der Lebensqualität. Extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS) traten unter Haloperidol geringfügig, aber nicht signifikant häufiger auf als unter Risperidon.

In Studien mit Patienten, die bereits mehrere schizophrene Episoden hatten, waren Antipsychotika der zweiten Generation („atypische“ Antipsychotika) älteren Substanzen („typische“ Antipsychotika) in der Verhütung oder Verzögerung eines weiteren Rückfalls überlegen. Unter den neueren Antipsychotika traten zudem weniger häufig EPMS auf. Es wird allerdings auch vermutet, dass das bessere Verträglichkeitsprofil in Vergleichsstudien möglicherweise mit einer zu hohen Dosierung der älteren Antipsychotika zusammenhängen könnte. Auch sind in neuen Studien bei Patienten mit mehreren Episoden keine Unterschiede in der Abbruchrate zwischen neuen und älteren Substanzen gefunden worden.

Die vorliegende Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die ihre erste Episode hatten (first-episode schizophrenia). Die Patienten wurden in 13 deutschen psychiatrischen Universitätsklinken zwischen September 2000 und März 2004 zunächst stationär acht Wochen doppelblind mit niedrig dosiertem Haloperidol oder Risperidon behandelt. Die Aufdosierung wurde mit beiden Antipsychotika in 1-mg-Schritten

bis zu einer Zieldosis von 2 bis 4 mg/d vorgenommen. Patienten, die sich ausreichend gebessert hatten, wurden unter Beibehaltung des doppelblinden Designs und der bisherigen Dosis in einer einjährigen Prophylaxe-Studie ambulant weiterbehandelt.

Zur Kompensation der hohen Abbruchrate in der Akutstudie wurden weitere Patienten offen acht Wochen akut mit Haloperidol behandelt und bei ausreichender Besserung randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit Haloperidol oder Risperidon in der Langzeitstudie zugeteilt. In diesen Teil der Studie wurden Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren eingeschlossen, die in der Akutstudie erfolgreich behandelt wurden (CGI-I [Clinical Global Impression – Improvement] mit einem Score ≤ 3 , d. h. etwas besser, viel besser oder sehr viel besser) und die nicht mehr stationär behandelt werden mussten. Ausschlusskriterien waren unter anderen: geistige Behinderung, ernsthafte körperliche Erkrankung, Schwangerschaft.

Ziel der Studie war die Untersuchung der prophylaktischen Wirksamkeit und der Verträglichkeit von niedrig dosiertem Haloperidol im Vergleich zu Risperidon bei Patienten mit der ersten Episode.

risidon bei Patienten mit der ersten Episode.

Primärer Messparameter war ein Rückfall. Er war definiert als Anstieg des Positivscores der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) um > 10 Punkte, CGI-I Score ≥ 6 (viel schlechter, sehr viel schlechter) sowie eine Abnahme des Global-Assessment-of-Functioning-(GAF-)Scores um > 20 Punkte zwischen zwei Arztbesuchen (die Visiten wurden in 14-tägigem Abstand durchgeführt).

Da während der Studie kein Rückfall nach dieser Definition auftrat, wurden post hoc andere Messparameter formuliert, wie die „deutliche klinische Verschlechterung“. Sie war eingetreten, wenn einer der drei Rückfallparameter erfüllt war oder auch bei einem Anstieg des PANSS-Positivscores um ≥ 7 Punkte verbunden mit der Abnahme des GAF-Scores um ≥ 15 Punkte.

Sekundäre Messparameter waren unter anderen: vorzeitiger Abbruch, unerwünschte Wirkungen oder Veränderungen in der Psychopathologie.

Nach Ende der Akutstudie wurden 158 Patienten in die Langzeitstudie eingeschlossen. Von ihnen kamen 151 in die ITT-Analyse (Haloperidol: $n=74$; Risperidon: $n=77$). Die mittlere Dosis lag in der Langzeitphase bei 3,6 mg/d Haloperidol und 3,9 mg/d Risperidon. Ein Rückfall trat nicht auf. Eine deutliche klinische Verschlechterung zeigte sich bei 8,1% der Haloperidol- und 9,1% der Risperidon-Patienten ($p > 0,05$). Auch die mittlere Zeit bis zum Auftreten der Verschlechterung (Haloperidol 40,5 Wochen; Risperidon 38,8 Wochen) war unter beiden Behandlungen nicht signifikant verschieden.