

higkeit ist stärker beeinträchtigt als bei depressiven Störungen.

Therapeutische Möglichkeiten

Zur Therapie werden meist folgende Arzneimittel eingesetzt:

- Antidepressiva
- Anxiolytika (Benzodiazepine, Buspiron)
- Antikonvulsiva wie Pregabalin
- Opipramol

Seit Juli 2008 ist mit Duloxetin ein dual wirkender, selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) für die Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen. Seine Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit generalisierter Angsterkrankung konnte unter anderem in vier neun- bis zehnwöchigen Studien zur Akutbehandlung mit fester (60 bzw. 120 mg/d) oder flexibler (60 bis 120 mg/d) Dosierung im Vergleich zu Placebo gezeigt werden.

In allen Studien verringerten sich durch den SNRI Angstsymptome signifikant, erfasst mit der Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA), und zwar wurde sowohl die psychische als auch die somatische Angst gebessert. Ferner besserte Duloxetin signifikant die allgemeine Beein-

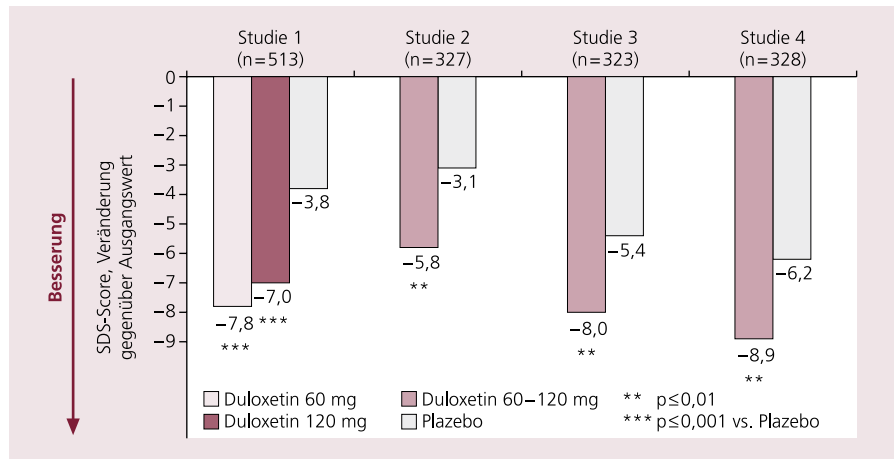


Abb. 1. Duloxetin bessert die allgemeine Beeinträchtigung bei Patienten mit generalisierter Angststörung, gemessen mit der Sheehan Disability Scale (SDS)

trächtigung der Patienten, gemessen mit der Sheehan Disability Scale (SDS) (Abb. 1). Auch das Rückfallrisiko wurde vermindert.

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Duloxetin bei Patienten mit Schmerzen zu einer signifikanten Schmerzreduktion führte.

Das Verträglichkeitsprofil von Duloxetin ist mit dem bei der Behandlung von Depressionen vergleichbar. Am häufigsten war Übelkeit, die jedoch meist als leicht oder mäßig schwer einzuordnen war. Sie trat vor allem zu Beginn der Behandlung auf und führte nur selten

zum Abbruch der Behandlung. Weitere Nebenwirkungen waren zum Beispiel Verstopfung, trockener Mund, Schläfrigkeit, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit und verminderte Libido.

Quelle

Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Pressegespräch „Den Teufelskreis der generalisierten Angststörung an zwei Stellen durchbrechen? – Therapieoptionen mit Cymbalta[®]“, veranstaltet von Lilly Deutschland GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG beim 21. Kongress des European College of Neuropsychopharmacology, Barcelona, 30. August 2008.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Antidementiva

Galantamin bei schwerer Alzheimer-Demenz

Bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz verhinderte die sechsmonatige Behandlung mit Galantamin (Reminyl[®]) den kognitiven Abbau. Der Funktionsverlust in Bezug auf Alltagsaktivitäten wurde nicht beeinflusst. Diese Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie bestätigen aber, dass auch bei fortgeschrittener Demenz die Hirnfunktion noch moduliert werden kann.

Galantamin ist zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassen. Zur Behandlung der *schweren* Alzheimer-Demenz steht bislang nur Memantin zur Verfügung. In der Praxis stellt sich oft die Frage, wie lange eine Therapie mit einem Antidementivum weitergeführt werden soll. Auch unter diesem Aspekt wäre es wichtig zu wissen, ob das Antidementivum auch in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien noch wirksam ist.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Galantamin bei schwerer Alzheimer-Demenz wurde nun in einer großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 55 Zentren in zehn europäischen Ländern untersucht. An der SERAD-Studie (SERAD = Safety and efficacy of galantamine [Reminyl[®]] in severe Alzheimer's disease) nahmen 407 demenzkranke Bewohner von betreuten Einrichtungen oder Pflegeheimen teil. Sie waren durchschnittlich 83 Jahren

alt und wiesen eine schwere Demenz auf, definiert als MMSE-Score (Minimal state examination) von 5 bis 12 Punkten. Die Patienten erhielten sechs Monate lang doppelblind zweimal täglich Galantamin (n=207) oder Placebo (n=200). Die Galantamin-Dosis wurde alle vier Wochen erhöht, von 8 mg/d über 16 mg/d auf 24 mg/d; aus Verträglichkeitsgründen konnte sie für den Rest der Studienlaufzeit auf 16 mg/d reduziert werden, davon wurde bei etwa 13% der Patienten Gebrauch gemacht. Die Studie wurde mit dem Ziel einer Zulassungserweiterung durchgeführt und hatte deshalb *zwei* primäre Endpunkte:

- Die kognitive Leistungsfähigkeit, erhoben mit der Severe Impairment Battery (SIB), einer Fremdbeurteilungsskala, die auf Patienten mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung zugeschnitten ist

- 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, Praxie 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-