

dagegen ab. Der REM-Schlaf wurde nach vorübergehender Zunahme ebenfalls reduziert. Die objektiven Daten aus dem Schlaflabor stimmten gut mit dem subjektiven Urteil der Patienten überein, die vor allem über gesteigerte Vitalität berichteten.

Die schleichende Aufdosierung führte zu einer deutlichen Verbesserung der Verträglichkeit. Nebenwirkungen wie

Übelkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen und Enuresis konnten auf diese Weise reduziert werden.

Der Einsatz des hochpotenten Narkotikums sollte jedoch unter sorgfältiger Anleitung und Begleitung des Patienten erfolgen, Kombination mit Alkohol sollte vermieden werden.

Quelle

Y. Dauvilliers, Montpellier, Frankreich, S. Overeem, Leiden, Niederlande, C. Bassetti, Zürich, Schweiz, G. Mayer, Schwalmstadt, M. Billiard, Montpellier, Frankreich. Symposium „Modern approaches to management of narcolepsy with cataplexy“, veranstaltet von der UCB GmbH im Rahmen des Congress of the World Association of Sleep Medicine in Berlin, 17. Oktober 2005.

Dr. Günter Seelinger,
Berlin

Demenz bei Parkinson-Krankheit

Moderate Verbesserung durch Rivastigmin

Die Behandlung mit Rivastigmin (Exelon®) führte bei Patienten mit Demenz bei Parkinson-Krankheit zu einer moderaten, aber signifikanten Verbesserung. Ein klinisch relevanter Nutzen wurde bei knapp 20 % der behandelten Patienten festgestellt. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren entsprechend dem Wirkungsmechanismus von Rivastigmin Übelkeit und Erbrechen.

Parkinson-Patienten leiden häufig an einer mit der Parkinson-Krankheit assoziierten Demenz. Hierbei tritt die kognitive Beeinträchtigung meist nach dem Auftreten motorischer Symptome, insbesondere der charakteristischen motorischen und sprachlichen Verlangsamung, auf. Die Pathologie ist bislang noch unklar, wobei aber eine Beeinträchtigung der cholinergen Neurotransmission im Nucleus basalis – durch Zelluntergang in diesem Hirnareal und verminderte Konzentration des für die Acetylcholin-Synthese wichtigen Enzyms Cholinacetyltransferase – die kognitive Beeinträchtigung erklären könnte.

In einer multizentrisch durchgeführten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit 541 Patienten wurde daher untersucht, ob die Behandlung der Demenz bei Parkinson-Krankheit mit Rivastigmin wirksam ist. Rivastigmin hemmt sowohl die Acetylcholinesterase als auch die Butyrylcholinesterase und führt so zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Acetylcholin im synaptischen Spalt, wodurch die *cholinerge Neurotransmission* indirekt gesteigert wird. Die Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, litten an Parkinson-Krankheit und hatten mindestens zwei Jahre nach der Diagnose eine

mit der Parkinson-Krankheit assoziierte Demenz entwickelt. Zu Studienbeginn war die Demenz leicht bis moderat (definiert als Werte von 10 bis 24 im Mini-Mental-State-Test).

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen im Verhältnis 2:1 randomisiert mit Rivastigmin (362 Patienten) oder Plazebo (179 Patienten) behandelt. Die Rivastigmin-Dosis wurde hierbei von 1,5 mg 2-mal täglich in 4-wöchigen Intervallen um je-

weils 3 mg täglich gesteigert. Nach dieser insgesamt 16-wöchigen Dosissteigerungsphase wurde die höchste, gut tolerierte Dosis für den restlichen Zeitraum beibehalten.

Für die Untersuchung der Wirksamkeit wurden primär

- ein *kognitiver Leistungstest* (kognitive Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog) und
- eine globale klinische *Beurteilung der Veränderung* gegenüber der Ausgangssituation (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change, ADCS-CGIC) nach 16 und 24 Wochen durchgeführt.

Mit der kognitiven Subskala des ADAS werden beispielsweise Gedächtnisleistung, Vorstellungsvermögen, Orientierung und Sprachverständnis bewertet

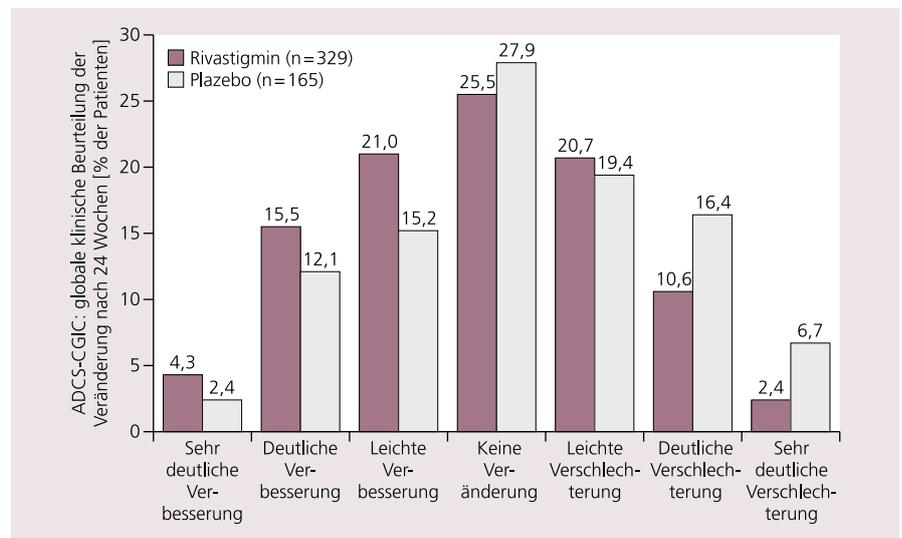


Abb. 1. Ergebnisse eines primären Endpunkts: Beurteilung der Veränderung unter der Therapie mit Rivastigmin im Vergleich zur Ausgangssituation (Alzheimer's disease cooperative study – clinician's global impression of change, ADCS-CGIC). Klinisch relevant sind deutliche/sehr deutliche Veränderungen [nach Emre M, et al. 2004].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 1. Ergebnisse der sekundären Endpunkte (Mittelwert und Standardabweichung sind angegeben) [nach Emre M, et al. 2004]

Wirksamkeitskriterium	Patienten [n]	Ausgangswert	Veränderung nach 24 Wochen	p-Wert
Aktivität im Alltag (ADCS-ADL)				
Rivastigmin	333	41,6 ± 18,6	-1,1 ± 12,6	0,02
Plazebo	165	41,2 ± 17,7	-3,6 ± 10,3	
NPI-10-Score				
Rivastigmin	334	12,7 ± 11,7	-2,0 ± 10,0	0,02
Plazebo	166	13,2 ± 13,0	0,0 ± 10,4	
CDR-Aufmerksamkeitstest				
Rivastigmin	328	2 197,0 ± 1 170,2	-31,0 ± 989,8	0,009
Plazebo	158	2 490,5 ± 2 314,8	142,7 ± 1 780,2	
MMST				
Rivastigmin	335	19,5 ± 3,8	0,8 ± 3,8	0,03
Plazebo	166	19,2 ± 4,0	-0,2 ± 3,5	
D-KEFS Verbal Fluency Test				
Rivastigmin	258	13,9 ± 9,5	1,7 ± 6,8	< 0,001*
Plazebo	144	14,5 ± 9,4	-1,1 ± 6,4	
Ten Point Clock-Drawing-Score				
Rivastigmin	49	3,4 ± 3,7	0,5 ± 2,5	0,02*
Plazebo	30	2,9 ± 3,8	-0,6 ± 2,4	

ADCS-ADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living: Werte zwischen 0 und 78, höhere Werte = besseres Funktionsniveau; NPI-10, Neuropsychiatric Inventory: 10 Items, Werte zwischen 0 und 120, höhere Werte = häufigere/schwerere Verhaltenssymptome; CDR, Cognitive Drug Research: höhere Werte = schlechtere Aufmerksamkeitsleistung; MMST, Mini-Mental-State-Test: Werte zwischen 0 und 30, höhere Werte = bessere geistige Funktion; D-KEFS Verbal Fluency Test, Delis-Kaplan Executive Function System: höhere Werte = größere Wortflüssigkeit; Ten Point Clock-Drawing-Score: höhere Werte = größere Leistungsfähigkeit (Uhrenzeichnen)

*Nicht an allen Zentren durchgeführt, nur Patienten einbezogen, die wirklich diese Tests absolviert haben

(0 bis 70: höhere Werte = stärkere kognitive Beeinträchtigung).

Die mit der ADCS-CGIC erfassten Veränderungen im Vergleich zur Ausgangssituation werden auf einer Punkte-Skala wie folgt bewertet: Die Werte 1 bis 3 stehen für eine sehr deutliche bis leichte Verbesserung, ein Wert von 4 bedeutet keine Veränderung und die Werte 5 bis 7 bedeuten eine entsprechend leichte bis sehr deutliche Verschlechterung. Zu Studienbeginn wurde festgelegt, dass

Tab. 2. Häufigste Nebenwirkungen [nach Emre M, et al. 2004]

	Rivastigmin-Gruppe (n = 362)	Plazebo-Gruppe (n = 179)
Nebenwirkungen, insgesamt	83,4%	70,4%
Übelkeit	29,0%	11,2%
Erbrechen	16,6%	1,7%
Tremor	9,9%	3,9%
Halluzinationen	4,1%	8,4%
Nebenwirkungen, schwerwiegend	13,3%	15,1%

leichte Veränderungen den klinischen Status der Patienten nicht beeinflussen, deutliche bis sehr deutliche Veränderungen aber klinisch relevant sind.

Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen auf verschiedenen Test-Skalen nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert, z. B. Beurteilung der Alltagskompetenz, Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen.

17,1% der Patienten in der Rivastigmin- und 7,8% in der Plazebo-Gruppe brachen die Studie ab, meist aufgrund von Unverträglichkeit.

Die Rivastigmin-Dosierung betrug zu Studienende bei 55,5% der Patienten 9 bis 12 mg täglich, bei jeweils rund 20% 6 bis 9 bzw. 3 bis 6 mg und bei weniger als 1% der Patienten weniger als 3 mg. Nach 24 Wochen führt die Behandlung mit Rivastigmin zu einer *signifikanten Verbesserung* der kognitiven Leistung im Vergleich zu Plazebo (p < 0,001): Die durchschnittliche Verbesserung lag bei 2,1 Punkten auf der kognitiven Sub-

skala des ADAS, wohingegen bei Gabe von Plazebo eine durchschnittliche Verschlechterung um 0,7 Punkte beobachtet wurde.

In der Beurteilung der Veränderung unter der Therapie (ADCS-CGIC) wurde ebenfalls bei signifikant mehr Patienten in der Rivastigmin-Gruppe als in der Plazebo-Gruppe ein *günstiges Ergebnis* festgestellt: Die durchschnittliche Veränderung nach 24 Wochen betrug in der Rivastigmin-Gruppe 3,8 ± 1,4 und in der Plazebo-Gruppe 4,3 ± 1,5 (p = 0,007) (**Abb. 1**). Auch bei den sekundären Endpunkten war die Behandlung mit Rivastigmin der Gabe von Plazebo überlegen (**Tab. 1**). Unerwünschte Wirkungen waren meist leicht bis moderat (**Tab. 2**). Schwere Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich häufig (p = 0,69). Übelkeit und Erbrechen wurden am häufigsten berichtet und traten in der Rivastigmin-Gruppe signifikant häufiger auf (p < 0,001). Symptome der Parkinson-Krankheit (meist Tremor) wurden bei der Behandlung mit Rivastigmin signifikant häufiger als unerwünschte Wirkung gemeldet als bei Plazebo-Gabe (p = 0,002). Dies führte aber nicht zu einer unterschiedlichen Beurteilung der Schwere der motorischen Symptomatik (UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III) (p = 0,827).

Die Behandlung mit Rivastigmin war der Gabe von Plazebo signifikant überlegen: Insbesondere wurde mit Rivastigmin bei mehr Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung erreicht (19,8 vs. 14,5%), weiterhin wurden seltener klinisch relevante Verschlechterungen beobachtet (13 vs. 23,1%).

Da die Demenz bei Parkinson-Krankheit ein prognostisch ungünstiger Faktor für das Fortschreiten der Behinderung ist, sind die Ergebnisse *positiv* zu bewerten. Die Zulassung für Rivastigmin in dieser Indikation wurde vom CHMP befürwortet.

Allerdings kann bei einem großen Teil der Patienten durch die Rivastigmin-Behandlung keine klinisch relevante Verbesserung erreicht werden. Weiterhin ist noch nicht genau

definiert, wie sich die beobachteten Veränderungen im Einzelnen auf die Prognose der Patienten auswirken und ob die Verbesserung anhält. Mit diesen Informationen könnte dann abgewogen werden, ob die Therapie trotz unerwünschter Wirkungen

zur Prognoseverbesserung empfehlenswert ist. Weitere Untersuchungen sollten zeigen, welche Patienten profitieren, und sie sollten dazu dienen, therapeutische Alternativen für Patienten, die nicht ansprechen, zu finden.

Quelle

Emre M, et al. Rivastigmine for dementia associated with parkinson's disease. N Engl J Med 2004;351:2509–18.

*Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart*

Metaanalyse

Sind Cholinesterase-Hemmer bei Alzheimer-Krankheit unwirksam?

Nach einer Metaanalyse von 22 Studien mit Cholinesterase-Hemmern bei Alzheimer-Krankheit kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Wirkung der Cholinesterase-Hemmer fraglich ist, weil die Studien methodische Mängel aufweisen. Dieser Vorwurf ist allerdings nicht gerechtfertigt.

Eine Arbeitsgruppe der Abteilung für Allgemeinmedizin an der Universität Hamburg hat im Rahmen einer Literaturrecherche die Arbeiten identifiziert, in denen Cholinesterase-Hemmer zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit untersucht wurden. Dabei wurden 22 Studien gefunden, in denen Donepezil (Aricept®), Rivastigmin (Exelon®) und Galantamin (Reminyl®) eingesetzt worden waren. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass fast alle der von ihnen analysierten Studien schwerwie-

gende methodische Mängel hätten und dass der Nutzen der Cholinesterase-Hemmer für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit daher anzuzweifeln ist (Tab. 1).

Kommentar

Dieser Artikel ist ein gutes Beispiel dafür, was passiert, wenn Autoren, die in einem spezialisierten Gebiet der Medizin nicht ausgewiesen sind, eine Metaanalyse durchführen. Die Schlussfolgerung der Autoren steht im

klaren Widerspruch zu den vorhandenen Cochrane-Analysen. Der Vorwurf beispielsweise der Autoren, dass nicht korrekt für multiple Vergleiche korrigiert wurde, ist methodisch ungerechtfertigt. Die Studien wurden fast alle nach den Prinzipien von „good clinical practice“ durchgeführt. Die Ergebnisse der Studien wurden außerordentlich kritisch von der amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörde überprüft und führten zur Zulassung der drei Substanzen. Die Autoren dieser Metaanalyse unterstellen daher den Wissenschaftlern, die die Studien durchgeführt haben, und den Fachleuten bei den Zulassungsbehörden Inkompetenz. Die Autoren haben durch ihr undifferenziertes und methodisch nicht haltbares Vorgehen eine echte Chance verpasst, sich kritisch mit dem Einsatz von Cholinesterase-Hemmern bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit auseinander zu setzen. Die wesentlichen und kritischen Fragen sind nämlich:

- Sind Cholinesterase-Hemmer rein symptomatisch wirksam oder haben sie auch neuroprotektive Eigenschaften?
- Besteht für den Einsatz von Cholinesterase-Hemmern ein vernünftiges Kosten-Nutzen-Verhältnis?
- Wann im Verlauf einer Erkrankung sollte eine Behandlung mit Cholinesterase-Hemmern begonnen werden und insbesondere wann sollte sie beendet werden?

Quelle

Kaduszkiewicz H, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 2005;331:321–7.

*Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen*

Tab. 1. Metaanalyse von Kaduszkiewicz et al. zur Wirkung von Cholinesterase-Hemmern bei Alzheimer-Krankheit

Eingeschlossene Studien
<ul style="list-style-type: none"> ● 22 Studien erfüllten die Einschlusskriterien ● 14 davon verwendeten als primären Wirksamkeitsparameter die ADAS-cog-Skala (Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale) ● Die Nachbeobachtungsdauer lag zwischen 6 Wochen und 3 Jahren ● In 12 Studien wurden signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit Cholinesterase-Hemmer und der Placebo-Gruppe beobachtet, jeweils zu Gunsten der Cholinesterase-Hemmer (Donepezil n = 12, Rivastigmin n = 5 und Galantamin n = 5) ● Der Unterschied lag im Bereich von 1,5 bis 3,9 Punkten ● In 12 Studien wurde die CIBIC-plus-Skala eingesetzt (Clinician's interview based impression of change scale with caregiver input)
Beispiele für methodische Mängel nach Kaduszkiewicz et al.
<ul style="list-style-type: none"> ● Verwendung verschiedener primärer Endpunktkriterien ohne ausreichende Korrektur für die multiplen Vergleiche. Nach Korrektur zeigen 2 der 5 Studien mit Rivastigmin keinen signifikanten Vorteil mehr für den Cholinesterase-Hemmer. ● Bei 15 von 22 Studien wurden Patienten nach der Randomisierung ausgeschlossen. Bei 4 Publikationen ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten letztlich bei der Analyse des primären Endpunkts herangezogen wurden. ● Bei 8 Studien wurden Patienten nach der „last observation carried forward“-Methode in die Endpunkt-Analyse einbezogen und der Zeitpunkt des Studienabbruchs wurde teilweise nicht angegeben, was die Ergebnisse möglicherweise „gebiast“ hat.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de