

**Tab. 2. Erkrankungen, die die Sterblichkeit älterer Patienten beeinflussen und deshalb als Störfaktoren berücksichtigt wurden**

Herzrhythmusstörungen
Zerebrovaskuläre Erkrankungen
Herzinsuffizienz
Diabetes mellitus
Herzinfarkt
Andere ischämische Herzkrankheiten
Andere kardiovaskuläre Störungen
Kreislauferkrankungen
HIV-Infektion
Demenz
Delir
Affektive Störungen
Psychotische Störungen
Andere psychiatrische Erkrankungen

Die Patienten waren durchschnittlich 83 Jahre alt, 80 % waren Frauen. 41 % der Anwender eines klassischen Neuroleptikums und 53 % der Anwender eines atypischen Neuroleptikums litten an einer Demenz.

Die Sterblichkeit war in den ersten 180 Tagen nach Einlösung eines Rezepts mit den klassischen Neuroleptika höher als mit den atypischen: Das Hazard-Ratio betrug 1,37 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,27–1,49).

Zahlreiche mögliche Einflussfaktoren auf die Sterblichkeit wurden be-

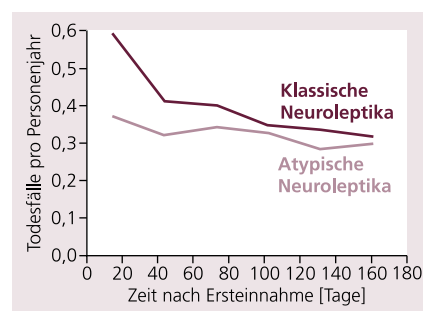
rücksichtigt: Kalenderjahr, Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Einnahme anderer Psychopharmaka, Zahl der eingenommenen Medikamente, Aufenthalt im Krankenhaus, Aufenthalt im Pflegeheim sowie in **Tabelle 2** aufgeführte Erkrankungen.

Die *Sterblichkeit* war mit klassischen gegenüber atypischen Neuroleptika zu Beginn der Einnahme am stärksten erhöht und näherte sich dann allmählich an das Niveau bei der Therapie mit atypischen Neuroleptika (**Abb. 1**).

Unter 40 Tagen betrug das Hazard-Ratio 1,56 (95%-KI 1,37–1,78), zwischen 40 und 79 Tagen 1,37 (1,19–1,59) und zwischen 80 und 180 Tagen 1,27 (1,14–1,41).

Es bestand eine Dosis-Wirkungs-Beziehung: In Dosierungen über der medianen Tagesdosis erhöhten klassische Neuroleptika gegenüber atypischen die Sterblichkeit stärker als in Dosierungen unter der medianen Tagesdosis (Hazard-Ratio 1,73 und 1,14). Die erhöhte Sterblichkeit bestand in allen Untergruppen: Bei Patienten innerhalb und außerhalb von Pflegeheimen und bei Patienten mit und ohne Demenz.

Mit mathematischen Methoden versuchte man, systematische Fehler herauszurechnen. Dabei blieb das Risiko, innerhalb der ersten 180 Tage einer



**Abb. 1. Todesfälle pro Personennjahr nach Beginn einer Neuroleptika-Einnahme**

Neuroleptika-Therapie zu versterben, mit klassischen gegenüber atypischen Substanzen erhöht. Unklar ist, ob Störgrößen übersehen wurden und wie klassische Neuroleptika die Sterblichkeit heraufsetzen. Die Studie enthielt keine Angaben zu Todesursachen.

Ältere Patienten sollten aufgrund der FDA-Warnung keinesfalls von atypischen auf klassische Neuroleptika umgestellt werden. Diese scheinen die Sterblichkeit sogar noch stärker zu erhöhen als atypische Neuroleptika.

**Quellen**

Wang PS, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335–41.  
 Ray WA. Observational studies of drug and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2319–21.

Susanne Wasielewski, Münster

**Alzheimer-Krankheit**

**Donepezil und Rivastigmin vergleichbar wirksam?**

**Bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Krankheit führte die Therapie mit Donepezil oder Rivastigmin zu verzögertem Fortschreiten und Stabilisierung der Erkrankung, so das Ergebnis einer Parallelgruppen-Studie. Die Therapie mit Rivastigmin scheint der Gabe von Donepezil in den Punkten Alltagskompetenz und kognitiver Abbau überlegen zu sein, möglicherweise könnten auch einige Patienten besonders profitieren.**

Bislang ist noch unklar, ob und wenn ja, welche Wirkungsunterschiede zwischen verschiedenen Cholinesterasehemmern in der Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Krankheit bestehen.

In einer multizentrisch, doppelblind und randomisiert durchgeführten Parallelgruppen-Studie wurde daher die Wirksamkeit und Verträglichkeit der

Therapie mit den beiden Cholinesterasehemmern Donepezil und Rivastigmin bei 998 Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Krankheit untersucht und verglichen. Donepezil (Aricept®) ist ein selektiver Acetylcholinesterasehemmer, Rivastigmin (Exelon®) dagegen hemmt sowohl die Acetyl- als auch die Butyrylcholinesterase.

Die Patienten wurden über den Zeitraum von 24 Monaten entweder mit

- Donepezil (5–10 mg/d, n=499) oder
- Rivastigmin (3–12 mg/d, n=495) behandelt. Die Medikation wurde hierbei von anfänglich 5 mg/d in der Donepezil- und 3 mg/d in der Rivastigmin-Gruppe über 16 Wochen auftitriert, die maximale von den Patienten tolerierte Dosis wurde für die restliche Zeit beibehalten.

Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten (50–85 Jahre) waren in beiden Gruppen vergleichbar, die Werte der Mini-Mental State Examination lagen zwischen 10 und 20.

Primäres Wirksamkeitskriterium war die Veränderung der *kognitiven Funktion* der Patienten, die mit der Severe Impairment Battery (SIB), bestehend aus

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

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

sechs Subskalen (z. B. Aufmerksamkeit, Orientierung, Sprache, Gedächtnis), erfasst wurde. Auf dieser Skala können Werte von 0 bis 100 erreicht werden, wobei niedrigere Werte mit einer stärkeren kognitiven Beeinträchtigung der Patienten korrelieren. Weiterhin wurden folgende Skalen zur Beurteilung der Wirksamkeit berücksichtigt:

- Global Deterioration Scale (GDS, Werte von 1 [=kein kognitiver Abbau] bis 7 [=sehr schwerer kognitiver Abbau])
- Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale (ADCS-ADL, Werte von 0 bis 78, höhere Werte stehen für ein größere Alltagskompetenz)
- Mini-Mental State Examination (MMSE, Werte von 0 bis 30, höhere Werte deuten auf bessere kognitive Fähigkeiten hin)
- Neuropsychiatric Inventory (NPI-10, Werte von 0 bis 120, höhere Werte entsprechen häufigeren oder schwereren Verhaltenssymptomen)

57,9% der Patienten schlossen die Studie ab. Zu Studienabbrüchen kam es meist aufgrund von Nebenwirkungen. Studienabbrüche wurden insbesondere in der Rivastigmin-Gruppe während der 16-wöchigen Dosistitrationphase beobachtet: 18,8% der Patienten der Rivastigmin-Gruppe verglichen mit 9,2% der Donepezil-Gruppe brachen die Studie während dieser Phase ab. Im weiteren Studienverlauf waren die Abbruch-

**Tab. 1. Sekundäre Wirksamkeitskriterien: Ergebnisse der Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit Donepezil oder Rivastigmin (angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung) [nach Bullock R, et al. 2005]**

Wirksamkeitskriterium	n	Donepezil		n	Rivastigmin		p-Wert
		Ausgangssituation	Veränderung nach 48 Monaten		Ausgangssituation	Veränderung nach 48 Monaten	
GDS	483	4,27 ± 0,8	+0,69 ± 0,9*	471	4,39 ± 0,7	+0,58 ± 0,9*	0,049 <sup>W</sup>
ADCS-ADL	475	48,43 ± 16,6	-14,87 ± 0,9	454	46,61 ± 17,2	+12,79 ± 0,9	0,047 <sup>A</sup> 0,007 <sup>W</sup>
MMSE	484	15,13 ± 2,9	-2,85 ± 0,3	471	15,15 ± 3,0	-2,35 ± 0,3	0,089 <sup>A</sup> 0,106 <sup>W</sup>
NPI-10	484	14,37 ± 13,9	+2,94 ± 0,8	471	14,49 ± 12,9	+2,40 ± 0,8	0,554 <sup>A</sup> 0,505 <sup>W</sup>

\* = keine Ancova-Analyse, <sup>A</sup> = Ancova-Analyse, <sup>W</sup> = Wilcoxon rank-sum test

raten in beiden Gruppen gleich (28,5 vs. 27,3 %).

Nach 2 Jahren betrug die mittlere Dosis in beiden Gruppen 9,4 mg/d und die durchschnittliche Einnahmezeit 71,1 Wochen in der Rivastigmin- und 83,8 Wochen in der Donepezil-Gruppe. Im primären Wirksamkeitskriterium, der Veränderung der kognitiven Funktion unter der Studienmedikation, konnte am Studienende *kein signifikanter* Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden: Die Werte in der SIB sanken um durchschnittlich 9,91 Punkte in der Donepezil- und 9,3 Punkte in der Rivastigmin-Gruppe (**Abb. 1**).

*Signifikante* Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Rivastigmin wurden aber bei der Beurteilung der Alltagskompetenz (ADCS-ADL) und dem kognitiven Abbau der Patienten beobachtet

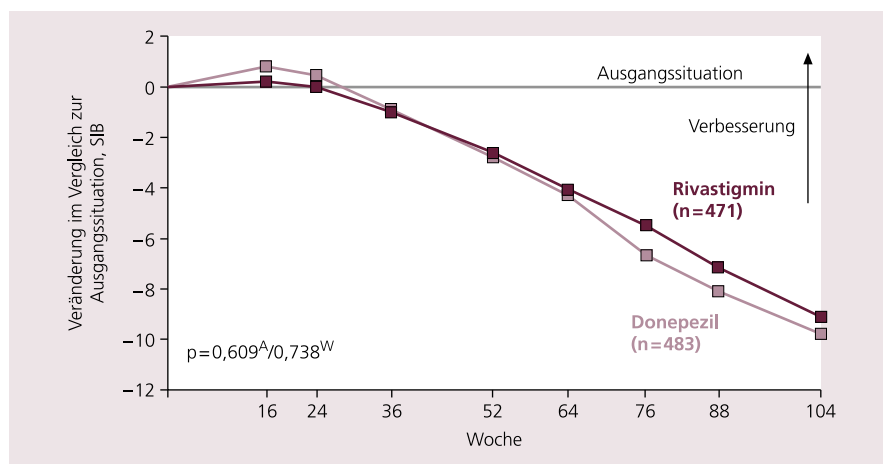
(**Tab. 1**). Die Beurteilung in der MMSE und dem NPI-10 ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (**Tab. 1**).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren entsprechend dem Wirkungsmechanismus der beiden Arzneistoffe Übelkeit und Erbrechen. Nebenwirkungen kamen während der Titrationsphase in der Rivastigmin-Gruppe häufiger vor als in der Donepezil-Gruppe (82,0 vs. 64,7 %). Im weiteren Studienverlauf waren sie aber in beiden Gruppen gleich häufig festzustellen (78,7 vs. 76,9 %).

In dieser Studie wurde aus ethischen Gründen auf eine Placebo-Kontrolle verzichtet, so dass die Wirksamkeit der Behandlung nur gegenüber Vergleichsdaten anderer Studien beurteilt werden kann. Sowohl die Behandlung mit Donepezil als auch die mit Rivastigmin führte zu einem Nutzen für die Patienten (**Tab. 2**):

- Verzögerte Verschlechterung der kognitiven Funktion und Stabilisierung bei einem Teil der Patienten
- Langsamere Abnahme der Alltagskompetenz oder aber auch Stabilisierung bei einem Teil der Patienten
- Verzögertes Fortschreiten oder Erscheinen neuropsychiatrischer Symptome

Deutliche Wirksamkeits-Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden nur bei der Analyse sekundärer Wirksamkeitskriterien festgestellt: Die Rivastigmin-Gruppe schnitt hier in den Punkten Alltagskompetenz und kognitiver Abbau signifikant besser ab als die Donepezil-Gruppe. Dieses Ergeb-



**Abb. 1. Primäres Wirksamkeitskriterium: Veränderung der kognitiven Funktion im Vergleich zur Ausgangssituation durch die Behandlung mit Donepezil oder Rivastigmin, Beurteilung mit der Severe Impairment Battery (SIB, angegeben sind Mittelwerte, p-Werte nach Ancova-Analyse [<sup>A</sup>] und Wilcoxon rank-sum test [<sup>W</sup>]) [nach Bullock R, et al. 2005]**

Tab. 2. Effekte der Behandlung mit Donepezil oder Rivastigmin im Vergleich zu historischen Kontrollen: Kognitive Funktion (SIB, MMSE), Alltagskompetenz (ADCS-ADL) und Verhalten (NPI-10) von Patienten mit Alzheimer-Krankheit [nach Bullock R, et al. 2005]

Wirksamkeitskriterium	Historische Vergleichsstudie (Keine Behandlung/Plazebo-Behandlung der Patienten)	Donepezil- oder Rivastigmin-Behandlung (zusammengefasste Ergebnisse)
SIB	-24 Punkte nach einem Jahr [Schmitt FA, et al. 1997] Etwa -4 Punkte in 6 Monaten [Feldman H, et al. 2001]	-9 Punkte in 2 Jahren
MMSE	Etwa -2 bis -3,5 Punkte nach einem Jahr, etwa -5,5 bis -6,5 Punkte in 2 Jahren [Courtney C, et al. 2004; Winblad B, et al. 2001; Klatt ET, et al. 2003; Small G, et al. 2005]	-2,5 Punkte in 2 Jahren
ADCS-ADL	-11,5 Punkte/Jahr [Aisen PS, et al. 2003]	-12 und -15 Punkte (Rivastigmin/ Donepezil) in 2 Jahren
NPI-10	Etwa -3,5 Punkte nach einem Jahr [Aisen PS, et al. 2003] Etwa -8 Punkte nach 2 Jahren [Courtney C, et al. 2004]	-2,5 Punkte in 2 Jahren

nis könnte aber teilweise auch darauf zurückgeführt werden, dass aufgrund der zu Beginn größeren *Abbruchrate* bei der Behandlung mit Rivastigmin in dieser Gruppe frühere und somit bessere Werte für die Endanalyse berücksichtigt wurden. Wurde nicht die Intention-to-treat(ITT)-Gruppe in die Analyse eingeschlossen, also statt aller Patienten, für die zumindest eine Bewertung der Kriterien unter Studienmedikation

durchgeführt werden konnte, sondern beispielsweise nur Patienten, die zu mindestens 16 Wochen behandelt wurden, so war *kein signifikanter* Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mehr fest zu stellen.

Interessant ist die Analyse verschiedener Subgruppen: Die Behandlung mit Rivastigmin war signifikant wirksamer als die Gabe von Donepezil bei Patienten, die beispielsweise

- Symptome zeigten, die auf eine begleitende Lewy-Körperchen-Demenz hindeuteten,
- ein bestimmtes genetisches Profil zeigten (Gen für Wildtyp-Butyrylcholinesterase, APOE-ε4-Allel) oder
- jünger als 75 Jahre waren.

Möglicherweise kann die bessere Wirksamkeit bei diesen Patienten darauf zurückgeführt werden, dass Rivastigmin nicht nur die Acetyl-, sondern auch die Butyrylcholinesterase hemmt. Weitere Studien könnten hier Aufschluss geben. Die Behandlung mit Donepezil oder Rivastigmin ist somit wirksam und tolerierbar. Ein wichtiger Effekt ist das verlangsamte Fortschreiten der Erkrankung. Weitere Studien wären wünschenswert, um genauer beurteilen zu können, ob Rivastigmin wirkliche Behandlungsvorteile bietet, und um genauer selektieren zu können, welche Patienten besonders von der Behandlung mit Rivastigmin profitieren.

**Quelle**

Bullock R, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1317-27.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

**Progression bei Demenz**

**Vitamin E und Donepezil bei leichten kognitiven Einschränkungen**

**Vitamin E ist zur Prävention einer Alzheimer-Krankheit nicht wirksam. Unter Donepezil kommt es initial zu einer geringeren Progressionsrate zur Alzheimer-Krankheit, die aber über einen Zeitraum von 36 Monaten nicht anhält.**

Cholinesterase-Hemmer wie Donepezil (Aricept®) sind zur Behandlung der manifesten Alzheimer-Krankheit zugelassen. Die bisherigen Studien weisen überwiegend daraufhin, dass es sich bei der Wirkung von Cholinesterase-Hemmern um einen symptomatischen Effekt handelt. Eine neuroprotektive Wirkung am Menschen ist bisher nicht nachgewiesen. Tierexperimente legen allerdings nahe, dass Donepezil möglicherweise neuroprotektiv wirksam sein könnte. Eine frühere Studie hatte außerdem Hinweise darauf ergeben, dass

Vitamin E als Fänger freier Radikale möglicherweise bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit wirksam ist. Eine leichte kognitive Einschränkung (mild cognitive impairment) ist eine Vorstufe einer Demenz. Rein theoretisch müsste es besonders sinnvoll sein, in diesem Vorstadium einer Demenz therapeutisch einzugreifen, solange noch potenziell zu rettende Neuronen vorhanden sind. In eine doppelblinde, multizentrische, Plazebo-kontrollierte Studie wurden Patienten mit leichter kognitiver Einschränkung eingeschlossen. Dia-

gnostiziert wurde dies mit Hilfe der Clinical-Dementia-Rating-Scale (Einschlusskriterium 0,5) und der Mini-Mental-State-Examination mit Werten zwischen 24 und 30. Das Alter lag zwischen 55 und 90 Jahren. Die Patienten erhielten entweder 2000 I.E. Vitamin E/Tag, 10 mg Donepezil oder Plazebo. Die Behandlungsdauer erstreckte sich über drei Jahre. Der primäre Endpunkt der Studie war die Entwicklung einer möglichen oder wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit.

790 Patienten wurden randomisiert und 769 Patienten schlossen die Eingangsuntersuchungen ab.

Im Laufe der Studie entwickelten 214 Teilnehmer eine Demenz. Dies entspricht einer Progressionsrate zur Alzheimer-Krankheit von 16%/Jahr. Donepezil schien anfänglich die Progressions zu *verzögern*, nach drei Jahren ergaben sich jedoch keine signifi-

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

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