Donepezil - früher Einsatz, anhaltender Nutzen

Autor(en): **Ferber, Thomas**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Intercura : eine Publikation des Geriatrischen Dienstes, des Stadtärztlichen Dienstes und der Psychiatrisch-Psychologischen Poliklinik der Stadt Zürich**

Band (Jahr): **- (2000-2001)**

Heft 70-71

PDF erstellt am: **04.06.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-790054

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Donepezil - früher Einsatz, anhaltender Nutzen

Thomas Ferber[5]

Um bei Patienten mit beginnender Alzheimererkrankung den bestmöglichen Therapie-Effekt zu erzielen, sollten Acetylcholinesterasehemmer so früh wie möglich verschrieben werden. Die Hinweise aus verschiedenen Studien mehren sich, dass die Cholinesterase-Inhibitoren zur Zeit die einzigen Therapeutika sind, die eine relevante krankheitsverzögernde Wirkung haben und bei denen sich signifikante Symptomverbesserungen nachweisen lassen. Diese Erkenntnis prägte auch das diesjährige internationale Stockholm/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy.

Die derzeitigen Therapiemöglichkeiten vermögen nicht zu heilen. Doch bei leichter bis mittelschwerer Erkrankung können sie laut Bengt Winblad vom Karolinska Institut, Stockholm, den Krankheitsverlauf in Bezug auf die globalen und die kognitiven Fähigkeiten sowie die täglichen Aktivitäten gemäss Doppelblinduntersuchungen um über sechs Monate verzögern. Hierzu gehören in erster Linie die Cholinesterasehemmer mit den Vertretern Donepezil, Rivastigmin und Tacrin.
Donepezil Hydrochlorid (Aricept®) ist ein selektiver Acetylcholinesterasehemmer, der zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimerdemenz zugelassen ist. Kontrollierte, klinische Studien haben gezeigt, dass die einmal tägliche Verabreichung von Donepezil (5 mg und 10 mg/Tag) die kognitiven Fähigkeiten und globalen Funktionen signifikant verbessern kann. Dies zeigt nachfolgend auch eine Zusammenstellung verschiedener Untersuchungen.

Stabilisation bis zu 24 Monate

Prof. Ezio Giacobini vom Departement für geriatrische Medizin des Hôpital Cantonal Universitaire, Genf, wies in Stockholm darauf hin, dass die Acetylcholinesterasehemmer die kognitiven Funktionen über sechs bis zwölf Monate hinaus konstant halten konnten. Während dies für die einen Substanzen bereits die obere Limite darstellt, vermögen andere noch zuzulegen und länger dauernde Funktionserhalte zu bewirken. Die Summe der kürzlich publizierten Studien mit Donepezil belegen: Das Medikament verbessert die

[5] Firma Pfizer AG, Postfach, 8048 Zürich

kognitiven und globalen Funktionen und reduziert Verhaltensstörungen von Alzheimerpatienten und damit auch die Stressbelastung der Angehörigen. Für Giacobini ist klar, dass Cholinesterasehemmer die kognitiven Funktionen mancher Patienten bis zu 24 Monate stabilisieren können. Zwecks Optimierung des Erfolges sollte mit der Therapie frühzeitig begonnen und die Dosierung während des Verlaufes auf die tägliche Menge von 10 mg maximiert werden.

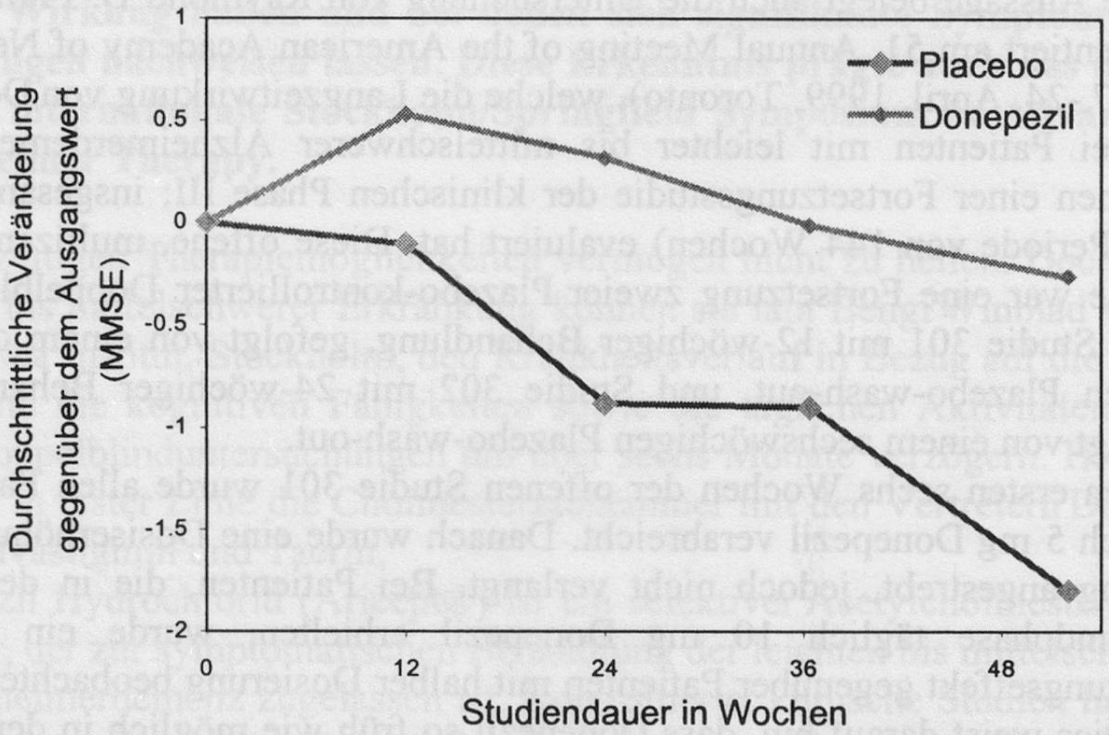
Diese Aussage belegt auch die Untersuchung von Raymond D. Pratt, et al. (präsentiert am 51. Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 17.-24. April, 1999, Toronto), welche die Langzeitwirkung von Donepezil bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimerdemenz (im Rahmen einer Fortsetzungsstudie der klinischen Phase III; insgesamt über eine Periode von 144 Wochen) evaluiert hat. Diese offene, multizentrische Studie war eine Fortsetzung zweier Plazebo-kontrollierter Doppelblindstudien: Studie 301 mit 12-wöchiger Behandlung, gefolgt von einem dreiwöchigen Plazebo-wash-out, und Studie 302 mit 24-wöchiger Behandlung, gefolgt von einem sechswöchigen Plazebo-wash-out.
In den ersten sechs Wochen der offenen Studie 301 wurde allen Patienten täglich 5 mg Donepezil verabreicht. Danach wurde eine Dosiserhöhung auf 10 mg angestrebt, jedoch nicht verlangt. Bei Patienten, die in der Doppelblindphase täglich 10 mg Donepezil erhielten, wurde ein Dosis-Wirkungseffekt gegenüber Patienten mit halber Dosierung beobachtet (Abb. 1). Dies weist darauf hin, dass Donepezil so früh wie möglich in der maximalen therapeutischen Dosierung von täglich 10 mg eingenommen werden sollte, damit ein optimaler therapeutischer Nutzen erzielt werden kann. Wie die Studie zeigte, wird die Maximaldosis in der Regel sehr gut vertragen.

Übereinstimmende Beurteilung

Der Langzeitnutzen von Donepezil bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung konnte kürzlich nach Abschluss einer einzigartigen, ein Jahr dauernden plazebokontrollierten, multizentrischen Doppelblindstudie, der sogenannten Nordic-Studie, aufgezeigt werden. Gemäss Winblad wird in dieser Untersuchung ein statistisch signifikanter Vorteil ($p<0,05$) für Donepezil nachgewiesen: Die Patienten in der Verumgruppe waren nach 24, 36 und 52 Wochen in einer besseren Verfassung als diejenigen der Plazebogruppe. Während sich der Zustand der Patienten in der Plazebogruppe von Studienbeginn an verschlechterte, wurde bei den Patienten unter Donepezil eine Verbesserung beobachtet, welche praktisch über die ganze Studiendau-

er anhielt (Abb. 2). Donepezil wurde gut vertragen. Wie bereits bei früheren Untersuchungen konnten keine klinisch oder gar vital relevante Nebenwirkungen beobachtet werden.

Abbildung 1: Offene Fortsetzungsstudie der 15-wöchigen Phase III-Studie. Durchschnittliche Abweichung vom Ausgangswert des ADAS-cog, gruppiert nach der ursprünglich verabreichten Dosis (Pratt et al)

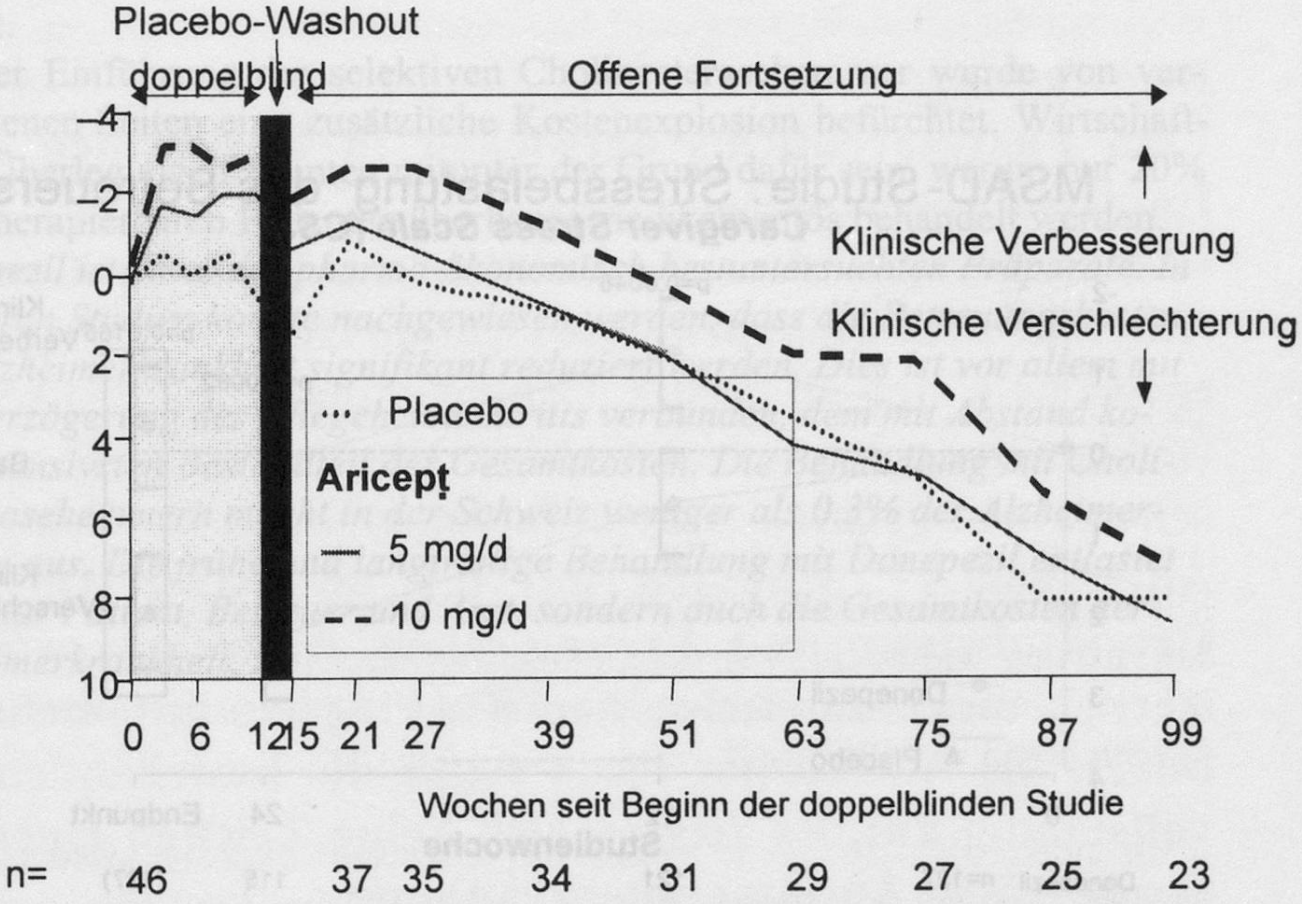


Die Arbeit belegt gemäss Winblad, dass Donepezil im Vergleich zu Plazebo einen signifikanten während 12 Monaten anhaltenden Nutzen in Bezug auf die globalen wie kognitiven Funktionen und täglichen Aktivitäten ausübt. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Patienten auch von der Therapie profitieren, wenn sich ihr Zustand allmählich wieder verschlechtert.

Auch andere offen angelegte oder bis zu 4,5 Jahren dauernde Studien weisen laut Winblad günstige Effekte in Bezug auf den Langzeitnutzen von Donepezil nach. Diese Arbeiten belegen, dass die kognitiven Funktionen über 9 Monate hinweg nicht unter die Ausgangswerte absanken. Die Auswirkungen des initialen Behandlungseffektes konnte laut Winblad inklusive anhaltender Sicherheit und Verträglichkeit bis zu zwei Jahren aufrecht erhalten werden.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien gewinnen nicht kognitive Einschränkungen laut einer Zusammenstellung von Howard Feldmann vom Vancouver Hospital and Health Sciences Center an zunehmender Bedeutung. Da Verhaltensstörungen nicht nur den Betroffenen selbst, sondern auch die Angehörigen belasten, sind die damit verbundenen Auswirkungen häufig Grund für eine Klinikeinweisung des Patienten. Eine wirksame Behandlung in diesem Stadium könnte daher die Lebensqualität aller Beteiligten spürbar verbessern sowie die gesellschaftlichen Kosten verringern helfen.

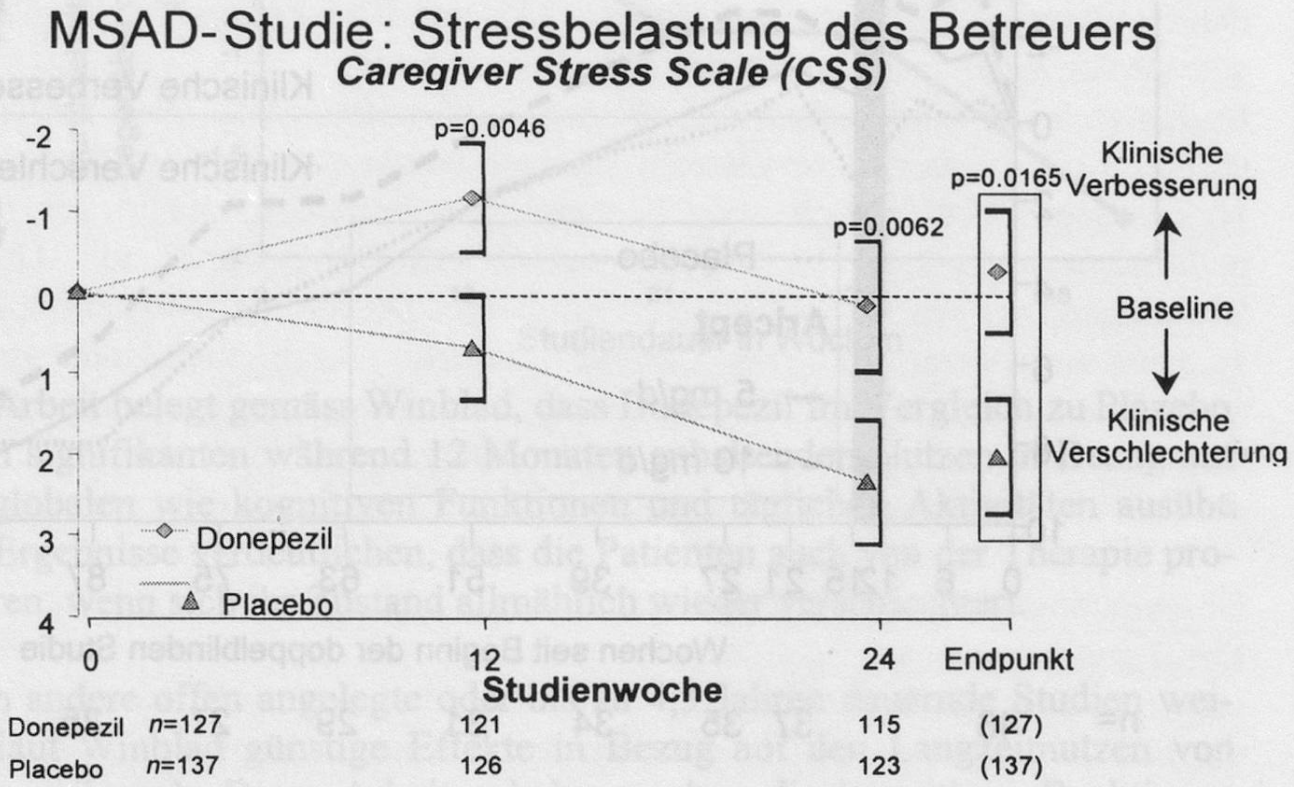
Abbildung 2; Einjährige, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie (Winblad B. et a): Durchschnittliche Abweichung des MMST gegenüber dem Ausgangswert für Donepezil- und Placebo-Patienten



Der Nutzen von Donepezil bei mittleren bis schweren Alzheimererkrankungen wurde sodann kürzlich im Rahmen der MSAD-Studie untersucht. Die Auswertung ergab über den gesamten Beobachtungszeitraum eine signifikante Zustandsverbesserung bei den Patienten der Verumgruppe ($p<0{,}001$), nicht jedoch in der Plazebogruppe. Ihr Zustand verschlechterte sich zuse-

hends. Nach 24 Wochen war der Zustand unter Donepezil noch besser als derjenige der Plazebogruppe bei Therapiebeginn (p<0,0001).
Die Arbeit belegt für Feldmann somit, dass Donepezil bei Patienten mit mittleren und schweren Krankheitsstadien im Vergleich zu Plazebo einen signifikanten Nutzen in Bezug auf die kognitiven Funktionen und Verhaltensparameter ausübt und ausserdem die Belastung auf Seite der Betreuer vermindert (Abbildung 3).

Abb.3: Einfluss der Behandlung von Alzheimer-Patienten im mittelschweren bis schweren Stadium mit Donepezil auf die Stressbelastung des Betreuers. Die Grafik zeigt die Veränderung anhand der Betreuer-Stress-Skala (Caregiver stress scale=CSS) gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn (Vellas B et al,)[i].



Die gute Verträglichkeit und geringe Inzidenz von schweren Nebenwirkungen steht in Einklang mit früheren Studien bei Patienten mit weniger schweren Krankheitsstadien.

Ein Therapiebeginn lohnt sich in jedem Fall

In der Schweiz leiden rund 85'000 an Alzheimer oder einer anderen dementiellen Erkrankung unterschiedlicher Ursache. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist sowohl mit einer Zunahme der älteren Bevölkerung als auch mit einem Anstieg der Altersdemenz und der damit zusammenhängenden Kosten zu rechnen.

Die Alzheimerdemenz ist die häufigste Ursache für Hirnleistungsstörungen bei älteren Menschen und verursacht - zusätzlich zur körperlichen und psychischen Belastung von Patient und Angehörigen - alleine in der Schweiz Kosten von jährlich 4.1 Milliarden Franken. Damit steht sie an dritter Stelle hinter den Herzkreislauf- und Krebserkrankungen. Aus sozioökonomischer Sicht wird deutlich, wie wichtig eine Frühdiagnose, ein frühzeitiges Einsetzen geeigneter Therapiemassnahmen und die Unterstützung der Angehörigen ist.

Mit der Einführung der selektiven Cholinesterasehemmer wurde von verschiedenen Seiten eine zusätzliche Kostenexplosion befürchtet. Wirtschaftliche Überlegungen könnten mitunter der Grund dafür sein, warum nur 20% aller therapierbaren Patienten überhaupt medikamentös behandelt werden.

Donepezil ist eines der pharma-ökonomisch bestuntersuchten Präparate. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Betreuungskosten der Alzheimerkrankheit signifikant reduziert werden. Dies ist vor allem mit der Verzögerung des Pflegeheimeintritts verbunden, dem mit Abstand kostenintensivsten Bestandteil der Gesamtkosten. Die Behandlung mit Cholinesterasehemmern macht in der Schweiz weniger als 0.3% der Alzheimer-Kosten aus. Die frühe und langfristige Behandlung mit Donepezil entlastet nicht nur Patient, Betreuer und Arzt, sondern auch die Gesamtkosten der Alzheimerkrankheit.