

## Kritische Bewertung der Ergebnisse

# Langzeitbehandlung bei Demenz vom Alzheimer-Typ (AD2000-Studie)

Alfred Maelicke

Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

psychoneuro 2004; 30 (9): 514–516

Eine kürzlich publizierte englische Langzeitstudie (AD2000-Studie) kam zu dem Ergebnis, dass die Behandlung von 565 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ mit dem Azetylcholinesterase-Inhibitor Donepezil (Aricept®) nicht kosteneffektiv sei und die Therapie nur einen minimalen relevanten klinischen Effekt zeige (1). Die Schlussfolgerungen der Studienergebnisse sind nicht nur aufgrund erheblicher methodischer Mängel in Frage zu stellen. Insbesondere werden diese Ergebnisse auch in weiteren Stellungnahmen (3) als Klasseneffekt bezeichnet, der auf die gesamte Arzneistoffgruppe übertragbar sei. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine Übertragung der Ergebnisse der AD2000-Studie auf die gesamte Gruppe der Azetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) nach den Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin (EBM) nicht möglich, insbesondere da zusätzliche Wirkmechanismen der unterschiedlichen AChE-I für die Behandlungseffekte verantwortlich sein können, wie das z.B. bei Galantamin beschrieben ist (8). Darüber hinaus weist die Studie erhebliche methodische Mängel auf, die die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Gegenwärtig gelten die AChE-I nach nationalen und internationalen Leitlinien bei der Therapie leichter bis mittelschwerer Formen der Alzheimer-Erkrankung als Mittel der ersten Wahl (15). Sie erfüllen die Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis von Antidementiva, die Anfang 1998 in einer Leitlinie der europäischen Union festgelegt worden sind (CPMP) (14). Zu einer vergleichbaren Beurteilung kamen auch das britische National Institute of Clinical Excellence (NICE) (13) sowie die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Nach der heutigen fundierten Datenlage sollten die zugelassenen AChE-I gemäß den bestehenden Leitlinien der nationalen Fachgesellschaften unverändert als Goldstandard zur Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden.

**Z**iel dieser multizentrischen AD2000-Studie war es, den Einfluss einer medikamentösen Langzeitbehandlung mit Donepezil auf die wichtigsten Krankheitsbereiche bei der Alzheimer-Demenz zu untersuchen, um die Kosteneffektivität dieser Therapie zu prüfen. Die Resultate der AD2000-Studie zeigen geringfügige Verbesserungen im Bereich der Kognition und bei den Aktivitäten des täglichen Lebens. Donepezil verzögert in dieser Studie die Heimeinweisung nicht signifikant und hat keinen Einfluss auf die Progredienz der Erkrank-

ung. Die leichte aber signifikante Verbesserung der Kognition und der funktionellen Fähigkeiten in den ersten zwei Jahren dieser Studie reicht nach Einschätzung der Autoren nicht aus, um von einem klinisch bedeutsamen Effekt zu sprechen.

Bei näherer Betrachtung ist festzustellen, dass die positiven Befunde der AD2000-Studie die Ergebnisse früherer Langzeitstudien, die mit Donepezil durchgeführt wurden (6, 17), bestätigen. In zwei Studien über jeweils zwölf Monate waren die Differenzwerte im MMST zwischen Verum und Plazebo nach 52 Wochen

etwas höher, sie betragen 1,8 ( $p < 0,001$ ) bzw. 1,21 ( $p < 0,01$ ). Die Aussagen zur Verbesserung der kognitiven Eigenschaften der drei Studien sind grundsätzlich vergleichbar und zeigen einen signifikanten therapeutischen Effekt der Behandlung. Ein weitergehender Vergleich und eine Interpretation der Langzeitergebnisse der AD2000-Studie erscheinen jedoch schwierig, da nach Behandlungsbeginn die Therapie durch drei vier- bis sechswöchige Auswaschphasen ohne Medikation vorgenommen wurde. In plazebo-kontrollierten Studien wurde beobachtet (9, 10), dass es bei einer Unterbrechung der Therapie mit AChE-I zu einer deutlichen und raschen Verschlechterung der Leitsymptomatik kommt. Eine Fortsetzung der medikamentösen Behandlung nach einem Abstinenzintervall kann dazu führen, dass der ursprüngliche Status nicht wieder erreicht wird. Eine Interpretation der Studienergebnisse über mehr als 60 Wochen erscheint daher problematisch. Hinzu kommt, dass die Studie eine hohe „drop-out“-Rate aufweist. Von den zu Beginn eingeschlossenen 565 Patienten nahmen nach 48 Behandlungswochen lediglich 194 an der zweiten Phase der Studie teil, so dass die Studie spätestens ab der zweiten Phase für die meisten primären Endpunkte „underpowered“ ist. Nur 20 Patienten beendeten die Studie über den gesamten Zeit-

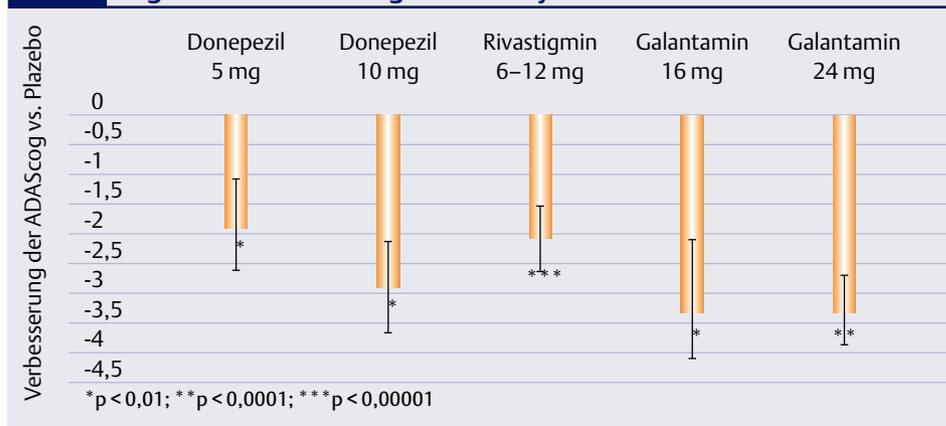
raum, sodass die Aussagekraft über die Langzeiteffekte in Frage gestellt werden kann. Darüber hinaus stellen das uneinheitliche Patientenkollektiv (Alzheimer-Patienten mit und ohne Begleitdiagnose vaskuläre Demenz, Parkinson-Demenz) sowie die unterschiedlichen Dosierungen von Donepezil (ein großer Teil der Patienten wurde nicht mit der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg behandelt) weitere methodische Mängel der AD2000-Studie dar. Des Weiteren führen die Vorbehandlung in der „Vor-Phase“ sowie erneute Randomisierung zu einer Mischpopulation, sodass sich in der Placebogruppe statistisch auch eine Behandlungsgruppe befindet (was in klinischen Studien eigentlich vermieden werden sollte). Besonders kritisch ist anzumerken, dass als Einschlusskriterium vorausgesetzt wurde, ausschließlich Patienten, bei denen die Ärzte einen klinischen Benefit der Behandlung mit Donepezil für „ungewiss“ hielten (d.h. bei den Patienten, von denen sie sich keinen Behandlungserfolg durch Donepezil versprochen), in die Studie aufgenommen werden sollten. Hierzu äußerte sich Professor Roy Jones (Direktor des Research Institute for the Care of the Elderly, UK) mit klaren Worten (11): „...it is a great shame the Lancet published the trial... Enrolment was restricted to those patients not expected to respond to [Aricept], and I have grave reservations about methodology and design.“

Nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse einer Einzelstudie ohnehin unzulässig. Dies gilt insbesondere für eine Übertragung der Ergebnisse auf Galantamin und Rivastigmin, zumal sich diese Substanzen pharmakologisch unterscheiden, was zu Unterschieden in der klinischen Wirksamkeit führen kann.

### Pharmakologische Unterschiede der zugelassenen AChE-I

Zwar gehört Galantamin formal zur Stoffklasse der Azetylcholinesterase-Inhibitoren, jedoch ist für das Galantamin bekannt, dass der pharmakologische Effekt auch durch

**Abb. 1 Kognitive Verbesserung unter Azetylcholinesterase-Inhibitoren**



Änderungen vom Ausgangswert (WMD: weighed mean difference) im ADAScog vs. Placebo nach 5–6 Monaten Behandlung mit zugelassenen AChE-I

die Modulation nikotinischer Azetylcholinrezeptoren (nAChR) vermittelt wird (5). Galantamin ist im Vergleich zu Donepezil ein eher schwacher Inhibitor der Azetylcholinesterase, sodass der klinische Effekt im Zusammenhang mit der zusätzlichen Modulation der Nikotinrezeptoren gesehen wird.

Des Weiteren ist bekannt, dass durch die Modulation der Nikotinrezeptoren neben Azetylcholin auch verschiedene andere Neurotransmitter, wie Glutamat, Serotonin, GABA und Dopamin vermehrt ausgeschüttet werden können, wobei Glutamat Lernvorgänge unterstützen, Serotonin die Emotionslage verbessern, GABA angstlösend und Dopamin die Aufmerksamkeit verbessern kann. Dazu passend konnte in einer internationalen Aufmerksamkeits-Studie bei Alzheimer-Patienten unter Galantamin eine Verbesserung der Aufmerksamkeit anhand einer Reduktion der mittleren Reaktionszeit in einem Computer-gestützten Testverfahren gezeigt werden (2). Ein Effekt, der mit der Modulation nikotinischer Azetylcholinrezeptoren (APL) und der Freisetzung von Dopamin verbunden sein kann (8).

Auch Rivastigmin gehört zur Gruppe der AChE-I. Pharmakologisch ist die Substanz ein sogenannter kovalenter Inhibitor von Cholinesterasen, Donepezil dagegen bindet nicht-kovalent an die Zielstruktur. Neben diesem Unterschied hemmt Rivastigmin zusätzlich die Butyryl-

cholinesterase (BuChE), sodass auch hier aufgrund dieses zusätzlichen Wirkmechanismus eine direkte Übertragung der Ergebnisse aus der AD2000-Studie nicht möglich ist.

### Unterschiede der zugelassenen AChE-I in klinischen Studien

In einer Vergleichsstudie zwischen Donepezil und Galantamin über einen Zeitraum von zwölf Monaten schnitten Patienten anhand des MMST hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit unter Galantamin signifikant besser ab als unter Donepezil (16). Eine Responder-Analyse ergab, dass unter Galantamin 55,2% der Gesamtpopulation ihre kognitive Leistungsfähigkeit verbessern oder erhalten konnten, während diese Responderate für Donepezil lediglich bei 32,5% lag.

Die Unterschiedlichkeit der Substanzen wird auch in einem kürzlich publizierten Übersichtsartikel zum Ausdruck gebracht, der sich auf eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration beruft (4). Konsequenz lassen sich bei den kognitiven Fähigkeiten die Unterschiede zwischen den Substanzen erkennen. Gegenüber dem Ausgangswert ergab sich im ADAScog nach fünf bis sechs Monaten Behandlung für Galantamin (16 mg/Tag bzw. 24 mg/Tag) eine durchschnittliche Verbesserung um 3,3 Punkte. Die beiden anderen AChE-I hingegen zeigten niedrigere Werte mit durchschnittlicher Verbesserung von 1,9–2,9 für Donepezil

## Brennpunkt

und 2,1 für Rivastigmin (Abb. 1). Dieser Unterschied zugunsten Galantamins könnte durch den zusätzlichen allosterisch potenzierenden Effekt (APL) auf die Nikotinrezeptoren im ZNS erklärbar sein.

### Fazit

Die Ergebnisse und die Interpretation der AD2000-Studie müssen kritisch hinterfragt werden. Nicht nur aufgrund methodischer Mängel ist eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse insbesondere hinsichtlich einer Extrapolation der Ergebnisse auf andere AChE-I unzulässig.

In zahlreichen plazebokontrollierten Studien und Metaanalysen, die die Kriterien der evidenzbasierten Medizin erfüllen, konnten Wirksamkeit und Nutzen der Therapie mit AChE-I nachgewiesen werden. Diese Behandlung gilt nach wie vor als Goldstandard nach nationalen und internationalen Leitlinien (7). Unabhängig davon unterscheiden sich die AChE-I pharmakologisch, wodurch auch Unterschiede hinsichtlich klinischer Effekte möglich sind. Die Kosteneffektivität neuer Antidementiva wurde vielfach belegt. Neben der fundierten Datenlage spricht auch die Erfahrung vieler Ärzte und Patienten gegen die Ergebnisse der AD2000-Studie. Die englische Alzheimer Gesellschaft formulierte offiziell erhebliche Bedenken hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse, zumal in einer von der Alzheimer Gesellschaft in England durchgeführten Erhebung bei 73% von 2672 Patienten ein Therapieeffekt festgestellt wurde ([www.alzheimers.org.uk](http://www.alzheimers.org.uk)).

Bedauerlich ist, dass die Propagation der AD2000-Studie dem therapeutischen Nihilismus gegenüber der Behandlung Aufwind gibt, sodass hierdurch wahrscheinlich vielen Alzheimer-Patienten ein Zugang zu wirksamen Antidementiva erschwert wird.

### Literatur

1. AD 2000 Collaborative Group, Long-term treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD 2000): randomized double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105–2115

2. De Deyn PP, Van Baelen, Hammond G, Schwalen S. Effects of galantamine on subjective measures of attention and global improvement in patients with Alzheimer's disease. Poster presented at the XXIV th. internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Paris, France, 20–20 th, June 2004

3. Deutsches Ärzteblatt online vom 07.07.2004
4. Kurz A, Van Baelen B. Ginkgo biloba Compared with Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Dementia: A Review Based on Meta-Analyses by the Cochrane Collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 217–226
5. Maelicke A, Samochocki M, Jostock R, Fehrenbacher A, Ludwig J, Albuquerque EX et al. Allosteric sensitization of nicotinic receptors by galantamine, a new treatment strategy for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 279–288
6. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD. A 1 Year, placebo-controlled preservation of functional survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57 (3): 481–418
7. Müller U et al., Nationale und internationale Demenz-Leitlinien im Vergleich. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003; 71: 285–295
8. Newhouse PA et al. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 36–46
9. Rogers SL, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. The Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease: Results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Dementia* 1996; 7: 293–303
10. Rogers SL, Friedhoff LT. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998, 8: 67–75
11. Scrip 2004; 2965: 21
12. Schneider Lon S, Commentary. *Lancet* 2004; 263: 2100–2101
13. Technology Assessment report prepared by the Wessex Institute for Health Research and Development: Clinical and Cost Effectiveness of Donepezil, Rivastigmine and Galantamine for Alzheimer's Disease, August 2000, - pp. 4, 19, 23, 26, 42
14. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicinal Evaluation Unit, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on Medicinal Products in the Treatment of Alzheimer's Disease. London, September 1997, CPMP/EWP/553/95 corrected
15. [www.evidence.de](http://www.evidence.de)
16. Wilcock G et al. A Long Term Comparison of Galantamine and Donepezil in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Drugs Aging* 2003; 20(10): 777–789
17. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, Subbiah P. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD, *Neurology* 2001; 57 (3): 489–495

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Alfred Maelicke  
Institut für Physiologische Chemie  
und Pathophysiologie  
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz  
Duesbergstr. 6  
55099 Mainz



Psychiatrie • Neurologie • Psychotherapie  
**psycho neuro**  
Zeitschrift für Praxis und Klinik

50 Jahreshaltungsverzeichnis  
**Schwindel, Migräne und Schlaganfall**  
Schlaganfalltherapie nach Akutphase und Frührehabilitation  
Migräne Grundlagen und aktuelle Therapien  
Aktuelle Aspekte häufiger Schwindelsyndrome  
Originalarbeit  
Kognitive Störungen bei depressiven Patienten  
Serie Migranten  
Interkultureller Umgang mit psychisch kranken Migranten  
Psychiatrische Kompetenz und multikulturelle Realität

1. Auflage  
Thieme  
CME  
Zertifizierte, kontinuierliche medizinische Fortbildung  
in der Kategorie 1  
für Ärzte und Zahnärzte

FACHZEITSCHRIFTEN

**Psychiatrie • Neurologie**  
• **Psychotherapie**

- Übersichten/Originalarbeiten und Kasuistiken
- Schwerpunktberichte/  
Brennpunktberichte
- Kurze prägnante Artikel, die zum Lesen einladen
- Kompetente und zeitnahe Berichte von Kongressen und Symposien

**Neu:**

- Jetzt durch die Landesärztekammer Baden-Württemberg **CME zertifiziert**
- Vollständig im Internet abrufbar

**Psychoneuro ist Organ der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V.**

Inklusive Online-Zugang\*  
Recherche im Volltext  
[www.thieme-connect.de](http://www.thieme-connect.de)  
[www.thieme.de/psychoneuro](http://www.thieme.de/psychoneuro)  
\*gilt nur für das persönliche Abonnement

Erscheint 12mal im Jahr.  
Jahresbezugspreis 2004: **€ 72,-**  
inkl. MwSt. zzgl. Versandkosten.  
Sonderpreise für Studenten,  
AiP auf Anfrage-

**Interessiert an einem Abo?**

 0711/8931-900  
 0711/8931-901  
 [kundenservice@thieme.de](mailto:kundenservice@thieme.de)  
 [www.thieme.de](http://www.thieme.de)

VY33

 **Thieme**