

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Cholinesterasehemmer zur Therapie der Alzheimer'schen Krankheit: Gibt es klinisch relevante Unterschiede?

Rainer M

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2014; 15 (4), 224-229

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



FRÜHBUCHER-DEADLINE: 31.12.2024

13. DREILÄNDERTAGUNG 2025 | SALZBURG

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen
und Österreichischen Gesellschaften für
Epileptologie und der Schweizerischen
Epilepsie-Liga

26.–29. März 2025 | Salzburg

www.epilepsie-tagung.de

www.epilepsie-tagung.de



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



Schweizerische Epilepsie-Liga
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Swiss League Against Epilepsy

Cholinesterasehemmer zur Therapie der Alzheimer'schen Krankheit: Gibt es klinisch relevante Unterschiede?

M. Rainer

Kurzfassung: Die 3 zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz zugelassenen Cholinesterasehemmer Donepezil, Rivastigmin und Galantamin haben ein bei optimaler Dosierung vergleichbares Potenzial hinsichtlich der Stabilisierung bzw. transienten Verbesserung der quantitativ erfassbaren kognitiven Parameter. Sie unterscheiden sich jedoch durchaus in ihrem Neben- und Wechselwirkungspotenzial, was sich zu einem guten Teil aus ihrem Katabolismus erklärt. Donepezil und Galantamin werden durch das hepatische Mikrosomensystem abgebaut und können durch Polymorphismen der pharmakologisch relevanten Cytochrome, insbesondere CYP 2D6, in der Stärke ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen einer erheblichen Beeinflussung unterliegen. Galantamin ist ein schwacher hERG-Kanalblocker und daher prinzipiell eher mit kardialen Reizleitungsstörungen in Verbindung zu bringen als die beiden anderen Substanzen, was jedoch in der Praxis nur in sehr großem Pharmakovilanz-Datenmaterial systematisch erkennbar ist. Rivastigmin, das bei oraler Gabe eher zu gastrointestinalen Nebenwirkungen neigt, ist vor Kurzem als 1× täglich zu wechselndes transdermales

Pflaster verfügbar geworden und zeigte in dieser neuen Darreichungsform in klinischen Vergleichsstudien dramatisch geringere Raten von Übelkeit und Erbrechen. Da solche Nebenwirkungen entscheidend für die Erreichung therapeutischer Wirkstoffdosen und die Fortsetzung der Therapie sind, haben sie in der Praxis mehr Einfluss auf den Therapieerfolg mit Cholinesterasehemmern als alle anderen Faktoren.

Schlüsselwörter: Cholinesterasehemmer, Alzheimer-Demenz, Donepezil, Galantamin, Rivastigmin

Abstract: Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's Disease: Are There Substantial Differences? The 3 cholinesterase inhibitors approved for the therapy of Alzheimer's disease, donepezil, rivastigmine, and galantamine, do not differ significantly in terms of their potential for cognitive stabilization or transient improvement if they are optimally dosed. However, as a result of their different catabolism there are substantial differences in

their potential concerning intrinsic side effects and drug interactions. Donepezil and galantamine are metabolized by the hepatic microsomal system; their intended as well as the unintended effects are subject to polymorphisms of pharmacologically relevant cytochromes, especially CYP 2D6. Galantamine is a weak hERG channel blocker and therefore has more intrinsic potential for interfering with cardiac conduction than the other 2 agents, but this is robustly evident only in large pharmacovigilance datasets. Rivastigmine, which appears to be more prone to gastrointestinal adverse events when administered orally, has recently become available as a once-daily transdermal system. With this alternate application, rates for nausea and vomiting have been dramatically reduced. Such adverse-event characteristics determine therapy success with cholinesterase inhibitors more than any other pharmacological factor. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (4): 224–9.**

Key words: cholinesterase inhibitors, Alzheimer's disease, donepezil, galantamine, rivastigmine

■ Einleitung

Die Behandlung des bei der primären degenerativen Demenz vom Alzheimer-Typ bestehenden, zentralen, cholinergen Defizits mithilfe von Cholinesterasehemmern hat, beginnend in den 1990er-Jahren, den Therapiekonzepten für demenzielle Syndrome völlig neue Perspektiven eröffnet. Nachdem das zwar bahnbrechende, aber wegen seiner Hepatotoxizität problematische Tacrin die Möglichkeiten und Grenzen des cholinergen Therapieansatzes aufgezeigt hatte, wurden 1997 der selektive und reversible Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, 1998 der pseudoirreversible duale Acetyl- und Butyrylcholinesterasehemmer Rivastigmin und 2000 der reversible, die Acetyl- gegenüber der Butyrylcholinesterase präferierende Hemmer und nikotinische Rezeptormodulator Galantamin verfügbar. Nach den durchwegs für die Therapie von leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz erfolgten Erstzulassungen wurden – nur teilweise erfolgreiche – Versuche zur Ausdehnung der Indikation auf andere Demenz-

formen, Begleitsymptomaten des psychiatrischen Formenkreises sowie auf das „Mild Cognitive Impairment“ als eine potenzielle kognitive Frühsymptomatik des Alzheimer-Syndroms unternommen.

Diese 3 Cholinesterasehemmer, für die inzwischen durchwegs Generika erhältlich sind, stellen (zusammen mit dem seit 2002 breit verfügbaren und vor allem für die schwereren Stadien der Erkrankung geeigneten unkompetitiven NMDA-Rezeptorblocker Memantin) auch im Jahr 2014 den pharmakologischen Therapiestandard für die Alzheimer'sche Krankheit dar. Da sämtliche Kandidatensubstanzen, die alternative kausale Therapieansätze (vor allem die Vermeidung der Bildung von Amyloid-Plaques oder neuronalen Tau-Aggregaten) repräsentieren, entweder in den Spätphasen der klinischen Erprobung gescheitert oder in ihrer Entwicklung noch nicht so weit gediehen sind, wird diese Situation auch in den kommenden Jahren bestehen bleiben. Somit kommt der Frage nach klinisch relevanten Unterschieden zwischen Donepezil, Rivastigmin und Galantamin erhebliche praktische Bedeutung zu.

■ Beschränkte symptomatische Wirksamkeit der Wirkstoffklasse

Es ist eine seit Langem anerkannte Tatsache, dass sich die kognitiven Effekte der Therapie mit Cholinesterasehemmern bei Alzheimer-Patienten in leichten oder mittelgradigen Stadien der Erkrankung – gutes Ansprechen vorausgesetzt – vor

Eingelangt am 16. Oktober 2012; angenommen nach Revision am 19. Februar 2013; Pre-Publishing Online am 1. März 2013

Aus der Memory Clinic und dem Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Michael Rainer, Memory-Clinic und Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: michael.rainer@wienkav.at

Tabelle 1: Pharmakologische Eckdaten von Cholinesterasehemmern für die Alzheimer-Therapie.

Eigenschaft	Rivastigmin	Donepezil	Galantamin
Cholinerge Mechanismen	Hemmung von AChE und BuChE	Weitgehend selektive AChE-Hemmung	Relativ selektive AChE-Hemmung, Modulation der AChE-Ausschüttung über nikotinische Rezeptoren
Bindung an Wirkmoleküle	Pseudoirreversibel (kovalente Bindung)	Reversibel	Reversibel
Metabolismus	Langsame Hydrolyse am Wirkort durch Zielenzyme	Hepatisch-mikrosomal (Cytochrome P450 3A4, 2D6)	Hepatisch-mikrosomal (Cytochrom P450 2D6)
Ausscheidung	Urin	Faeces	Urin und Faeces
Potenzial für Verlängerung des QT _c -Intervalls durch hERG-Kanalblockade	Nicht nachgewiesen	Nicht nachgewiesen	Gering

AChE: Acetylcholinesterase; BuChE: Butyrylcholinesterase

allein in einer Rechtsverschiebung der mittels ADAS-Cog oder „Mini-Mental State Exam“- (MMSE-) Scores gemessenen kognitiven Verfallskurven manifestieren. Klinisch äußert sich dies im günstigsten Fall in einer kognitiven Stabilisierung oder sogar kurzfristigen leichten Verbesserung und daraus resultierend in einer Verzögerung der Progredienz im Ausmaß von 1–3 Jahren [1]. Jedoch wird weder das Eintreten der Spätstadien verhindert noch die Überlebensdauer verlängert. Dies hat sich im Verlauf der letzten Dekade immer wieder bestätigt. Dies ist offenbar eine Klassencharakteristik der Cholinesterasehemmer. Eine 2011 publizierte, 3-jährige Beobachtungsstudie an 843 Patienten unter realitätsnahen Bedingungen [2] fand über die ersten 6 Therapiemonate keine klaren Unterschiede in der kognitiven Effizienz der 3 Wirkstoffe, jedoch eine deutliche Abhängigkeit des kognitiven Verfalls von der Dosis des jeweiligen Inhibitors.

Auch eine Zusammenschau der übrigen publizierten Informationen ergibt kein schlüssiges Bild hinsichtlich durchgängiger Unterschiede in der kognitiven Wirksamkeit der 3 Substanzen. Eine aktuelle Metaanalyse mit pharmakoökonomischem Schwerpunkt [3] erweiterte das bestehende Datenmaterial durch Einbeziehung von 11 seit 2004 publizierten Einzelwirkstoffstudien von bis zu 6 Monaten Dauer mit Placebo als Referenz (5 Studien mit Donepezil [n = 234]; 3 mit Galantamin [n = 1386]; 5 mit Rivastigmin [n = 1995]) sowie 3 Vergleichsstudien der Wirkstoffe untereinander. Die Zusammenschau bestätigte, dass Cholinesterasehemmer als Klasse mit einer Wahrscheinlichkeit von > 99 % einen Kostenvorteil gegenüber „Best Supportive Care“ ohne spezifische Therapie bewirken. Die Autoren weisen jedoch auf hohe Unsicherheiten in der klinischen Bewertung hin, die aus variablen Qualitäten des publizierten Materials, mangelhafter Vergleichbarkeit der Patienten, unterschiedlicher Parameterwahl und den geringen Unterschieden der 3 Wirkstoffe sowohl untereinander als auch im Vergleich zu Placebo bzw. „Best Supportive Care“ resultieren.

■ Wirkprinzipien, Metabolismus und Darreichungsformen der Cholinesterasehemmer

Bereits eine oberflächliche Betrachtung der pharmakologischen Daten zeigt, dass Rivastigmin einerseits und Donepezil und Galantamin andererseits 2 verschiedene Klassen von Cholinesterasehemmern mit grundlegend verschiedenen

Interaktionspotenzialen repräsentieren (Tab. 1). Rivastigmin, das als freies Molekül nur eine Plasma-Halbwertszeit von ca. 2 Stunden aufweist, bildet ein kovalentes Addukt sowohl mit Acetyl- als auch mit Butyrylcholinesterase und hemmt beide Enzyme mit einer Halbwertszeit von ca. 10 Stunden in einer Weise, die zwar im „steady state“ direkt mit dem Plasmaspiegel des freien Inhibitors korreliert, aber prinzipiell von der langsamen Hydrolyse der kovalenten Bindung an die Enzyme bestimmt wird. Die Ausscheidung seiner Metaboliten erfolgt praktisch ausschließlich renal.

Im Gegensatz dazu sind Donepezil und Galantamin klassische reversible Inhibitoren vor allem der Acetylcholinesterase und werden – ebenso wie viele andere wichtige Arzneimittel – über die Lebercytochrome CYP 2D6 (bzw. im Fall von Donepezil geringfügig auch über CYP 3A4) metabolisiert. Dies beinhaltet natürlich ein größeres Wechselwirkungspotenzial sowie, bedingt durch die unterschiedlich effektiv arbeitenden Polymorphismen dieser Cytochrome, auch eine größere Variabilität der Wirkstoffspiegel bei Patienten, welche entsprechende genetische Varianten aufweisen.

Als einziger der 3 Wirkstoffe ist Rivastigmin nicht nur in oralen Darreichungsformen, sondern auch als ein täglich zu applizierendes transdermales Pflaster (10 cm² aktive Fläche) verfügbar. Gerade bei dem hepatisch nicht metabolisierten Rivastigmin spielt zwar einer der Hauptvorteile transdermaler Systeme – Verbesserung der Bioverfügbarkeit durch Vermeidung eines First-pass-Abbaus in der Leber – gerade keine Rolle; die im Vergleich zur oralen Gabe stark retardierte Freisetzungskinetik führt jedoch zu einer gleichmäßigeren Anflutung und zu einer lange andauernden Abgabe des Wirkstoffs aus dem sich bildenden Unterhautdepot.

■ Das Nebenwirkungsspektrum als Schlüsselfaktor für Compliance und Therapieerfolg

Prinzipiell handelt es sich auch bei den unerwünschten Wirkungen der 3 Cholinesterasehemmer um Klasseneffekte, die unmittelbar auf die Erhöhung des peripheren und zentralen cholinergen Tonus zurückzuführen sind. In erster Linie sind dies gastrointestinale Phänomene (Magen- und Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und daraus resultierend Dehydratation und Störung der Ionenbalance), kardiale Reiz-

Tabelle 2: Vergleich der an das Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee gemeldeten Arzneimittelzwischenfälle mit Cholinesterasehemmern (bis 31. Mai 2007), bezogen auf 100.000 Verschreibungen unter dem Pharmaceutical Benefits Scheme. Erstellt nach Daten aus [4].

Zwischenfall	Donepezil	Rivastigmin (oral)	Galantamin
n	1.173.553	148.958	212.309
Bradykardie	2,21	4,02	6,12
Arrythmie, Schenkelblock, atrioventrikulärer Block	1,27	1,34	2,82
Myokardinfarkt, Herzstillstand	0,59	0,67	0,47
Hypotonie, Kreislaufkollaps, Synkope	1,69	6,71	6,58
Schwindel	0,59	4,69	4,71
Übelkeit, Erbrechen	4,26	18,79	8,94
Durchfälle	1,27	3,35	3,76
Verwirrung, Erregung, Delirium	4,77	14,09	8,47
Todesfälle	0,93	2,01	2,35

leitungsstörungen (Bradykardie, Verlängerungen des QT-Intervalls), Vertigo und Schlafstörungen (Insomnie, Alpträume).

Diese Nebenwirkungen korrelieren mit dem Grad der erzielten Cholinesterasehemmung, treten nicht bei allen Patienten gleich stark auf und gehen typischerweise ab der 3. Woche nach Therapiebeginn bzw. Dosiserhöhung zurück. Das Auftreten und die Schwere der Nebenwirkungen stellen einen wesentlichen Faktor für die Fortsetzung der Therapie mit der für einen kognitiven Effekt ausreichenden Dosis – und damit die Grundlage für einen möglichen Therapieerfolg – dar.

Genau hier kann man jedoch deutlichere Unterschiede zwischen den 3 Wirkstoffen erwarten als bei einem bloßen Vergleich kognitiver Parameter bei äquivalenten Dosen in Bezug auf die (in der klinischen Praxis ohnehin nicht fassbare) Hemmung von Cholinesterasen im Zentralnervensystem.

Donepezil, Rivastigmin und Galantamin weisen durchaus verschiedene pharmakokinetische und -dynamische Charakteristika auf und unterscheiden sich auch in der Art und Dauer ihrer inhibitorischen Wirkung. Es ist insbesondere davon auszugehen, dass die peripheren Nebenwirkungen, die von der Anflutung der Wirkstoffe sowie ihrer Metabolisierung und Exkretion entscheidend beeinflusst werden, Unterschiede von klinischer Relevanz bewirken können. Die bei Demenzpatienten in der Regel bestehende Multimorbidität mit der daraus resultierenden mehrfachen Komedikation kann aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen solche Effekte nur verschärfen.

■ Drei-Wege-Vergleiche

Nur wenige retrospektive Analysen ermöglichen einen einigermaßen direkten Vergleich der 3 Wirkstoffe hinsichtlich der Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen im praktischen Einsatz. Eine systematische Darstellung bietet die Pharmakovigilanz-Statistik der bis Ende Mai 2007 an das Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee (ADRAC) gemeldeten Arzneimittelzwischenfälle, für die Cholinesterasehemmer als kausal betrachtet wurden [4]. Hier wurden pro 100.000 Verschreibungen für Donepezil, orales Rivastigmin und Galantamin 25,90, 57,06 und 52,28 Berichte verzeichnet.

Auch in den einzelnen Teilkategorien stellt sich hier Donepezil praktisch durchgängig am günstigsten dar, wogegen bei oral gegebenem Rivastigmin eine erhöhte Inzidenz von gastrointestinalen Störungen und bei Galantamin ein verstärktes Auftreten kardialer Reizleitungsstörungen zu vermerken ist (Tab. 2). Eine auf Arzneimittelwechselwirkungen konzentrierte Statistik, die allerdings keine ähnlich gut differenzierte und stratifizierte Darstellung bietet, ist für Frankreich verfügbar [5].

Freilich ist bei solchen retrospektiven registerbasierten Studien von einem ausgeprägten „Reporting Bias“ auszugehen: Potenziell lebensbedrohliche Zwischenfälle kardiogener Natur und Todesfälle werden zweifellos weit vollständiger in solchen, größtenteils auf spontanen Berichten beruhenden Statistiken vertreten sein als (auch schwerere) Störungen des Magen-Darm-Traktes. Prospektiv angelegte Anwendungsbeobachtungen zeigen keine derartig markant verschiedenen Nebenwirkungsmuster zwischen den 3 Wirkstoffen. So fand z. B. eine offene Studie an 171 italienischen Alzheimer-Patienten, die ein Jahr lang mit Donepezil (n = 92), Rivastigmin (n = 46) oder Galantamin (n = 33) behandelt worden waren, keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit oder in der Ansprechrate. Zwar wiesen kognitive Nonresponder eine höhere Häufigkeit mutierter Allele für Cytochrom 2D6 und Butyrylcholinesterase auf, jedoch nicht in einem Ausmaß, das klinische Prognosen ermöglicht hätte [6] – auch nicht für Donepezil, für das ein deutlicher metabolischer Einfluss eines bestimmten CYP-2D6-Polymorphismus belegt ist [7, 8].

In der Folge werden die bei klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen erhobenen Daten für jeden der 3 Wirkstoffe besprochen, wobei nur neuere Publikationen (ab dem Jahr 2005) berücksichtigt wurden.

Donepezil

Die Dosierung von Donepezil beginnt mit 5 mg 1× täglich und wird in der Regel auf 10 mg 1× täglich erhöht. Unter diesen Dosierungsbedingungen zeigte eine Studie mit 127 Alzheimer-Patienten nach 6 Monaten eine kognitive Ansprechrate von 60 %, wobei Träger des G-Allels des Cytochrom-2D6-Polymorphismus rs1080985 eine deutlich verringerte Ansprechwahrscheinlichkeit aufwiesen. Die Häufigkeit von

Tabelle 3: Gastrointestinale Nebenwirkungsraten in einer 24-wöchigen doppelblinden Vergleichsstudie zwischen oralem und transdermalem Rivastigmin in 1195 Alzheimer-Patienten. Erstellt nach Daten aus [13].

Nebenwirkung	Targetdosis 9,5 mg/d transdermal (%)	Targetdosis 12 mg/d oral (%)	Placebo (%)
Übelkeit	7	23	5
Erbrechen	6	17	3
Diarrhoe	6	5	3
Targetdosis erreicht	95,9	64,4	–

rs 1080985 wurde in dieser Studie gemessen: 58,3 % der Patienten (n = 74) waren C/C-Wildtype, 33,9 % waren C/G-Heterozygote (n = 43) und 7,9 % waren G/G-Homozygote (n = 10) [7]. Dies wurde jüngst an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt [8]. CYP-3A4- und CYP-3A5-Polymorphismen beeinflussen dagegen die Plasmakonzentrationen von Donepezil nicht in nachweisbarer Weise [9]. Die gleichzeitige Einnahme des potenten CYP-3A4-Hemmers Clarithromycin bewirkte keinen signifikanten Anstieg kardiovaskulärer Nebenwirkungen [10].

Eine Tagesdosis von 23 mg als Einmalgabe (für die in den USA 2010 eine Retardtablette zur Verwendung bei Alzheimer-Patienten mit mittel- und höhergradigen Beeinträchtigungen zugelassen wurde, die aber in Europa nicht empfohlen wird) erhöht insbesondere die gastrointestinale Nebenwirkungsrate deutlich: Die Raten der 3 häufigsten schweren Nebenwirkungen (Übelkeit, Schwindel und Erbrechen) betragen für 10 mg/d und 23 mg/d 0,2 %/0,9 %, 0,2 %/0,7 % und 0,0 %/0,6 % [11]. Dem steht keine proportionale Verstärkung der kognitiven Wirksamkeit gegenüber.

Ein nur 1× wöchentlich zu wechselndes Donepezil-Pflaster befindet sich in klinischer Entwicklung, wird jedoch – da die U. S. Food and Drug Administration den Zulassungsantrag 2011 abgelehnt hat – zumindest vorerst nur den japanischen Markt erreichen [12].

Rivastigmin

Für diesen Wirkstoff lag der Schwerpunkt der Publikations-tätigkeit der vergangenen Jahre eindeutig auf der Einführung des transdermalen Pflasters (9,5 mg Wirkstoffabgabe in 24 h) und dessen Vergleich mit den etablierten oralen Darreichungsformen.

In einer 24-wöchigen Doppelblindstudie erzielten die mit aktivem Pflaster behandelten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz systemische Rivastigmin-Expositionen, die denjenigen der oralen Kapseln (12 mg/d) entsprachen. Auch bei Verwendung des Pflasters waren die häufigsten Nebenwirkungen gastrointestinaler Art. Übelkeit und Erbrechen (nicht aber Diarrhö) waren aber verglichen mit der äquivalenten oralen Verabreichung um rund $\frac{2}{3}$ reduziert, was eine Erreichung der empfohlenen Therapiedosis durch fast alle mit Pflaster behandelten Patienten zur Folge hatte (Tab. 3) [13].

Für bisher mit Donepezil therapierte Patienten, die mit oralem oder transdermalem Rivastigmin weiter behandelt wurden, ergab sich ein noch ausgeprägteres Bild: Von denjenigen, die

Nebenwirkungen meldeten (70,5 % bzw. 83,4 % der mit Pflaster bzw. Kapseln Behandelten), meldeten nur 3,8 % der „Pflasterpatienten“, aber 32,9 % der „Kapselpatienten“ Episoden von Übelkeit, die bei 4,2 % bzw. 24,1 % zu Erbrechen führten. Obwohl die Differenz der nebenwirkungsbedingten Therapieabbruchraten nicht annähernd ein ähnliches Ausmaß erreichte (14,6 % bzw. 19,3 %), unterschieden sich die Gründe für solche Abbrüche erheblich: Während Übelkeit und Erbrechen die häufigste Ursache bei oraler Einnahme darstellten, waren es bei transdermal therapierten Patienten lokale Hautreaktionen [14]. Diese sind jedoch durch regelmäßigen Wechsel der Applikationsstellen und eventuell topische Kortikosteroide gut beherrschbar [15].

Es ist mit höchster Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die im Vergleich mit den Kapseln weit langsamere Rivastigmin-Anflutung im Kreislauf (T_{\max} im Plasma 8,1 h statt nur 1,4 h) verbunden mit erheblich geringeren Spitzenwerten der Konzentration (C_{\max} 8,7 ng/ml statt 21,6 ng/ml) bei vergleichbarer systemischer Gesamtexposition [16] für dieses benigne gastrointestinale Profil verantwortlich ist.

Galantamin

Die optimale Galantamin-Dosis für die Frühstadien der Alzheimer-Demenz beträgt 16 mg/d; mittelgradig betroffene Patienten können kognitiv von einer Dosiserhöhung auf 24 mg/d profitieren [17].

Galantamin ist ein schwacher hERG-Kanalblocker [18], was eine Erklärung für das in [4] statistisch dokumentierte und wiederholt anekdotisch berichtete Auftreten von verlängerten QT-Intervallen und die daraus resultierenden kardialen Komplikationen unter Galantamin-Therapie darstellen dürfte. In aktuellen klinischen Studien äußerte sich dies jedoch nicht in einer erhöhten Frequenz von EKG-Abnormitäten im Vergleich zur mit Placebo behandelten Kontrollgruppe [19].

Obwohl der Wirkstoff über CYP 2D6 (nicht aber über CYP 3A4 [20]) metabolisiert wird, zeigte sich in einer Studie mit 43 entsprechend genotypisierten Patienten keine Abhängigkeit des Metabolismus oder der nachhaltigen kognitiven Ansprechrate vom Genotyp oder von der gleichzeitigen Einnahme anderer, über CYP 2D6 metabolisierter Arzneimittel [21].

Die 1× täglich einzunehmende Retardkapsel hat in klinischen Studien einen leichten Rückgang der gastrointestinalen Nebenwirkungen gegenüber der ursprünglichen Filmtablette gezeigt. Allerdings stellt sich die Auswirkung dieser oralen Retardierung nicht annähernd so stark dar wie im Vergleich zwischen Rivastigmin-Tablette und -Pflaster [22] (Tab. 4).

Tabelle 4: Nebenwirkungsraten mit oralem Galantamin bei Auftitration auf die individuell höchste verträgliche Dosis (16 oder 24 mg/d) in einer 6-monatigen klinischen Doppelblindstudie. Erstellt nach Daten aus [22].

Nebenwirkung	Filmtabletten		Retardkapseln		Placebo
	Prävalenz total (%)	Tagesprävalenz (%)	Prävalenz total (%)	Tagesprävalenz (%)	Prävalenz total (%)
Übelkeit	13,8	5,2 ± 22,1	16,9	3,1 ± 13,4	5,0
Erbrechen	8,6	1,6 ± 14,5	6,6	0,6 ± 4,1	2,2

Der Gebrauch von Antiemetika, bezogen auf die Patienten mit Übelkeit oder Erbrechen, unterschied sich zwischen den Gruppen jedoch statistisch signifikant (33,3 % vs. 53,4 %; $p = 0,028$), was den Schluss zulässt, dass die entsprechenden Episoden unter Therapie mit der Retardkapsel weniger intensiv waren bzw. als schwächer empfunden wurden.

Zusammenfassung

Unter den gegebenen Umständen der nicht konsistent unterscheidbaren und insgesamt beschränkten kognitiven Wirksamkeit von Donepezil, Rivastigmin und Galantamin bei der Alzheimer-Erkrankung gewinnt das Nebenwirkungsprofil verstärkten Stellenwert, da es den entscheidenden Faktor für das Erreichen der kognitiv optimalen Dosis bzw. für die Fortsetzung der Therapie überhaupt darstellt.

Etwa 15 % der kaukasischen Alzheimer-Patienten sind Träger eines Polymorphismus des für Cytochrom P450 2D6 kodierenden Gens [23], was sich in einem sehr schnellen Metabolismus von Donepezil und Galantamin (und daher geringerer kognitiver Wirksamkeit bei Standard Dosen) äußern kann, jedoch auch als verlangsamer Abbau dieser Wirkstoffe in der Leber und somit in einem durch ungewöhnlich hohe Plasmaspiegel bewirkten Nebenwirkungspotenzial. Dazu kommt noch ein Wechselwirkungspotenzial mit anderen, von CYP 2D6 metabolisierten Wirkstoffen (z. B. Metoprolol, Chinidin, Fluoxetin oder Paroxetin). Eine Genotypisierung der Patienten zur etwa erforderlichen Dosisanpassung von Donepezil und Galantamin könnte die Ansprechrate der identifizierten Polymorphismusträger für diese Wirkstoffe wohl erhöhen und die Häufigkeit und/oder Schwere von Nebenwirkungen mindern. Angesichts der damit verbundenen logistischen und finanziellen Zusatzbelastung wird aber in der Praxis der Dosisanpassung im Rahmen der Therapieinitiation der Vorzug gegeben.

Rivastigmin ist aufgrund der fehlenden Beteiligung des Cytochromsystems an seinem Abbau diesen Variablen nicht unterworfen. Sein Wechselwirkungspotenzial mit so gut wie allen in der Geriatrie häufig verschriebenen Medikamenten ist sehr gering, wenngleich natürlich angesichts der rein renalen Exkretion Nierenfunktionsstörungen als *Caveat* zu sehen sind. Diesem Vorteil von Rivastigmin steht bei oraler Therapie eine erhöhte Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen gegenüber, die jedoch, wie aus Tabelle 3 klar hervorgeht, durch die Einführung des transdermalen Wirkstoffpflasters nachhaltig behoben wurde. Ein Vergleich der Tabellen 3 und 4 deutet auch an, dass die Inzidenz der Übelkeit (wenn auch nicht des Erbrechens) möglicherweise durch Verwendung des Pflasters deutlich unter die mit Galantamin beobachtete Rate reduziert werden kann.

Die neuesten publizierten Daten zu den marktzugelassenen Cholinesterasehemmern und ihren Formulierungen unterstreichen somit eher ihre klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums, als diese zu verwischen. Wenngleich nach wie vor keine Veranlassung besteht, einen gut eingestellten Alzheimer-Patienten bei guter Verträglichkeit der Medikation auf ein anderes Präparat umzustellen, scheint aufgrund der derzeitigen Datenlage das Rivastigmin-Pflaster als Ersttherapie jedenfalls gut argumentierbar und nur durch das Auftreten massiver dermalen Unverträglichkeiten eingeschränkt.

Relevanz für die Praxis

Cholinesterasehemmer werden auch in den nächsten Jahren den pharmakologischen Therapiestandard darstellen. Symptomatische Verbesserungen und eine verzögerte Progredienz um 1–3 Jahre sind eine Klassencharakteristik. Zwischen den 3 Cholinesterasehemmern gibt es keine klaren Unterschiede hinsichtlich der kognitiven Effizienz.

Pharmaökonomische Analysen bestätigen, dass Cholinesterasehemmer mit einer 99%igen Wahrscheinlichkeit einen Kostenvorteil gegenüber „Best Supportive Care“ ohne spezifische Therapie bewirken.

Die Nebenwirkungsrate ist der Schlüsselfaktor für Compliance und Therapieerfolg. Durch Einführung des Rivastigmin-Pflasters mit einem benigneren gastrointestinalen Profil ist es gelungen, eine höhere Compliance und Therapieansprechen zu erzielen.

Die Entscheidung für oder gegen einen der 3 Cholinesterasehemmer richtet sich primär nach der Komorbidität, relevanten Risikofaktoren und der Ko-Medikation.

Interessenkonflikt

„National speaker board“ der Firmen Janssen, Novartis und Pfizer.

Literatur:

1. Rockwood K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 677–85.
2. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, et al. Predictors of long-term cognitive outcome in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2011; 3: 23.
3. Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2012; 16: 1–470.
4. Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 278–83.
5. Pariente A, Sanctussy DJ, Miremont-Salamé G, et al. Factors associated with serious adverse reactions to cholinesterase inhibitors: a study of spontaneous reporting. *CNS Drugs* 2010; 24: 55–63.
6. Chianella C, Gragnaniello D, Maisano Delsè P, et al. BCHE and CYP2D6 genetic variation in Alzheimer's disease patients

- treated with cholinesterase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 1147–57.
7. Pilotto A, Franceschi M, D'Onofrio G, et al. Effect of a CYP2D6 polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 761–7.
 8. Albani D, Martinelli Boneschi F, Biella G, et al. Replication study to confirm the role of CYP2D6 polymorphism rs1080985 on donepezil efficacy in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2012; 30: 745–9.
 9. Magliulo L, Dahl ML, Lombardi G, et al. Do CYP3A and ABCB1 genotypes influence the plasma concentration and clinical outcome of donepezil treatment? *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 47–54.
 10. Hutson JR, Fischer HD, Wang X, et al. Use of clarithromycin and adverse cardiovascular events among older patients receiving donepezil: a population-based, nested case-control study. *Drugs Aging* 2012; 29: 205–11.
 11. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010; 32: 1234–51.
 12. Sozio P, Ceresa LS, Marinelli L, et al. Transdermal donepezil on the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treatment* 2012; 9: 361–8.
 13. Grossberg GT, Sadowsky C, Olin JT. Rivastigmine transdermal system for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 651–60.
 14. Sadowsky CH, Farlow MR, Meng X, et al. Safety and tolerability of rivastigmine transdermal patch compared with rivastigmine capsules in patients switched from donepezil: data from three clinical trials. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 188–93.
 15. Seibert J, Tracik F, Articus K, et al. Effectiveness and tolerability of transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease in daily practice. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8: 141–7.
 16. Kurz A, Farlow M, Lefèvre G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 799–805.
 17. Aronson S, Van Baelen B, Kavanagh S, et al. Optimal dosing of galantamine in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging* 2009; 26: 231–9.
 18. Vigneault P, Bourgault S, Kaddar N, et al. Galantamine (remynil) delays cardiac ventricular repolarization and prolongs the QT interval by blocking the HERG current. *Eur J Pharmacol* 2012; 681: 68–74.
 19. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (remynil) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 39–47.
 20. McNulty J, Nair JJ, Singh M, et al. Selective cytochrome P450 3A4 inhibitory activity of Amaryllidaceae alkaloids. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19: 3233–7.
 21. Clarke JA, Cutler M, Gong I, et al. Cytochrome P450 2D6 phenotyping in an elderly population with dementia and response to galantamine in dementia: a pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9: 224–33.
 22. Dunbar F, Zhu Y, Brashear HR. Post hoc comparison of daily rates of nausea and vomiting with once- and twice-daily galantamine from a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 6-month study. *Clin Ther* 2006; 28: 365–72.
 23. Cacabelos R, Llovo R, Fraile C, et al. Pharmacogenetic aspects of therapy with cholinesterase inhibitors: the role of CYP2D6 in Alzheimer's disease pharmacogenetics. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 479–500.

PD Dr. med. Michael Rainer

Geboren 1956. 1975–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1985–1992 Psychiatrische, neurologische und interne Ausbildung. 1987–1997 Kuratorium für Psychosoziale Dienste in Wien, 1992–1996 stationsführende Oberarzt an der VI. Psychiatrischen Abteilung, Krankenhaus Baumgartner Höhe. Seit 1996 stationsführende Oberarzt an der Psychiatrischen Abteilung im SMZ-Ost, Donauespital, sowie Gründung und Leitung der Memory-Clinic. Seit 1996 stationsführende 1. Oberarzt. 2007 Habilitation – Verleihung der *Venia docendi* für Psychiatrie an der Medizinischen Universität Graz und Leitung des Karl-Landsteiner-Instituts für Gedächtnis- und Alzheimerforschung im SMZ-Ost. 2013 Additivfach Diplom der ÖÄK für Geriatrie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)