

Neue therapeutische Strategien

Leitlinie für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit

Christophe Büla, Stephan Eyer, Lausanne

Der therapeutische Nihilismus, der allzu oft in der Betreuung von älteren Menschen mit Demenz vorherrscht, verliert angesichts neuer therapeutischer Strategien nach und nach an Terrain. Die medikamentöse Behandlung geht einher mit Interventionen auf somatischer, psychischer und sozialer Ebene. Dieser Artikel fasst die wichtigsten Massnahmen zusammen, die in Abhängigkeit vom Stadium der Krankheit vorzuschlagen sind.

Die Alzheimerkrankheit ist die häufigste Form der Demenz bei Senioren. Das Auftauchen prokognitiver Behandlungen, deren Wirksamkeit bescheiden ist, hat Überlegungen zum Sinn der Früherkennung angeregt, die es erlaubt, geeignete Massnahmen nicht nur für die Betroffenen, sondern auch für ihr Umfeld in die Wege zu leiten. Je nach Entwicklungsstufe der Alzheimerkrankheit sollte die Pflege im Idealfall nicht-pharmakologische und pharmakologische Interventionen einbeziehen. Letztere sind entweder spezifisch in Form prokognitiver Behandlungen oder unspezifisch zur Beseitigung oder Behandlung erschwerender Faktoren (Schlafstörungen, hoher Blutdruck) sowie sekundärer psychologischer Erscheinungsformen und Verhaltensauffälligkeiten im Zusammenhang mit der Alzheimerkrankheit (Tab. 1).

Tab. 1 Checkliste der anzusprechenden Probleme

Frühzeitig

- ▶ Diagnostische und prognostische Informationen
- ▶ Fahrtauglichkeit
- ▶ Kontaktaufnahme mit Organisationen: Alzheimervereinigung, Selbsthilfegruppen etc.
- ▶ Hilfe bei alltäglichen Verrichtungen: Abkömlichkeit von Verwandten, Verfügbarkeit von ehrenamtlichen Helfern, häuslichen Pflegediensten (Verwaltung der Finanzen, Einnahme von Medikamenten, Organisation von Transporten, Mahlzeiten, etc.)
- ▶ Patientenverfügung und Gesundheitsvollmacht
- ▶ Rechtliche Verfügungen: Testament, Nachlass (Sozialassistenten)

Im Verlauf

- ▶ Hilfe bei der täglichen Basispflege: häusliche Pflegedienste (Waschen, Ankleiden etc.)
- ▶ Verhaltens- und Schlafstörungen, abendliche Unruhe: medikamentöse Behandlung, Unterstützung der Angehörigen (Tagesklinik, Kurzzeitpflege, Entlastungsurlaub, Ferienangebote der Alzheimervereinigung)
- ▶ Stürze, Davonlaufen (Identifizierungsarmband, freiwillige Helfer, etc.)
- ▶ Dauerhafte Unterbringung

Die Stadien der Krankheit werden mithilfe der «Clinical Dementia Rating Scale» (CDR) evaluiert, einem Score, der auf der Schwere der Symptome basiert (Tab. 2).

Nicht-pharmakologische Interventionen

Leichte bis mittelschwere Stadien (CDR 0,5–2): Wenn eine mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ diagnostiziert wird, besteht die erste Intervention darin, dem Patienten und seiner Familie die Diagnose mitzuteilen. (In einigen Studien wurden weniger als die Hälfte der Patienten direkt informiert.)

Erfolgt die Diagnose früh genug, ist der Patient noch in der Lage, eine Patientenverfügung auszufüllen und einen Verantwortlichen zu benennen, der später, wenn die Krankheit fortgeschritten und der Patient nicht mehr in der Lage ist, seine Wünsche zu äussern, therapeutische Entscheidungen fällt. Ausserdem kann der Patient rechtliche und wirtschaftliche Probleme sowie Erbschaftsfragen regeln, die sich stellen könnten. Gegebenenfalls sollte die Frage des Autofahrens schnell angegangen werden. Wird der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht als unfähig beurteilt, sollte mit ihm ein Zeitplan für die Aufgabe des Autofahrens besprochen werden.



Prof. Dr. med.
Christophe Büla
christophe.bula@chuv.ch

Die Eröffnung der Diagnose ist für die Familie eine schwierige Situation. Sie scheint oft zu schwierig, um die im vorhergehenden Absatz genannten Schritte einzuleiten. Angehörige neigen dazu, sich in sich selbst zurückzuziehen. Bestehende Selbsthilfegruppen und Verbände (v. a. die Alzheimervereinigung) können die Verwandten in dieser Zeit entscheidend unterstützen. Mitunter ist es nicht einfach, die Angehörigen vom Sinn einer solchen Unterstützung zu überzeugen und sie in Kontakt mit den entsprechenden Verbänden und sonstigen bestehenden Ressourcen (z. B. www.Alzheimerforum.ch) zu bringen, es legt indessen den Grundstein für eine Präventionsstrategie, um Erschöpfungszustände zu verhindern.

Zu Beginn haben die Angehörigen vor allem ein grosses Bedürfnis nach Informationen über den Verlauf und die Prognose der Erkrankung sowie über pharmakologische und verhaltensmässige Pflegestrategien. Auch die wirtschaftlichen Folgen der Krankheit sind von Interesse.

Mittelschwere bis schwere Stadien (CDR 2–3): Ist die Krankheit bereits fortgeschritten, treten Fragen im Zusammenhang mit der Behandlung von Verhaltensstörungen, der Anpassung

des Umfelds und der Institutionalisierung in den Vordergrund. Die zunehmenden Schwierigkeiten bei Aktivitäten des täglichen Lebens (Waschen, Anziehen) erfordern häufig den Einbezug einer professionellen Pflege.

In der Literatur werden verschiedene Interventionsarten beschrieben, die das Verhaltenstraining der Patienten mit der Information, Schulung und Unterstützung der Angehörigen verbinden. Im Allgemeinen richtet sich diese Art der Intervention an Patienten mit fortgeschrittener Demenz. Mehrere systematische Übersichtsarbeiten und eine Meta-Analyse haben die Vorteile dieser Massnahme sowohl für die Patienten (Verringerung der depressiven Störungen, Aufrechterhaltung des funktionellen Status) als auch für Angehörige gezeigt (Verringerung von depressiven Symptomen und Erschöpfung). In einigen Studien konnte die Institutionalisierung um fast zwei Jahre hinausgezögert werden. Die wirksamsten Massnahmen scheinen diejenigen zu sein, die sowohl den Patienten (körperliche Aktivität etc.) als auch die Angehörigen (Information, Schulung, Erholung etc.) involvieren. Da solche Massnahmen individuell wahrscheinlich schwer umzusetzen sind, ist hier die Unterstützung der Verbände und die professionelle häusliche Pflege umso sinnvoller.

Das Auftreten von Verhaltensstörungen, Phasen der Desorientierung und Agitiertheit machen zusätzliche Optionen notwendig, z. B. Tagesaufenthalte in einer Tagesklinik oder eine vorübergehende Unterbringung. Ein Armband zur Identifikation erlaubt ebenfalls, Problemen vorzubeugen, die mit der Desorientierung oder mit dem Ausreissen in Zusammenhang stehen. Langfristige Erholungsaufenthalte oder die von der Alzheimervereinigung organisierten sog. Alzheimerferien erlauben den Angehörigen sich auszuruhen.

Trotz fehlender formeller Evidenz für die Wirksamkeit einer solchen Strategie, die Interventionen auf diesen verschiedenen Ebenen kombiniert, trägt sie sicherlich dazu bei, körperlichen Missbrauch im Zusammenhang mit der Erschöpfung von Angehörigen zu verhindern.

In den fortgeschrittenen Krankheitsstadien erfordern Verhaltensstörungen, Schlafstörungen, Urin- und Stuhlinkontinenz sowie motorische Störungen und Ernährungsschwierigkeiten eine Betreuung, die eine erhebliche Unterstützung der Angehörigen bedingt. Falls die Unterstützung nicht vorher besprochen wurde, muss die Frage der Institutionalisierung dringend angegangen werden. In unserer Praxis erleichtern einige Fragen die oft für die Familien sehr belastende und emotionale Diskussion, vor allem bei denjenigen, die Mühe haben, eine solche Lösung ins Auge zu fassen (Tab. 3).

Pharmakologische Interventionen

Leichte bis mittelschwere Stadien (CDR 0,5–2): Die erste pharmakologische Intervention bei Patienten, die an einer Demenz vom Alzheimer-Typ in leichten bis moderaten Stadien leiden, besteht darin, die aktuelle Behandlung zu überdenken:

1. Beseitigung jeder Medikation, die dazu beitragen könnte, die kognitive Leistung zu beeinträchtigen,
 2. Verhinderung weiterer Episoden akuter Verwirrtheit.
- Psychopharmaka, v. a. Hypnotika (insbesondere Benzodiazepine), sind die Hauptzielgruppe dieser kritischen Übersicht. Das

Tab. 2 Clinical Dementia Rating (CDR)		
Stadien	Korrelation mit MMSE (Normwert)	Typische Symptome
Vorstadium (Mild Cognitive Impairment, MCI) (CDR 0.5)	MMSE >21/30	Vergesslichkeit, objektive kognitive Störungen, Fehlen von Auswirkungen im Alltag (Entwicklung oder Konversion in eine Demenz: 10–15%/Jahr beim amnestischen Subtyp)
Frühstadium (CDR 1)	MMSE zwischen 17–21/30	Schleichende Persönlichkeitsveränderungen, Veränderungen des emotionalen Verhaltens und des Sozialverhaltens, Desorientierung, zunehmende Hilfsbedürftigkeit bei alltäglichen Verrichtungen
Mittleres Stadium (CDR 2)	MMSE <17/30	Antriebs- und Motivationsverlust, Apathie, praktische und gnostische Störungen, Abnahme der Urteilsfähigkeit, Hilfsbedürftigkeit bei der täglichen Basispflege
Spätstadium (CDR 3)		Verhaltensstörungen, psychomotorische Agitiertheit, Inkontinenz, Sprachstörungen, Schluckstörungen, Bettlägerigkeit

Tab. 3 Unterbringung: Ansprechen der Angehörigen

- ▶ Welche aktuellen Bedürfnisse hat der Patient?
- ▶ Auf welche Hilfe können Sie zurückgreifen?
- ▶ Wie geht es Ihnen selbst gesundheitlich?
- ▶ Ab wann halten Sie eine dauerhafte Unterbringung für notwendig?

Absetzen von Beruhigungsmitteln ist in der Regel bei Patienten mit chronischem Gebrauch sehr schwierig. Ein Ausschleichen über mehrere Monate ist oft durch eine Reduktion der Dosis um 25% alle drei bis sechs Wochen und durch Abwechslung von Tagen mit mehr oder weniger hohen Dosen möglich. Es ist auch wichtig, Familienmitglieder auf die Gefahren anderer Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften zu sensibilisieren, die häufig ohne Rezept erhältlich sind: Hustensirup, Grippemittel, Antihistaminika und Antiemetika erhöhen das Risiko akuter Verwirrtheit dementer Patienten erheblich.

Die prokognitiven Behandlungen umfassen die Acetylcholinesterase-Hemmer (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) und Memantin, ein Hemmer von N-Methyl-D-Aspartat (Tab. 4). Die Acetylcholinesterase-Hemmer erhöhen die Verfügbarkeit von Acetylcholin in den durch die Alzheimer-Krankheit betroffenen Hirnregionen. Insgesamt ist die Wirksamkeit der drei verfügbaren Acetylcholinesterase-Hemmer sehr ähnlich. Sie bewirken eine bescheidene, aber signifikante Verbesserung der kognitiven Symptome, was eine Verzögerung der Krankheitsentwicklung um etwa zwei bis sieben Monate erlaubt. Es müssen etwa fünf bis zehn Patienten während sechs bis zwölf Monaten behandelt

Tab. 4 Prokognitive Therapie der Alzheimer-Krankheit			
Wirkstoff	Anfangsdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)	Häufige Nebenwirkungen
Donepezil (Aricept®)	5 (1x/Tag)	10 (1x/Tag)	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schlafstörungen
Rivastigmin (Exelon®)	Patch 5 (1x/Tag)	Patch 10 (1x/Tag)	Übelkeit, Erbrechen
Galantamin (Reminyl®)	4 (1x/Tag) mit dem Essen	12-24 (1x/Tag)	Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust
Memantin (Axura®, Ebixa®)	5 (1x/Tag)	20 (1x/Tag)	Kopfschmerzen

werden, um bei einem von ihnen diese kognitive Verbesserung zu erzielen. Die Wirksamkeit dieser Moleküle wurde in erster Linie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung mit einer Punktzahl zwischen 10 und 26 (Mittelwert 14,4) im «Mini-Mental-Status-Test» (MMSE) nachgewiesen. Einige Studien involvierten Patienten mit niedrigerem MMSE-Score (bis zu 5). Indirekte Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Vorteile bei Patienten, die frühzeitig einer Behandlung zugeführt worden waren, bedeutender und längerfristig sind. Auch Daten aus einer Langzeitstudie legen nahe, dass Patienten, die vorübergehend ihre Behandlung mit Donepezil ausgesetzt haben, nicht wieder das gleiche Niveau der kognitiven Leistung erreichen konnten.

Neben der kognitiven Verbesserung haben mehrere Studien den klinischen Nutzen in Bezug auf Funktion und klinische Besserung gezeigt. Die Anzahl Patienten, die notwendig ist, um in einem Fall eine klinische Besserung zu beobachten, liegt zwischen fünf und zwölf. Die Dauer des prokognitiven Nutzens ist nicht eindeutig festgelegt, aber eine randomisierte Studie mit zwölfmonatiger Behandlung mit Donepezil sowie mehrere offene Studien mit bis zu drei Jahren Dauer der Behandlung mit Donepezil, Rivastigmin und Galantamin haben eine Wirksamkeit über diese Zeit nachgewiesen. In einer retrospektiven Studie über acht Jahre (in erster Linie mit Donepezil) wurde eine Verzögerung der Institutionalisierung von rund 21 Monaten im Vergleich zu Kontrollpatienten beobachtet. Obschon Acetylcholinesterase-Hemmer offenbar auf Verhaltensstörungen wirken können, zeigte eine randomisierte kontrollierte Studie keinen Einfluss von Donepezil auf Symptome wie Reizbarkeit, Aggression oder Agitiertheit.

Nebenwirkungen sind hauptsächlich gastrointestinaler Art (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust) (Tab. 4). Treten Nebenwirkungen auf, empfehlen wir den Wechsel zu einem anderen Acetylcholinesterase-Hemmer, der rasch eingeleitet werden kann. Es ist schwierig klinisch abzuschätzen, ob ein Patient auf die Behandlung anspricht oder nicht. Deshalb sollte mindestens nach drei und sechs Monaten eine Neubewertung durch einen kurzen Test wie den MMSE erfolgen. In den verschiedenen Studien wurde bei 22–58% der Patienten, die mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer in maximaler Dosierung behandelt wurden, eine kognitive Verbesserung beobachtet, die einer zeitlichen Verzögerung der Krankheitsprogression von sechs Monaten entsprach. Spricht der Patient nicht auf die Therapie an, kann ein Wirkstoffwechsel in Betracht gezogen werden. Es gibt Beobachtungen, nach denen etwa 50% der

Patienten, bei denen ein solcher Switch vorgenommen wurde, darauf ansprechen.

Mittelschwere bis schwere Stadien (CDR 2–3): Wie oben erwähnt, haben Acetylcholinesterase-Hemmer kürzlich einen Nutzen für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Befall gezeigt. Memantin wirkt auf das Glutamat-Transmittersystem und ist für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Alzheimerkrankheit zugelassen. Es führt zu kognitiven und funktionellen Besserungen, was wiederum zu einer Reduktion der Pflegebelastung der Verwandten führt (Reduktion von 45,8 Stunden/Monat). Memantin ist gut verträglich. Hauptnebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel und Halluzinationen, dies obwohl Memantin mit einer Verringerung der Agitiertheit-Episoden in Verbindung gebracht wird.

Eine einzige Studie zur Kombinationstherapie mit Memantin und Donepezil zeigte einen kognitiven und funktionellen Nutzen. In Ermangelung anderer Daten, insbesondere in Bezug auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis, wird die Kombinationstherapie nicht empfohlen.

Die Frage nach Kriterien, wann eine prokognitive Behandlung abgebrochen werden sollte, bleibt offen. Eine Entscheidung auf der Grundlage der individuellen Situation des Patienten scheint aktuell das Vernünftigste zu sein. Der Gang in ein Heim, abhängig v. a. vom sozialen Umfeld, sollte auf keinen Fall dazu führen, dass die prokognitive Behandlung automatisch gestoppt wird. Falls ein Behandlungsstopp beschlossen wird, sollte das Absetzen der Medikamente von einem Monitoring der kognitiven Leistung und/oder der Verhaltenssymptome begleitet werden. Eine beschleunigte Verschlechterung sollte dazu führen, dass die Wiederaufnahme der Behandlung erörtert wird.

Die Bedeutung anderer Behandlungen (Ginkgo biloba, Vitamin E, Selegilin) ist marginal, obwohl es schwache Evidenz für eine klinische Wirksamkeit gibt. Weder anti-entzündliche Medikamente noch die Östrogen-Ersatztherapie haben einen Nutzen bei der Behandlung der Alzheimerkrankheit gezeigt.

Behandlung von psychischen Störungen und Verhaltensstörungen

Psychische Probleme (Depression, Angst, Schlafstörungen) und Verhaltensstörungen (Unruhe, Reizbarkeit, Aggression, auf und ab wandern, etc.) werden im Idealfall durch nicht-pharmakologische Massnahmen behandelt. Wenn diese jedoch nicht wirken, ist das Verabreichen von Medikamenten notwendig. Mehrere Studien haben die Wirksamkeit von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bei der Behandlung von

depressiven Störungen bei Alzheimer-Patienten nachgewiesen (Citalopram 20 bis 40 mg, Sertralin 25 bis 50 mg). Bei Vorhandensein einer Angstkomponente, sind sedierende Antidepressiva (Mirtazapin 15 bis 45 mg) oft hilfreich. Der Einsatz von SSRI bei anderen Verhaltensstörungen (Unruhe, Aggression) wird manchmal vorgeschlagen, aber eine aktuelle randomisierte Studie (Nachfolge der CATIE-AD-Studie, noch nicht veröffentlicht) zeigte bei dieser Indikation keine Überlegenheit gegenüber Placebo. Wenn Verhaltensstörungen (insbesondere Cluster Agitation-Aggression und Psychose) eine medikamentöse Intervention erfordern, werden häufig Neuroleptika verwendet (0,5–1 mg Haloperidol, Risperidon 0,25–0,5 mg, Olanzapin 2,5–5 mg, Quetiapin 6,25–25 mg). Auch hier zeigen die jüngsten Daten aus der CATIE-AD-Studie keine Überlegenheit der Neuroleptika-Therapie im Vergleich zu Placebo. Jüngste Daten zur erhöhten Mortalität unter diesen Behandlungen zeigen, dass bei diesen Medikamenten besondere Vorsicht geboten ist. Idealerweise sollten sie nur vorübergehend verschrieben werden. Auf jeden Fall ist eine regelmässige Neubewertung der Therapie mit Neuroleptika unerlässlich.

Prof. Dr. med. Christophe Büla

Chefarzt Geriatrie und geriatriische Rehabilitation
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne
christophe.bula@chuv.ch

Litteratur:

1. Clark CM, Karlawish JHT: Alzheimer disease: Current concept and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 2003; 138: 400–410.
2. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr K: Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 138: 927–937.
3. Kawas CH: Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1056–1063.
4. Cummings JL: Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: Evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 131–145.
5. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333–1341.
6. Waldemar G, Dubois S, Emre M, et al.: Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guidelines. *Eur J Neurol* 2007; 14:e1–e26.
7. Ellul J, Archer N, Foy CM, et al.: The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 233–239.
8. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al.: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1525–1538.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- ▶ Die globale Behandlung von Patienten mit einer Demenz vom Typ Alzheimer umfasst den Patienten selbst sowie auch sein Umfeld. Kombiniert werden nicht-pharmakologische und pharmakologische Interventionen. Die Zusammenarbeit von allen Beteiligten, namentlich Hausärzten, Fachärzten, Pflegeheimen, Verbänden und Institutionen ist zwingend.
- ▶ Die erste Intervention besteht darin, dem Patienten und seinen Angehörigen die Diagnose mitzuteilen.
- ▶ Der Erschöpfung der Angehörigen muss vorgebeugt werden. Selbsthilfegruppen und andere Verbände können eine zentrale Stütze sein.
- ▶ Im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit machen es die wachsenden Probleme bei Aktivitäten des täglichen Lebens oft notwendig, eine professionelle Pflege in Anspruch zu nehmen. Die Acetylcholinesterase-Hemmer und Memantin haben einen bescheidenen prokognitiven Nutzen für Patienten im mittelschweren bis schweren Krankheitsstadium gezeigt. Die psychischen Störungen und Verhaltensprobleme werden im Idealfall durch nicht-pharmakologische Massnahmen behandelt. Sind diese unwirksam, ist der Einsatz einer medikamentösen Behandlung (Antidepressiva, Neuroleptika) oft notwendig. Dieser muss in regelmässigen Abständen neu bewertet werden.