

Z Gerontol Geriat

<https://doi.org/10.1007/s00391-019-01580-w>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Miriam Heupel-Reuter¹ · Stefan Klöppel² · Jürgen M. Bauer³ · Sebastian Voigt-Radloff^{1,4}¹ Zentrum für Geriatrie und Gerontologie Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland² Universitätsklinik für Alterspsychiatrie und Psychotherapie, Bern, Schweiz³ Geriatriisches Zentrum, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland⁴ Institut für Evidenz in der Medizin (für Cochrane Deutschland Stiftung), Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

Medikamentöse Interventionen gegen Apathie bei Alzheimer

Originalpublikation

Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL (2018) Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 5. Art. No.: CD012197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012197.pub2>. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012197.pub2/full>

Cochrane-Abstract

Hintergrund

Trotz der hohen Prävalenz von Apathie bei Alzheimer und ihren schädlichen Auswirkungen gibt es momentan keine gesicherten Therapien, um dieses Symptom zu behandeln. Kürzlich wurden einige medikamentöse Therapien als mögliche Behandlungen gegen Apathie bei Alzheimer untersucht.

Ziele

1. Ziel: Die Bewertung der Sicherheit und Wirkung von Arzneimitteltherapien zur Behandlung von Apathie bei Alzheimer.
2. Ziel: Die Bewertung der Auswirkung von Arzneimitteltherapien auf Apathie, die bezüglich anderer primärer Endpunkte bei Alzheimer untersucht wurden.

Literatursuche

Wir durchsuchen das spezialisierte Register der Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group (ALOIS), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, LILACS, ClinicalTrials.gov und das Portal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), ICTRP, am 17. Mai 2017.

Auswahlkriterien

Einschlussfähige Studien waren doppelt verblindete, randomisierte placebokontrollierte Studien (RCT), die Apathie als primären oder sekundären Endpunkt bei Menschen mit Alzheimer untersuchten.

Datenerhebung und -analyse

Drei Review-Autoren extrahierten Daten. Wir bewerteten das Risiko für Bias der eingeschlossenen Studien anhand von Cochrane-Methoden und die gesamte Qualität der Evidenz für jeden Endpunkt mit dem GRADE-Ansatz. Wir berechneten Mittelwertdifferenzen (MD), standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) oder Risikoverhältnisse (RR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) auf einer „Intention-to-treat“-Basis für alle relevanten Endpunkte.

Wesentliche Ergebnisse

Wir schlossen 21 Studien mit insgesamt 6384 Teilnehmern in die quantitative Analyse ein. Das Risiko für Bias ist

sehr niedrig bis moderat. Alle Studien berichteten angemessene Methoden für die Randomisierung und Verblindung. Die meisten Studien berichteten angemessene Methoden für die verdeckte Gruppenzuteilung. Vier Studien, 3 zu Methylphenidat und eine zu Modafinil, hatten als Hauptziel die Verbesserung von Apathie. In diesen Studien hatten alle Teilnehmer von Anfang an eine klinisch signifikante Apathie. Methylphenidat könnte Apathie im Vergleich zu Placebo verbessern. Dieses Ergebnis trat auf, wenn Apathie anhand der Apathy Evaluation Scale (AES) gemessen wurde, die von allen 3 Studien zu Methylphenidat verwendet wurde: MD - 4,99, 95 %-KI -9,55 bis -0,43, $n=145$, 3 Studien, Evidenz von niedriger Qualität. Es trat aber nicht auf, wenn sie anhand der Neuropsychiatric-Inventory(NPI)-Apathie-Subskala gemessen wurde, die von 2 der 3 Studien zu Methylphenidat verwendet wurde: MD -0,08, 95 %-KI -3,85-3,69, $n=85$, 2 Studien, Evidenz von niedriger Qualität. Neben möglichem Nutzen für Apathie verbessert Methylphenidat, verglichen mit Placebo, wahrscheinlich auch etwas die Kognition (MD 1,98,

Infobox

In dieser Serie wird neuere Cochrane-Evidenz übersetzt und für die optimale Versorgung geriatrischer Patienten in Deutschland kommentiert. Dazu kooperiert Cochrane Deutschland mit der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V. und der Forschungsgruppe *Medikation und Lebenssituation im Alter* der Universitäten Heidelberg, Ulm und Freiburg.

95 %-KI 1,06–2,91, $n=145$, 3 Studien, Evidenz von moderater Qualität) und instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (MD 2,30, 95 %-KI 0,74–3,86, $p=0,004$, $n=60$, 1 Studie, Evidenz von moderater Qualität). Möglicherweise besteht kein Unterschied zwischen Methylphenidat und Placebo beim Risiko, dass ein unerwünschtes Ereignis auftritt: RR 1,28, 95 %-KI 0,67–2,42, $n=145$, 3 Studien, Evidenz von niedriger Qualität. Es gab ungenügende Evidenz aus einer sehr kleinen Studie zu Modafinil, um dessen Wirkung auf Apathie zu bestimmen. Die Studie verwendete die FrSBe-Apathie-Subskala: MD 0,27, 95 %-KI –3,51–4,05, $n=22$, 1 Studie, Evidenz von niedriger Qualität. In den restlichen eingeschlossenen Studien war Apathie ein sekundärer Endpunkt, und die Teilnehmer wurden nicht anhand klinisch signifikanter Apathie ausgewählt. Wir bewerteten die Evidenz zu Apathie aus diesen Studien als indirekt und mit Publikationsbias verbunden. Es gab Evidenz von niedriger oder sehr niedriger Qualität zu Cholinesteraseinhibitoren (6 Studien), Absetzen von Cholinesteraseinhibitoren (1 Studie), Neuroleptika (2 Studien), Absetzen von Neuroleptika (1 Studie), Antidepressiva (2 Studien), Mibampator (eine Studie), Valproat (3 Studien) und Semagacestat (eine Studie).

Schlussfolgerungen der Autoren

Methylphenidat zeigt möglicherweise einen Nutzen bei Apathie und könnte einen geringfügigen Nutzen für Kognition und Funktionalität bei Menschen mit Alzheimer haben. Dieses Ergebnis basiert jedoch auf Evidenz von niedriger Qualität. Unsere Metaanalyse ist eingeschränkt durch die kleine Anzahl an Studien zu den einzelnen Arzneistoffklassen, Risiko für Bias, Publikationsbias, unzureichende Präzision und Inkonsistenz zwischen den Studien. Zusätzliche Studien sollten geplant werden, die gezielt Alzheimer-Patienten mit klinisch signifikanter Apathie betrachten und Apathie als primären Endpunkt untersuchen. Diese Studien sollten länger andauern und größere Stichproben betrachten. Dies könnte die Qualität der Evidenz für Methylphenidat

verbessern und möglicherweise bestätigen, ob Methylphenidat eine wirksame Arzneimitteltherapie gegen Apathie bei Alzheimer darstellt.

A. Wenzel, freigegeben durch Cochrane Deutschland.

Kommentar

Apathie tritt bei 20–70 % der Alzheimer-Erkrankten auf und ist damit die häufigste der Verhaltensauffälligkeiten. Hauptsymptom der Apathie ist ein primärer Motivationsverlust, der nicht emotional, kognitiv oder durch Einschränkungen des Bewusstseins bedingt ist [1]. Zu den Merkmalen zählen die Reduktion des zielgerichteten Verhaltens sowie der zielgerichteten kognitiven Aktivität und Emotionen [2]. Es kommt zu funktionellen Einschränkungen im Alltag, weil die notwendige Energie für die Initiierung, Durchführung und den Abschluss einer Handlung fehlt. Dadurch wird die Lebensqualität von Patienten, Angehörigen und Pflegenden belastet.

Der aktuelle Review zeigte auf Apathie bei Alzheimer-Demenz (AD) (1) keine Wirkung durch Antidepressiva, atypische Antipsychotika, Valproat oder Modafinil, (2) minimale Wirkung durch Cholinesteraseinhibitoren und (3) eine mögliche Verbesserung durch Methylphenidat. Am bekanntesten ist die Anwendung von Methylphenidat (Ritalin®) bei ADHS. Methylphenidat stabilisiert hier die kurze Aufmerksamkeitsspanne und Ablenkbarkeit, sodass sich Aufmerksamkeit und Wachheit verbessern. Als Wiederaufnahmehemmer erhöht es die Wirksamkeit von Dopamin und Noradrenalin. Methylphenidat wurde in 4 Studien mit insgesamt ca. 150 Patienten mit leichter bis mittelgradiger AD (MMST >10 von 30) in einer Dosierung von 2-mal 10 mg/Tag untersucht. Die Evidenz für eine leichte Besserung der Apathie ist jedoch von niedriger Qualität.

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ von 2016 der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) und der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) [3] leitete von den Untersuchungen zu Methylphenidat und

AChE-Inhibitoren zur Behandlung der Apathie noch keine Behandlungsempfehlung ab.

Zu bedenken ist, dass die Medikation mit Methylphenidat aufgrund von Kontraindikationen und Wechselwirkungen bei geriatrischen Patienten limitiert ist [4]. Ebenso ist in der Praxis zu beachten, dass die Behandlung einer Apathie auch zu einer für die Patienten und ihre Angehörigen belastenden Agitiertheit führen kann.

Kontraindikationen

- Schwere Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herz-Kreislauf-Erkrankungen,
- Glaukom,
- Hyperthyreose,
- psychiatrische Diagnosen: schwere Depression, Anorexia nervosa, Suizidalität, Psychosen, Angsterkrankungen,
- bis 14 Tage nach Einnahme von MAO-Hemmern,
- bekannte Missbrauchs- und Abhängigkeitserkrankungen,
- Krampfanfälle (relative KI).

Wechselwirkungen

- Hemmung des Abbaus von Antikoagulantien (Marcumar), trizyklischen Antidepressiva, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Antiepileptika, Neuroleptika, sodass die Dosierung dieser Medikamente reduziert werden muss.
- Antihypertensiva: Verminderung der Wirksamkeit, sodass die Dosierung ggf. erhöht werden muss.

Memo – Cochrane Corner Geriatrie

- Zur Behandlung der Apathie bei Alzheimer-Erkrankung liegt keine Behandlungsempfehlung vor.
- Der neue Cochrane-Review zeigt Evidenz von niedriger Qualität für eine mögliche Wirksamkeit von Methylphenidat. Bei geriatrischen Patienten sind jedoch Kontraindikationen und Wechselwirkungen besonders zu beachten.

Korrespondenzadresse

Dr. Sebastian Voigt-Radloff, PhD MSc

Institut für Evidenz in der Medizin (für Cochrane Deutschland Stiftung), Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Freiburg, Deutschland
voigt-radloff@cochrane.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.M. Bauer: wissenschaftliche Förderung: Nestlé, Nutricia Danone; Beratungstätigkeit: Nestlé, Nutricia Danone; Vortragshonorare: Nestlé, Nutricia Danone, Fresenius, Bayer, Novartis, Pfizer. Sämtliche Einnahmen aus obigen Tätigkeiten gehen an seine Institution. M. Heupel-Reuter, S. Klöppel und S. Voigt-Radloff geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Marin RS (1990) Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* 147(1):22–30
2. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, Verhey FR, Yessavage J, Clement JP, Drapier D, Bayle F, Benoit M, Boyer P, Lorca PM, Thibaut F, Gauthier S, Grossberg G, Vellas B, Byrne J (2009) Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 24(2):98–104
3. Deuschl G, Maier W et al (2016) S3-Leitlinie Demenzen. <https://www.dgn.org/leitlinien/3176-leitlinie-diagnose-und-therapie-von-demenzen-2016>. Zugegriffen: 4. März 2019
4. Benkert O et al (2018) Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, 12. Aufl. Springer, Heidelberg, Berlin