



Schützen nichtsteroidale Antiphlogistika vor Alzheimer-Demenz?

Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!

Unter Demenz versteht man eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen, die zu einer Einschränkung der Fähigkeit führt, selbstständig, d.h. ohne fremde Hilfe, am normalen Leben teilzunehmen. Insbesondere betroffen sind Gedächtnis und Denkvermögen. In schweren Fällen können die Patienten einfache Zusammenhänge nicht mehr verstehen und beurteilen. Die Erinnerungsstörung kann dazu führen, daß selbst wichtige persönliche Informationen (Geburtstag, Ehegatte, Kinder etc.) verloren gehen. Zusätzlich können sich u.a. auch Sprach-, motorische und affektive (z.B. Depression) Störungen sowie körperliche Symptome entwickeln. Die Ursachen einer Demenz sind vielfältig. In Frage kommen Hirnschädigungen durch degenerative Prozesse (z.B. Morbus Alzheimer), vaskuläre Erkrankungen (z.B. Apoplex), Intoxikationen (z.B. Pharmaka, Alkohol), Infektionen (z.B. AIDS), metabolische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus), Tumoren, Traumata oder Epilepsie. Grundsätzlich sind Demenzen selten reversibel und nur ungenügend therapierbar. Als wichtigster Risikofaktor gilt das Lebensalter. So steigt die Prävalenz schwerer Demenzen von ca. 0.1 % vor dem 60. Lebensjahr auf etwa 6 % bei einem Alter > 65 Jahre. In der Mehrzahl der Fälle (ca. 70 %) handelt es sich um eine Alzheimer'sche Erkrankung (Alzheimer Demenz, Morbus Alzheimer).

Die Alzheimer'sche Erkrankung

Die Alzheimer'sche Erkrankung entwickelt sich langsam. Leichte Gedächtnisstörungen können als erstes Symptom Jahre vor der eigentlichen Manifestation der Erkrankung - meistens nach dem 65. Lebensjahr - auftreten, müssen aber nicht zwingend zum Morbus Alzheimer führen. In einigen Fällen tritt die Erkrankung bereits sehr früh auf (um das 40. Lebensjahr). Diese Form des Morbus Alzheimer ist seltener, verläuft schwerwiegender und führt eher zum Tode. Nur bei einem kleinen Teil der Erkrankten lassen sich hereditäre Ursachen wie Mutationen der Gene für Presenilin und das Amyloid-Prekursor-Protein feststellen. Typisch für die Alzheimer'sche Erkrankung sind degenerative Gehirnveränderungen unbekannter Ursache. Hierzu zählen u.a. eine Abnahme der Synapsendichte in der Kortex, Amyloid-Plaques (extrazelluläre Ablagerungen) und eine Atrophie bestimmter Hirnareale (z.B. frontale Kortexregion, Hippokampus). Aufgrund der Degeneration cholinergischer Neurone mit Ursprung im Nucleus

basalis Meynert wird davon ausgegangen, daß insbesondere die Einschränkung cholinerg vermittelter Neuronenaktivitäten am Krankheitsbild beteiligt ist. Darauf beruht der therapeutische Ansatz, zentralgängige Cholinergika (z.B. Donepezil, Tacrin oder Rivastigmin) zur Therapie einzusetzen.

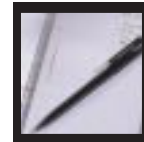
Die Bedeutung entzündlicher Prozesse

Wahrscheinlich sind auch entzündliche Prozesse an der Pathogenese beteiligt. Hierfür spricht die Aktivierung des Komplementsystems und die Anwesenheit reaktiver Mikroglia im Gehirn der betroffenen Patienten. Entzündliche Reaktionen können Neuronen schädigen und die Pathogenese der Alzheimer-Demenz verschlimmern. In Übereinstimmung damit wurde in mehreren kleineren epidemiologischen Studien über einen protektiven Effekt von antiinflammatorisch wirksamen Arzneimitteln - insbesondere den nichtsteroidalen Antiphlogistika - berichtet. Insgesamt wird dieser Zusammenhang jedoch kontrovers diskutiert, denn es existieren ebenfalls epidemiologische Studien, die keinen Effekt von nichtsteroidalen Antiphlogistika fanden. Eine nun publizierte Studie holländischer Wissenschaftler an immerhin 6989 Patienten hat zu Ergebnissen geführt, die die unterschiedlichen Resultate früherer Studien möglicherweise erklären können, denn es zeigte sich, dass der protektive Effekt nichtsteroidaler Antiphlogistika wahrscheinlich an ein bestimmtes Zeitfenster vor dem Ausbruch der Erkrankung gebunden ist (in't Veld et al., N Engl J Med 2001;345:1515-1521).

Das Studiendesign

Bemerkenswert an der genannten prospektiven Studie ist nicht nur die Größe der Kohorte, sondern auch die Art der Erfassung des Gebrauchs von nichtsteroidalen Antiphlogistika. Diese beruht auf der Auswertung von computergestützten Aufzeichnungen der Arzneimittelabgabe aus holländischen Apotheken und wird als viel verlässlicher eingeschätzt als die Befragung der Patienten oder ihrer Angehörigen oder die Aufzeichnungen der Krankenakten. Mithilfe der Daten der holländischen Apotheken konnte somit eine recht genaue Analyse des Gebrauchs von nichtsteroidalen Antiphlogistika in der Studienkohorte durchgeführt und mit der Häufigkeit des Auftretens einer Alzheimer-Demenz korreliert werden. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 6 bis 8 Jahre. Dabei wurden die Behandlungstage pro Patient aufsummiert und die Patienten danach in Kategorien unterteilt (siehe Abb. 1, S. 5).





Der protektive Effekt nichtsteroidaler Antiphlogistika

Während der Beobachtungszeit traten insgesamt 394 neue Demenzfälle auf, von welchen 293 Fälle als Alzheimer-Demenz klassifiziert wurden. Die anderen Fälle wurden als vaskuläre Demenz (n=56) oder andere Demenztypen (n=45) eingestuft. Die Analyse des Gebrauchs nichtsteroidaler Antiphlogistika zeigte eine bemerkenswerte Konstanz mit einem Gebrauch von 37-40 Tagen pro 1000 Personentage. Die zugrunde liegenden Indikationen beinhalteten rheumatoide Arthritis (3,4 %), Osteoarthritis (23 %) und vor allem Gelenksbeschwerden (49,9 %). Tabelle 1 listet die Arzneistoffe auf, die von mehr als 95 % der Studienteilnehmer eingenommen wurden. Darüber hinaus verwendeten 2314 Studienteilnehmer Acetylsalicylsäure (ASS) in nicht antiphlogistisch wirksamen Dosierungen.

Die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika reduzierte das relative Risiko des Auftretens einer Alzheimer-Demenz in Abhängigkeit von der Gesamtdauer des Gebrauchs während des Beobachtungszeitraumes (Abb. 1). Entscheidend ist, dass nichtsteroidale Antiphlogistika keinen Einfluss auf das Risiko des Auftretens einer vaskulären Demenz hatten. Die weitere Ana-

ARZNEISTOFF	ANZAHL DER VERORDNUNGEN	ANTEIL DER VERORDNUNGEN (%)	DEFINIERTES TAGESDOSIS (mg)
Diclofenac	10.235	43,21	100
Ibuprofen	5.114	21,59	1200
Naproxen	4.177	17,64	500
Piroxicam	1.579	6,67	20
Indomethazin	1.099	4,64	100
Ketoprofen	592	2,50	150

Tabelle 1: Gesamtverordnungen von nichtsteroidalen Antiphlogistika während der Studiendauer. Nicht aufgeführt sind die Arzneistoffe, der Verordnungsanteil weniger als 2.5 % betrug. Hierzu zählen u. a. Sulindac, Meloxicam, Flurbiprofen und Phenylbutazon.

lyse darstellen, ist die Dosierung weniger wichtig. So fanden die Autoren bei der Analyse der Gruppe mit dem stärksten Effekt heraus, dass Dosierungen unterhalb der definierten Tagesdosis (Tab. 1) genauso wirksam waren wie höhere Dosierungen. Diese wichtige Beobachtung lässt vermuten, dass protektive Effekte nichtsteroidaler Antiphlogistika auch in niedrigen Dosierungen auftreten, die mit deutlich geringeren Nebenwirkungen verbunden sind.

Effekt von ASS, anderen Analgetika und Kortikoiden

Aus der Studie ergab sich auch, dass der Gebrauch oraler Salicylate keinen protektiven Effekt aufwies, sondern die Häufigkeit des Auftretens einer vaskulären Demenz sogar fast verfünffachte (mittleres relatives Risiko 4,88 [2,38-10,0]). Welche Bedeutung diese Beobachtung hat, ist bislang nicht geklärt. Andere nicht opioide Analgetika und Kortikosteroide zeigten keinen Effekt auf die Demenzhäufigkeit.

Fazit

Nichtsteroidale Antiphlogistika können das Risiko des Auftretens einer Alzheimer-Demenz verringern, wenn sie (1) lange genug und (2) bis zu 2 Jahren vor dem Auftreten von Demenz-Symptomen eingenommen werden. Während Einnahmezeitpunkt und -dauer eine wichtige Rolle spielen, scheint die Dosierung von untergeordneter Bedeutung zu sein. Dies lässt hoffen, dass niedrig dosierte und nebenwirkungsärmere nichtsteroidale Antiphlogistika zur Anwendung kommen könnten. Allerdings sind allgemeine Empfehlungen noch verfrüht, da die Wirksamkeit einer solchen Therapie in einer Präventionsstudie nachgewiesen werden muss.

Herzlichst
Ihr

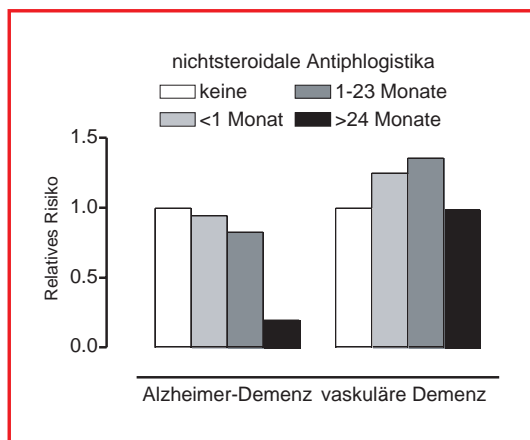


Abbildung. 1: Relatives Risiko des Auftretens einer Alzheimer Demenz in Abhängigkeit vom Gebrauch nichtsteroidaler Antiphlogistika in einer holländischen Kohorte von 6989 Personen. Die 95% Konfidenzintervalle sind nicht dargestellt (Daten aus in't Velt et al., N Engl J Med 2001;345:1515-1521).

lyse zeigte dann, dass nahezu die gesamte protektive Wirkung auf die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika zurückgeht, die 2 Jahre vor dem Eintritt der Demenz erfolgte. Somit scheint der protektive Effekt dieser Arzneistoffe auf ein bestimmtes Zeitfenster beschränkt zu sein und etwa 2 Jahre vor dem Eintritt von Symptomen zu verschwinden. Dieses Ergebnis könnte erklären, warum kurzdauernde Studien zu einem negativen Ergebnis führten. Während also Zeitpunkt und Gesamtbehandlungsdauer entscheidende Kriterien für die protektive Wirkung nichtsteroidaler

EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT