

Dextromethorphan-Chinidin-Kombination bei Alzheimer-Demenz

Die Agitation wird signifikant reduziert

Fragestellung: Die Phase-II-Studie untersuchte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Kombinationsbehandlung mit Dextromethorphan und Chinidin (Dex/Ch) gegen Agitation bei Alzheimer-Demenz (AD).

Hintergrund: Bisherige Therapieoptionen der Agitation bei AD, einschließlich atypischer Antipsychotika, haben sich als nur unzureichend wirksam erwiesen [1]. Atypische Antipsychotika bergen zudem das Risiko einer erhöhten Mortalität und Inzidenz thromboembolischer und zerebrovaskulärer Nebenwirkungen sowie anderer Komplikationen wie Sedierung und Stürze, kognitive Verschlechterung, Auftreten eines metabolischen Syndroms und extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen [2].

Patienten und Methodik: Die randomisierte placebokontrollierte Multicenterstudie mit sequenziellem Parallelgruppenvergleich bestand aus zwei konsekutiven fünfwöchigen Behandlungsphasen. Eingeschlossen wurden Patienten mit AD aller Schweregrade mit klinisch relevanter Agitation (Clinical Global Impression Scale for Agitation – CGI-A \geq 4). Die Teilnehmer konnten stabil auf

Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER et al. Effect of dextromethorphan-quinidine on agitation in patients with Alzheimer disease dementia: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 1242–54

andere Psychopharmaka (Antidepressiva, Antipsychotika, Hypnotika, Antidementiva) eingestellt sein. In Phase 1 erfolgte eine Randomisierung zu Dex/Ch und Placebo, in Phase 2 eine erneute Randomisierung der Placebopatienten zu Dex/Ch und Placebo. Primärer Endpunkt war eine Änderung auf der Subskala Aggression/Agitation des Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Ergebnisse: 194 Patienten (88,2%) beendeten die Studie. Dex/Ch-Patienten hatten eine durchschnittliche Reduktion des NPI-Scores für Agitation/Aggression von 51 % bis zur Woche 10, Placebopatienten von 26 % (über beide Studienphasen). In der Phase 1 wurde eine Reduktion des NPI-Scores für Agitation/Aggression unter Dex/Ch von 7,1 auf 3,8 beobachtet, unter Placebo von 7,0 auf 5,3 ($p < 0,001$), in der Phase 2 von 5,8 auf 3,8 unter Dex/Ch und von 6,7 auf 5,8 unter Placebo ($p = 0,02$). Unerwünschte Ereignisse waren (Dex/Ch vs. Placebo) Stürze (8,6% vs. 3,9%), Diarrhöe (5,9% vs. 3,1%) und Harnwegsinfekte (5,3% vs. 3,9%). Schwere unerwünschte Ereignisse traten unter Verum in 7,9%, unter Placebo in 4,7% auf. Es kam weder zu kognitiver Verschlechterung noch Sedierung oder klinisch relevanten QTc-Zeitverlängerungen im EKG.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass eine Kombinationsbehandlung mit Dex/Ch bei AD-Patienten zu einer Verbesserung der Agitation bei insgesamt guter Tolerabilität führt.

– **Kommentar** von Christian Lange-Asschenfeldt, Düsseldorf

Erster positiver Wirkungsnachweis

Der Hustenstiller Dextromethorphan weist eine komplexe Pharmakologie auf. Das Wirkspektrum umfasst einen NMDA-Rezeptor-Antagonismus, einen σ_1 -Rezeptor-Agonismus, einen α_3/β_4 -nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor-Antagonismus sowie eine kombinierte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Die Kombination mit Chinidin bewirkt über eine Hemmung des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit und damit Wirkzeit. Die Kombination Dex/Ch ist unter anderem in der EU zugelassen zur Behandlung der pseudobulbären Affektstörung, also einer Störung der Affektkontrolle mit Affektlabilität [3]. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht geklärt.

Der Einsatz von Dex/Ch bei agitierten Verhaltensstörungen bei Demenzerkrankungen ist innovativ und diese Phase-II-Studie präsentiert in einem modernen Studiendesign einen ersten positiven Wirkungsnachweis. Eine weitere Stärke der Studie ist sicherlich der naturalistische Ansatz mit Zulassung stabiler Dosen anderer Psychopharmaka. Hinsichtlich der von den Autoren als „gut“ bezeichneten Tolerabilität muss allerdings angemerkt werden, dass Patienten unter Dex/Ch doppelt so häufig stürzten wie unter Placebo [4]. Ob dies Zufall ist oder mit der für die Kombination Dex/Ch bekannten möglichen Benommenheit zusammenhängt, bleibt unklar. Diesbezüglich sowie auch be-

züglich der Effektivität sind zweifellos weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven erforderlich.

Natürlich ist in jedem Einzelfall zu prüfen, ob die Agitation nicht sekundär durch andere Faktoren ausgelöst oder verstärkt wird, woraus sich gegebenenfalls die Notwendigkeit einer gänzlich anderen Herangehensweise ergibt.

Referenzen:

1. Schneider LS et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 1525–38
2. Schneider LS et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191–210
3. Yang LP, Deeks ED. *Drugs* 2015; 75: 83–90
4. Cummings JL, Siffert J. *JAMA* 2016; 315: 1166–7



Priv.-Doz. Dr. med.
Christian Lange-Asschenfeldt

Ltd. Oberarzt Gerontopsychiatrie
Facharzt für Neurologie, Psychiatrie
und Psychotherapie
E-Mail: Christian.Lange-Asschenfeldt@lvr.de