

pharmaDAVOS

MCI und Demenz in der Apotheke – Perspektiven für die interdisziplinäre Zusammenarbeit

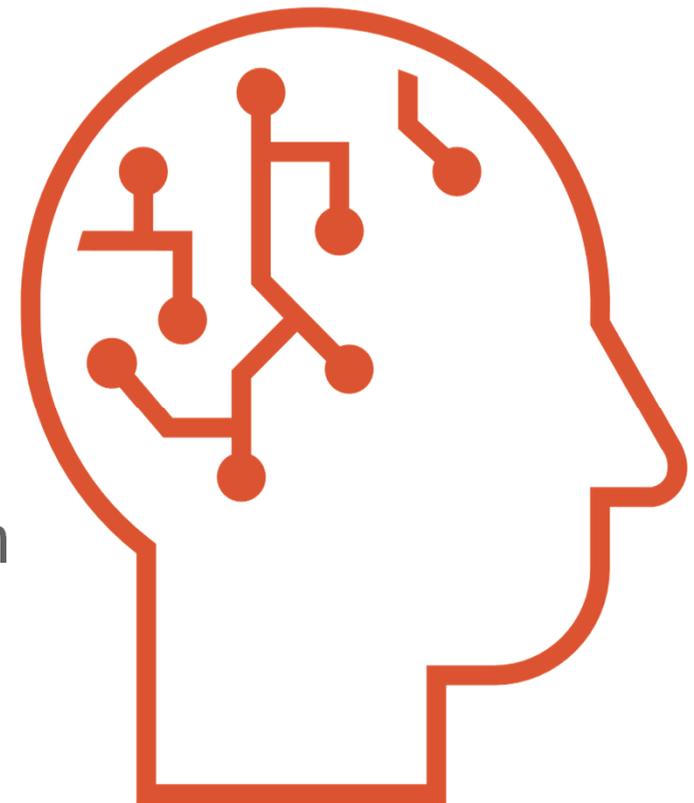
14. Februar 2024

Marion Reichert Hutzli

Chefärztin Psychiatrie Biel

MCI und Demenz

- Allgemeine Einführung
- Neurokognitiven Veränderungen
- Pathophysiologie
- Diagnostik
- Prävention und Behandlungsoptionen
- Beratung in der Apotheke



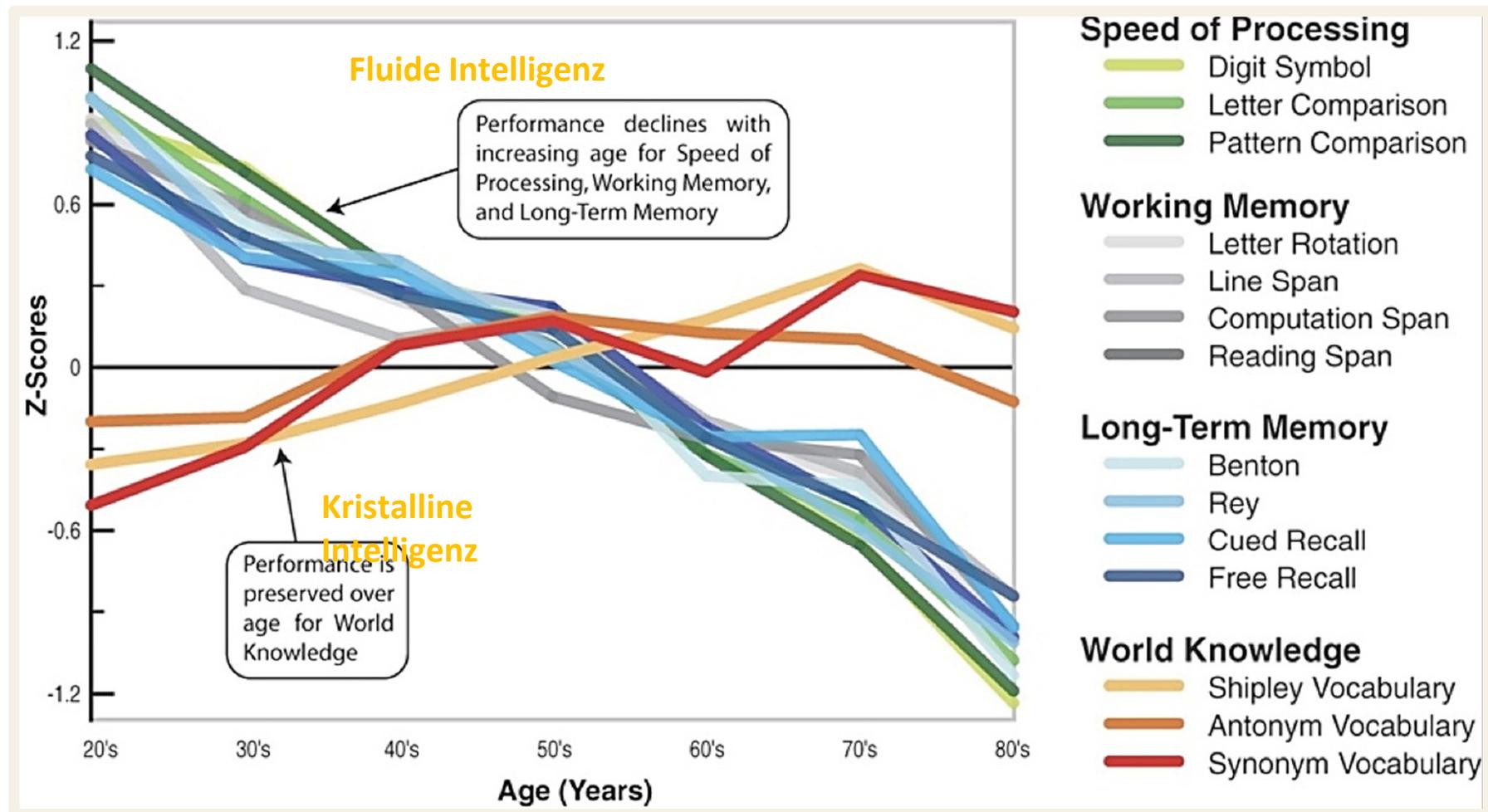
Einführung



Neuerkrankungen und Prognose

- Jährlich erkranken schweizweit 29 500 Menschen neu an einer Demenz
- Eine Neuerkrankung alle 18 min !!
- Bis 2040 werden voraussichtlich 300 000 erkranken

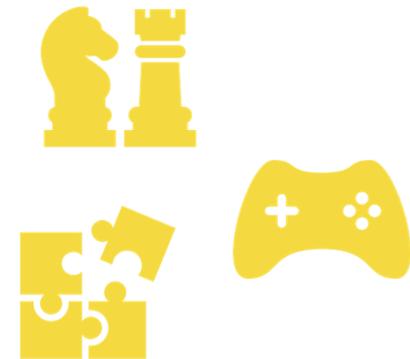
Fast alle kognitiven Funktionen nehmen mit dem Alter ab



Die **kristalline** Intelligenz bleibt im Alter erhalten

Flüssige Intelligenz

...umfasst Fähigkeiten wie **Problemlösung**, **Lernen** und **Mustererkennung**. Sie korreliert im Allgemeinen mit Messungen des **abstrakten Denkens** und der Fähigkeit, Denkspiele zu lösen.



Kristalline Intelligenz

...korreliert mit Fähigkeiten, die von **Wissen** und **Erfahrung** abhängen, wie z.B. **Wortschatzkenntnisse**, allgemeine Informationen und Analogien.



Ursachen von Vergesslichkeit

MCI

Demenz

Depression

Somatische Ursachen

Wann ist jemand objektiv kognitiv beeinträchtigt?

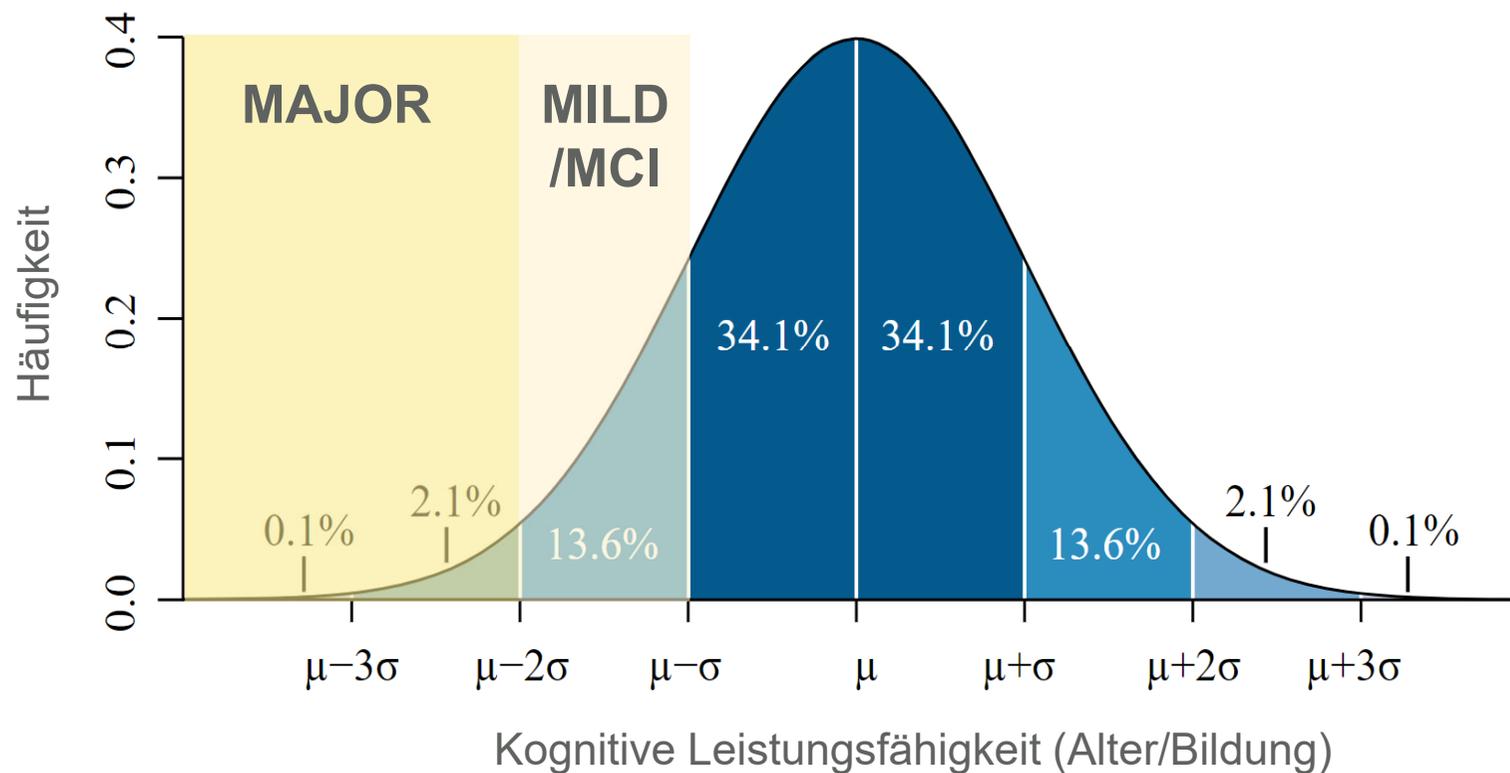
NCD-Definition aus DSM V

Major NCD

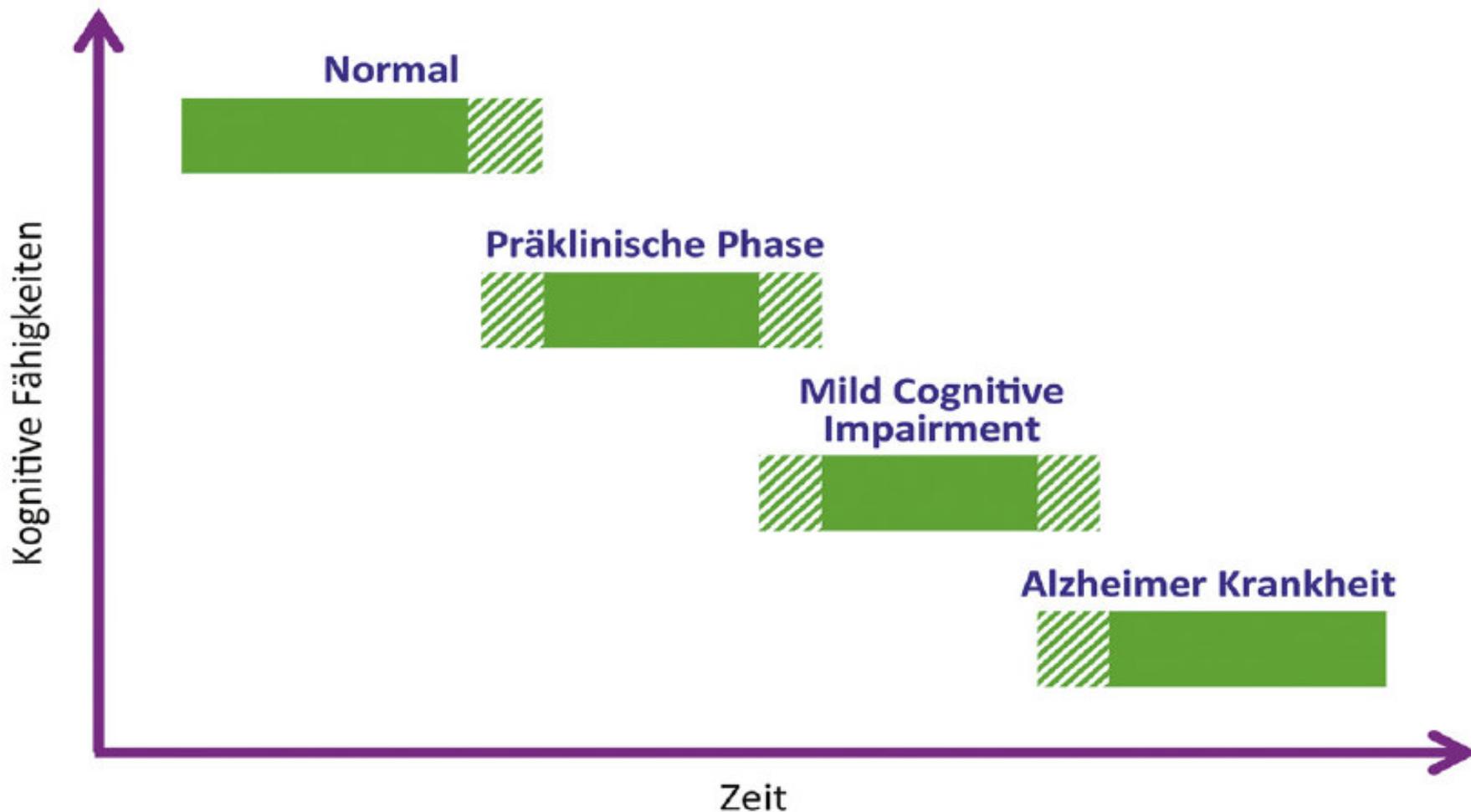
> 2 Standardabweichungen
(σ)

Mild NCD = MCI

Zwischen 1-2
Standardabweichungen (σ)



Hypothetische Stadien der Alzheimerkrankheit



MCI - Kriterien

- Subjektive kognitive Leistungsabnahme (Selbst- oder Fremdanamnese)
- Objektives kognitives Defizit ($<1,5$ SD)
- Normales allgemeines Intelligenzniveau
- Basale ADL ohne Einschränkung, ggf. leichte Einbussen in komplexen IADLs
- Keine Demenz
- Keine eindeutige ICD 10 Kodierung: hilfsweise ICD F06.7

MCI - Verlaufsformen

Daten aus  Kompetenznetz
Demenzen
AgeCoDe Studie

Verlaufsformen (N = 357)

		remittierend	unstabil	Stabil nicht- progredient	progredient	
Sub- Typ zu Beginn	single nonmemory MCI	53%	24%	14%	10%	100%
	multidomain non- amnestic MCI	29%	18%	18%	34%	100%
	amnestic MCI	35%	13%	11%	41%	100%
	multidomain amnestic MCI	11%	21%	20%	48%	100%
	gesamt	42%	21%	15%	22%	(100%) 357

Alzheimer-Demenz nach ICD-10

- Gedächtnisstörung
- Mind. eine weitere kognitive Störung
- Kein Delir
- Beeinträchtigung der Alltagsfähigkeiten
- Seit mehr 6 Monaten bestehen

AD – Neue diagnostische Kriterien

National Institute on Aging & the Alzheimer's Association workgroup (NIA-AA)

1. Wahrscheinliche AD

- Schleichender Beginn über Monate bis Jahre
- Eindeutige Verschlechterung der Symptome im Verlauf
- A) Amnestischer Typ [dominierende Lern- und Abrufstörung] zzgl. weiterer kognitiver Einschränkung
- B) Nicht-amnestische Typen
 - [Sprachdominanter Typ]
 - [Visuospatialer Typ]
 - [Exekutiver Dysfunktions-Typ]

2. Wahrscheinliche AD mit erhöhter Sicherheit



+

- Belegter kognitiver Abbau (durch Fremdanamnese oder wiederholte kognitive Testung)
- Träger einer kausativen genetischen Mutation [PSEN1, PSEN2, APP]

3. Wahrscheinliche AD mit Evidenz für AD – Pathophysiologie



+

- Marker für erhöhte **Hirn-Amyloid Last** (CSF A β 42 \downarrow , Tracer-Uptake im Amyloid-PET \uparrow)
- **Neurodegenerations-Marker** [CSF t-Tau, p-Tau \uparrow ; MRT: mesio-temporale + parietale Atrophie; temporoparietaler FDG-PET Uptake \downarrow]

Neurokognitive Veränderungen



Gelerntes und Altgedächtnis

Verlust von Wissen



- Verlernen instrumenteller Fähigkeiten
- Vergessen von Verhaltensregeln
- Verkennen bekannter Menschen
- Vergessen der eigenen Lebensgeschichte
- Nicht Erkennen des eigenen Gesichts



Lernen und Neugedächtnis

- Desorientierung in Raum und Zeit
- Unfähigkeit Neues zu lernen (z. B. Apparate, neue Wohnsituation)
- Ständige Wiederholungen (Fragen, Handeln)
- „Faden verlieren“
- Suche nach vermissten Gegenständen
- Verlust von Alltagskompetenzen (Einkaufen, Termine, Körperpflege)

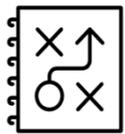
MCI kann mehr als nur das Gedächtnis beeinträchtigen...



Kognitive Nicht-Gedächtnisbereiche, die beeinträchtigt sein können:



- **Sprache**



- **Exekutive Funktionen** wie:

- Setzen von Zielen
- Planung strategischer Massnahmen zur Erreichung von Zielen
- Berücksichtigung von Hindernissen auf dem Weg zum Ziel
- Festlegung von Prioritäten



- **Räumlich-visuelle Fähigkeiten** wie z. B.:

- Zeichnen von Objekten von einer Vorlage oder aus dem Gedächtnis
- Schätzung der räumlichen Proportionen zwischen verschiedenen Objekten
- Lesen und Verwenden von Stadtplänen und Strassenkarten.



Indirekte Folgen

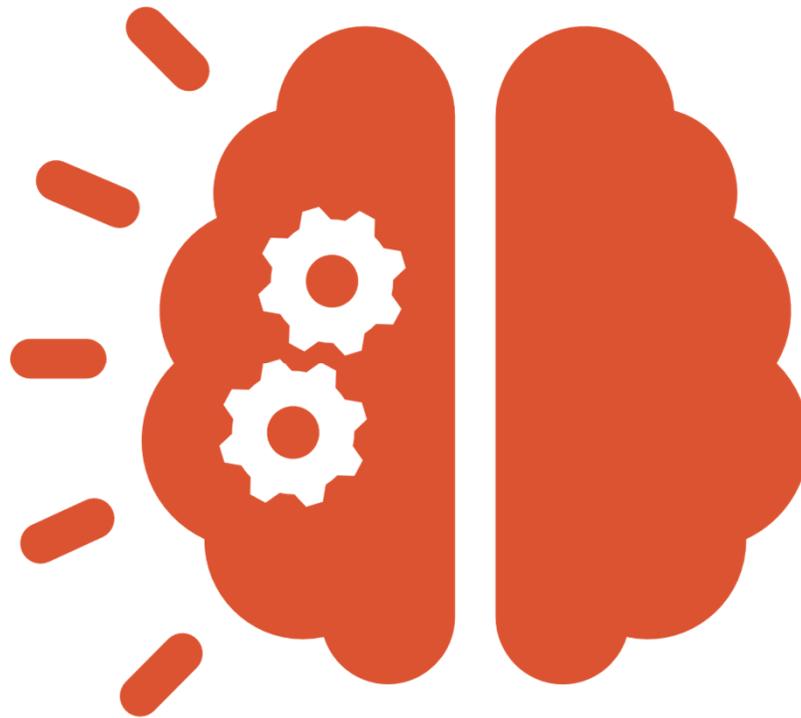
- Sozialer Rückzug
- Antriebslosigkeit
- Missverständnisse
- Misstrauen, Beschuldigungen
- Aggressivität infolge Frustrationen
- Belanglose Gespräche, Floskeln, Wiederholungen, Monologe
- Abhängige bis vereinnahmende Haltung
- Verlust der Autonomie
-

Neuropsychiatrische Symptome bei 35-85 % der MCI-Patienten

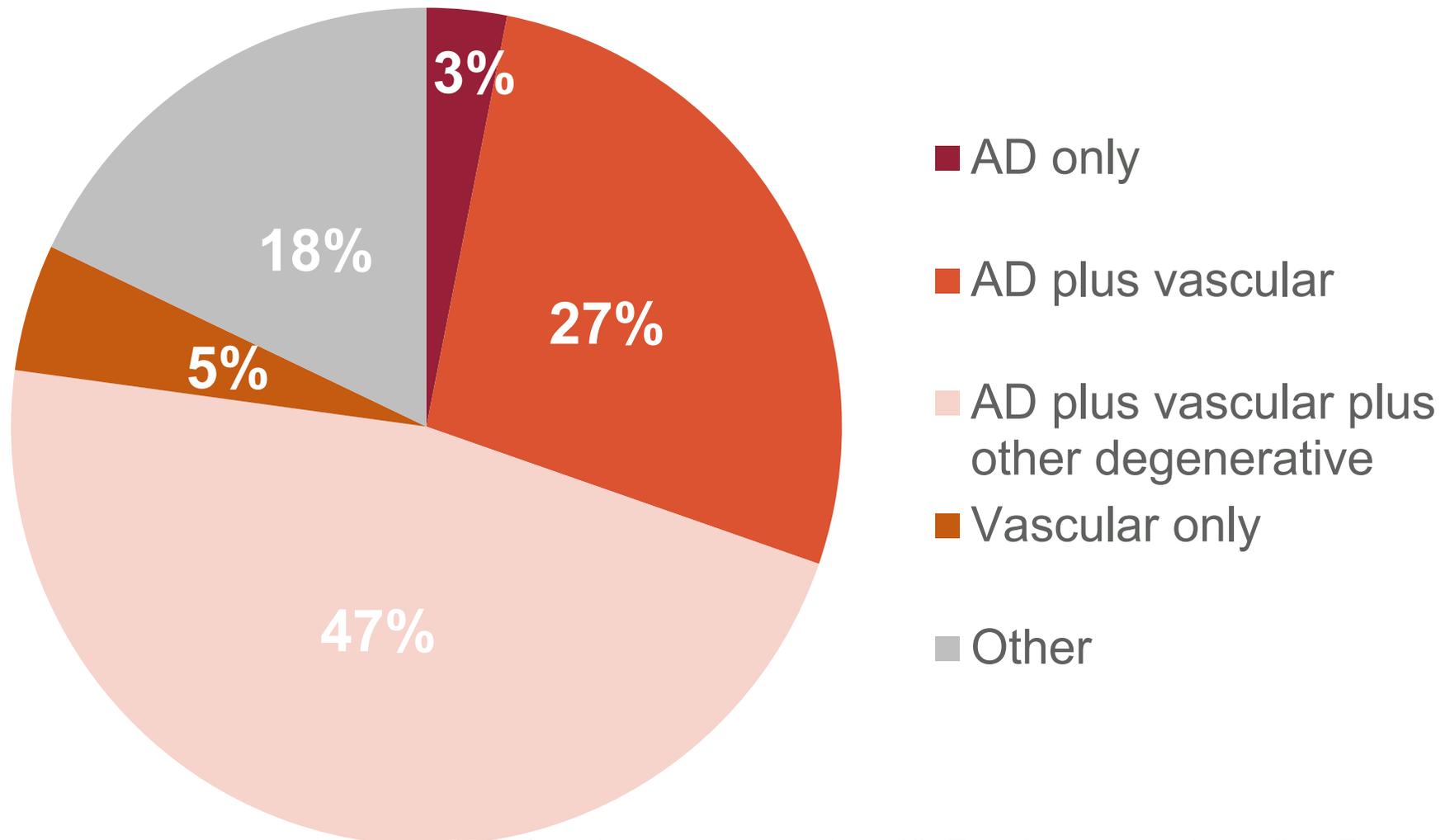
Symptom	MCI: Prävalenzrate (klinikbasiert), %	Assoziation mit einer MCI Progression
Depression	83	Die Beweise sind widersprüchlich
Schlafprobleme	48	Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und dem Fortschreiten von MCI ist widersprüchlich
Reizbarkeit	44.7	Erhöht das Risiko des Fortschreitens einer MCI
Apathie	39.5	Verbunden mit einem 7-fachen Risiko
Agitation	38	Erhöht das Risiko einer Progression
Ängste	26.3	Assoziiert mit grösserem und schnellerem kognitiven Verfall

Martin E, Velayudhan L. Neuropsychiatrische Symptome bei leichter kognitiver Beeinträchtigung: Eine Literaturübersicht. Dement Geriatr Cogn Disord. 2020;49(2):146-155.

Pathophysiologie

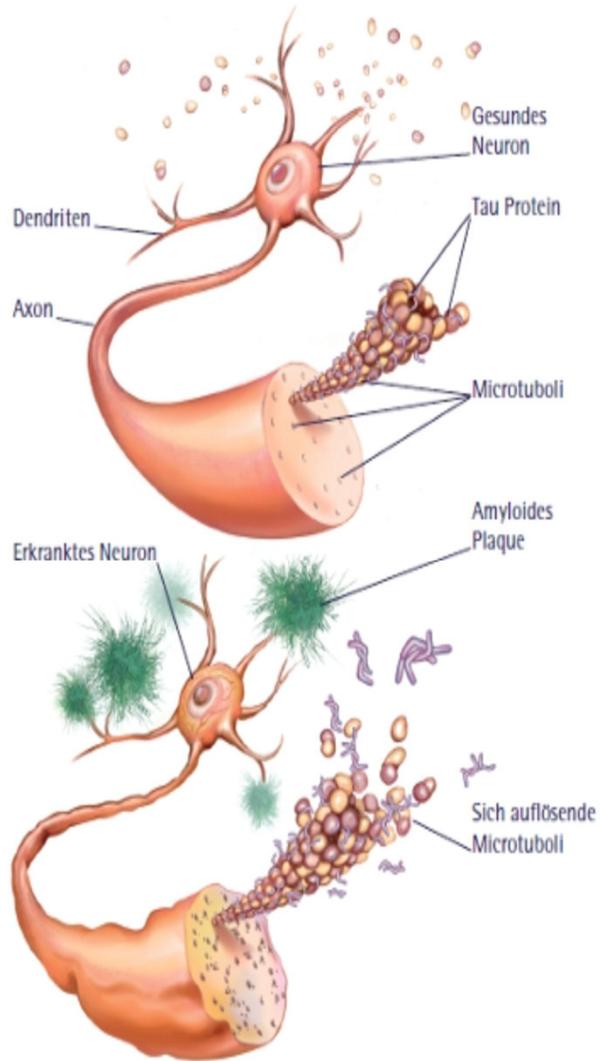


Fast immer liegt eine gemischte Pathologie vor

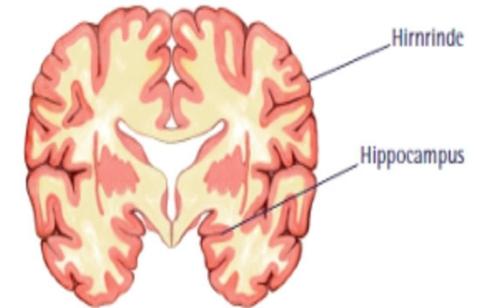


Modifiziert nach Kapasi et al. 2017, Acta Neuropathol 134:171-186

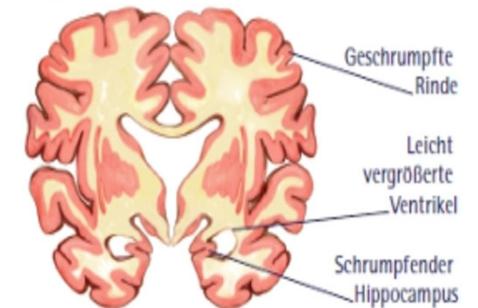
Fortschreitende Pathologie



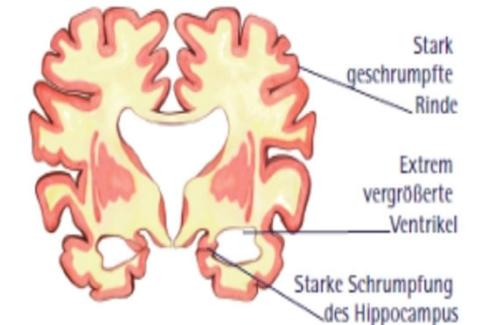
Gesundes Gehirn



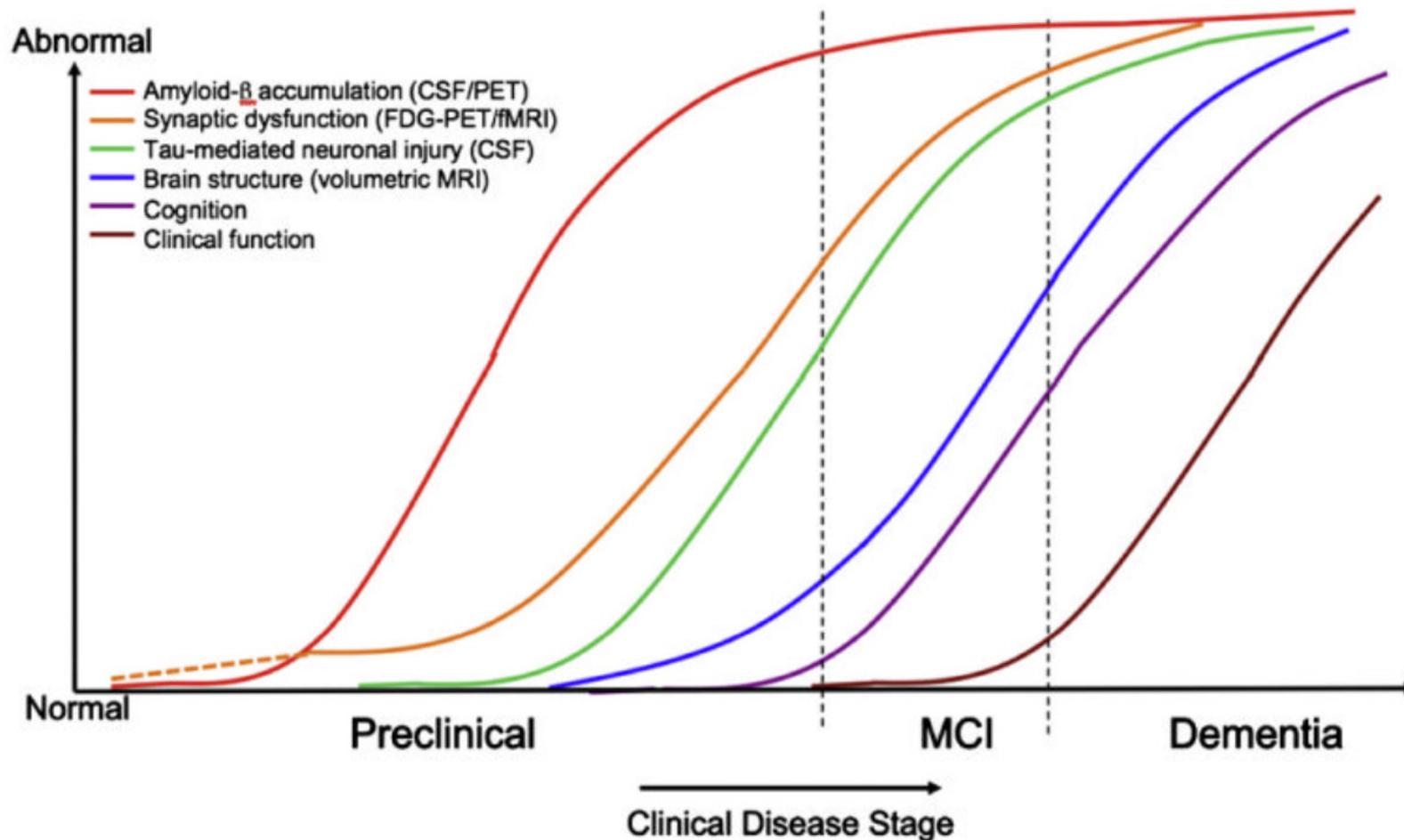
Beginnende Alzheimer-Krankheit



Fortgeschrittene Alzheimer-Krankheit



Zwischen Amyloid- β -Akkumulation und klinischen Symptomen liegt mehr als 1 Jahrzehnt

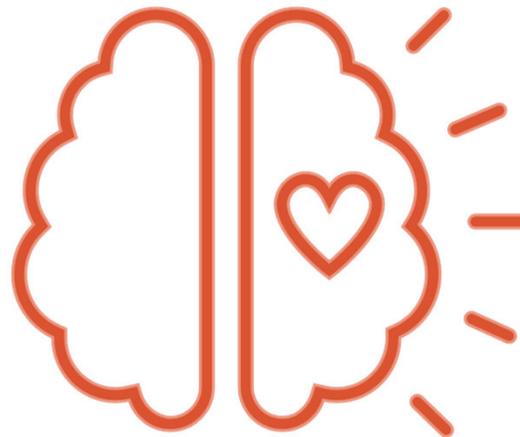


Beginn

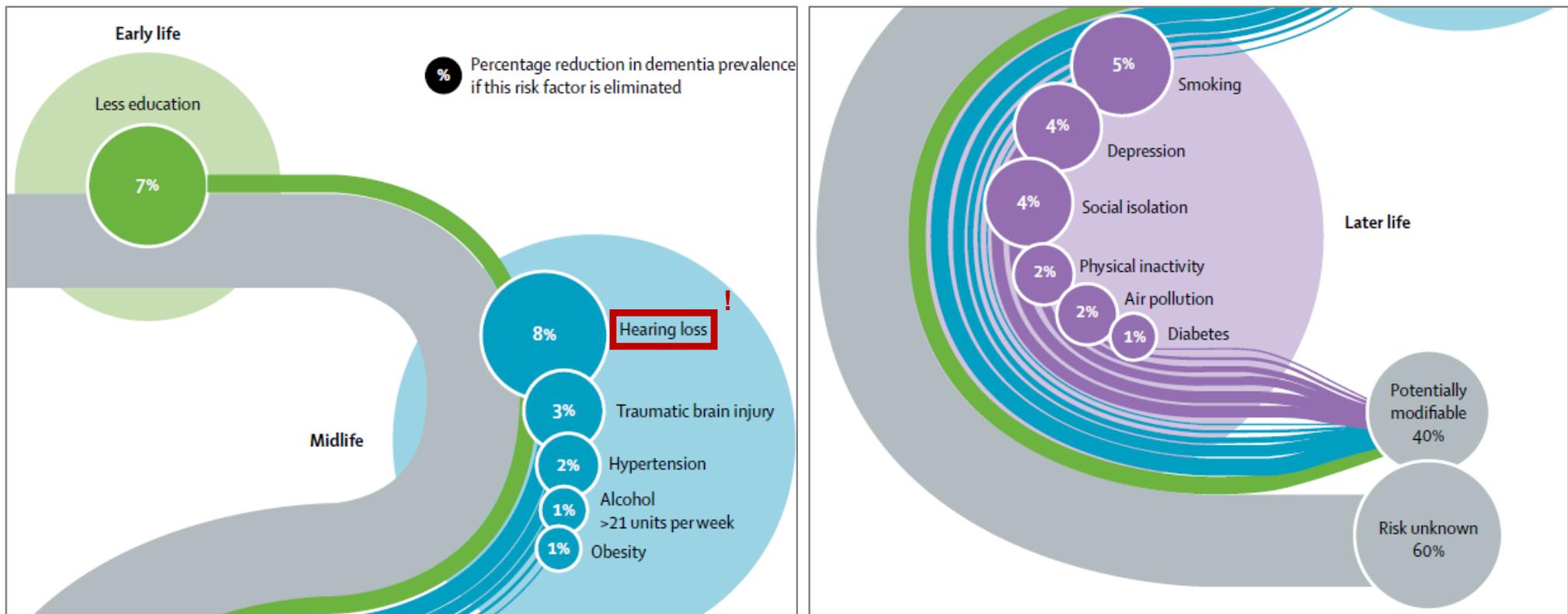
- Alzheimerpathologie beginnt im Gehirn 10-20 Jahren vor den ersten Symptomen.
- 10-15% der MCI gehen in eine Demenz über
- Exogene Faktoren reduzieren das Risiko einer Demenz signifikant, mehr als 1/3 der Risikofaktoren sind modifizierbar.
- Ziel ist es gezielt präsymptomatisch zu behandeln. Primäres Target sind weiterhin in erster Linie Beta Amyloid gefolgt von Tau.

Prävention

Prävention ist zentral denn Demenz ist nicht heilbar



Verringerung der Demenzprävalenz, ohne die folgenden Risikofaktoren



Whithall II Studie, R.Sanders, University of Wisconsin, Madison

- Beginn Mitte 1980 Jahre,
- 10308 Teilnehmer, 35-55 Jahre, 5 Nachkontrollen
- Operationen beschleunigten den kognitiven Rückgang im Alter um ca. 5 Monate, schwere Erkrankungen um 1,4 Jahre, Schlaganfälle um 13 Jahre.
- Verlangsamung des kognitiven Abbaus durch sieben Lebensregeln (Simple7) der American Heart Association:

Whithall II Studie, R.Sanders, University of Wisconsin, Madison

Simple7

- Verzicht auf Rauchen
- Gesunde Ernährung (mind. 2mal täglich Obst oder Gemüse, Vollkornbrot)
- Körperliche Bewegung (mind. 150min/Woche)
- Vermeidung von Übergewicht (BMI < 25)
- Labor: Nüchternblutzucker unter 100mg/dl,
- Cholesterin unter 200mg/dl,
- Blutdruck unter 120/80 mmHg

Modifizierbare Risikofaktoren für leichte kognitive Störungen und Demenz

Übersicht modifizierbarer Risikofaktoren für leichte kognitive Störungen und Demenz und Empfehlungsklassen für eine entsprechende Therapie (e89)

Somatischer Faktor	Risikoveränderung (OR bzw. HR)	Relevanz für Entstehung	Therapie	Empfehlungsklasse ¹
Hypertonus	1,24–1,59 (HR)	wahrscheinlich	Blutdrucksenkung	U
Diabetes mellitus	1,34–1,63 (OR)	sicher	Normoglykämie	U
Hyperlipidämie	1,42–1,90 (HR)	möglich	frühe Therapie	U
chronische Niereninsuffizienz	1,32–2,43 (OR)	sicher	Optimierung	U
Vitamin-B12-Mangel	1,50–2,17 (OR)	unwahrscheinlich	keine Substitution	B
Vitamin-D-Mangel	NS-2,3 (OR)	fraglich	keine Substitution	B
Hyperhomozysteinämie	inkonsistent	unwahrscheinlich	keine Substitution	A
Testosteronmangel	inkonsistent	möglich	Substitution im Einzelfall	C
subklinische Schilddrüsen-Dysfunktion	inkonsistent	fraglich	keine Substitution	B
Hormonersatztherapie	1,05–2,05 (HR)	unwahrscheinlich	keine Substitution	A
mediterrane Kost	0,72–1,04 (HR)	wahrscheinlich	empfohlen	B
körperliche Aktivität	0,62–0,65 (HR)	wahrscheinlich	empfohlen	B
Nikotinkonsum	1,27–1,79 (HR)	wahrscheinlich	Beendigung	B
Alkoholkonsum	0,28–0,82 (OR)	möglich	Toleranz bei geringem bis moderatem Konsum	B

Diagnose von MCI/ Demenz

Erfolgt durch den Arzt (Haus- u./o. Facharzt)

- Körperliche Untersuchung
- Blutabnahme
- MRT (Kernspinuntersuchung) des Gehirns
- Neuropsychologische Tests
- ggf. Liquoruntersuchung, PET

Alternativ:

Ausführliche testpsychologische Untersuchung in einer
Memory Clinic

Warum Früherkennung?



Sicherheit (Autofahren, Kochen, usw.)

Entlastung der Familie und des Pflegepersonals

Frühes Einüben von Verhaltensmustern mit Betreuern

Regelung der Lebensumstände (letzter Wille, Betreuung)

Recht auf Wissen

Spezifische Behandlungen verfügbar

→ die Autonomie wann immer möglich erhalten

Die Bildgebung

Struktur

- CT
- MRI

Funktion

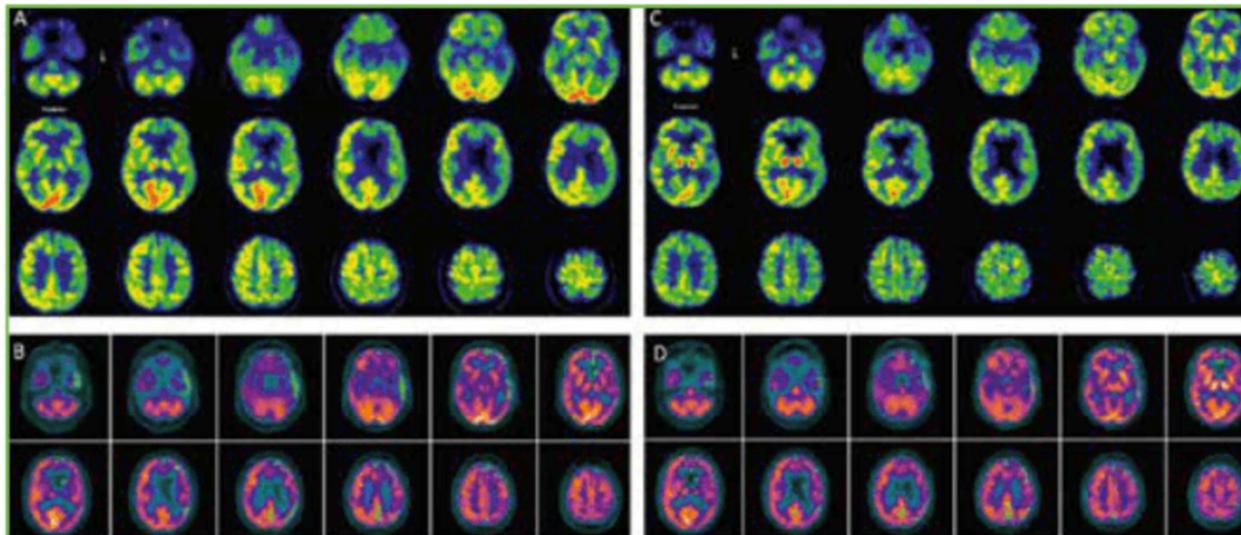
- FDG-PET (F-Fluor-Desoxy-Glucose- Positronenemissions-tomographie)

Pathologie durch Ablagerungen

- Amyloid-PET
- Tau-PET

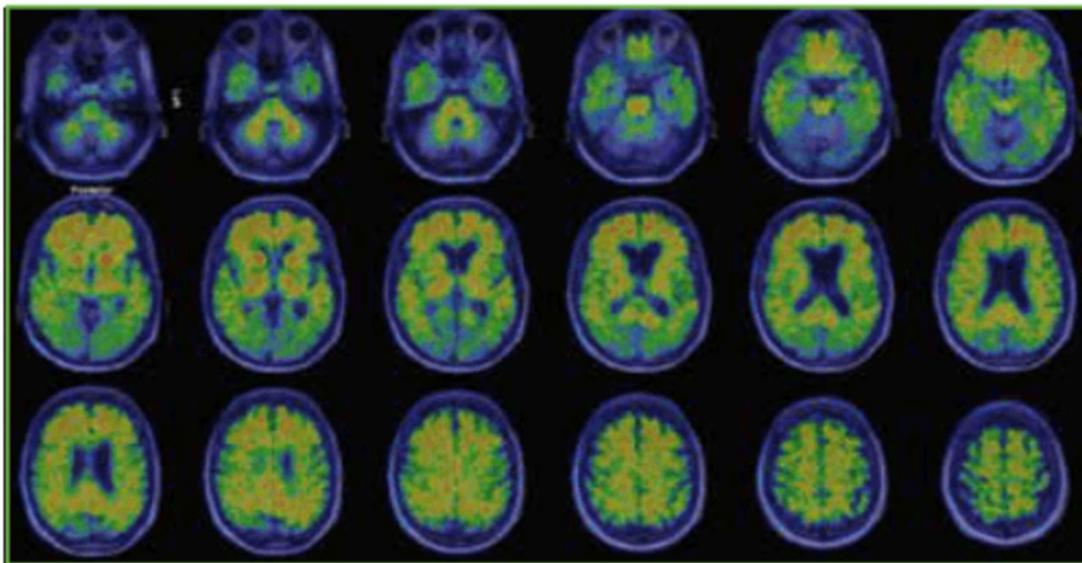
F-FDG PET

- Abbildung des Glucosestoffwechsels als Zeichen für die neuronale und synaptische Gehirnaktivität
- AD: Veränderungen des posterioren Kortex, temporo-parietalen Neocortex und des posterioren Gyrus cinguli, (ohne primär visuellem Kortex, Cerebellum, Basalganglien)



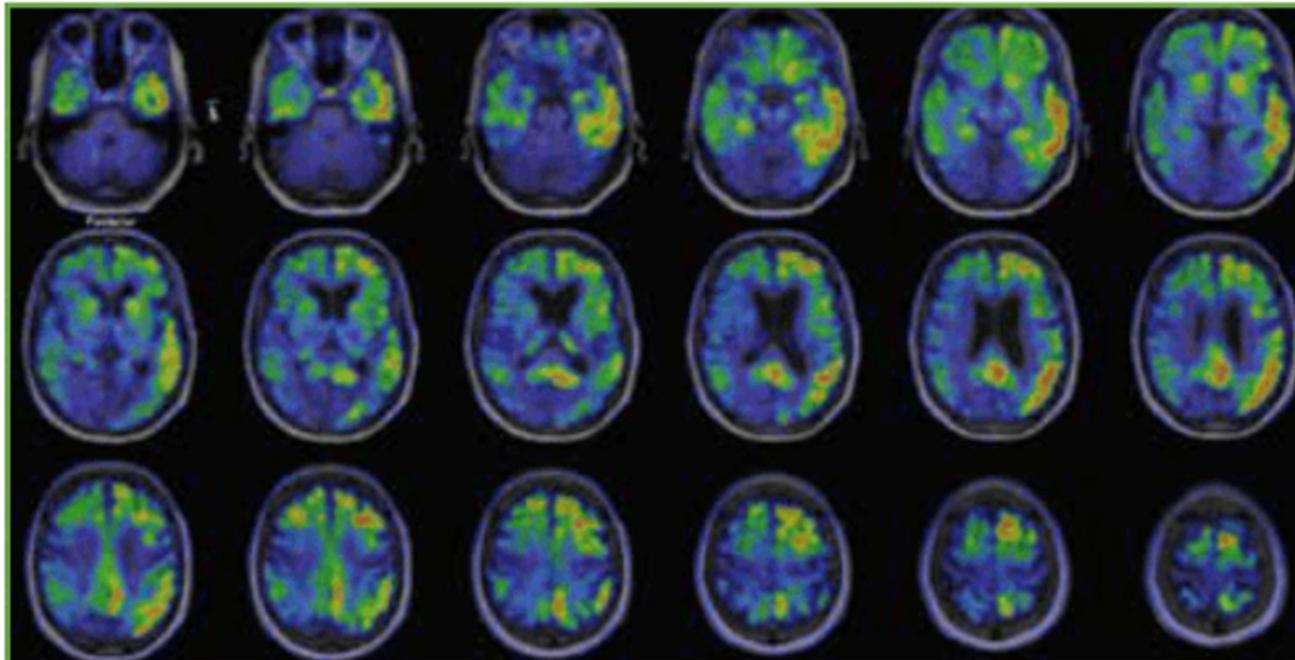
Amyloid-PET

- negativer Befund schliesst AD aus
- positiver Befund bereits bei MCI und prodromaler AD
- V.a. aussagekräftig wenn ein weiterer neurodegenerativer Marker wie eine temporale Atrophie oder eine posterior betonter Hypometabolismus zusätzlich vorliegt.

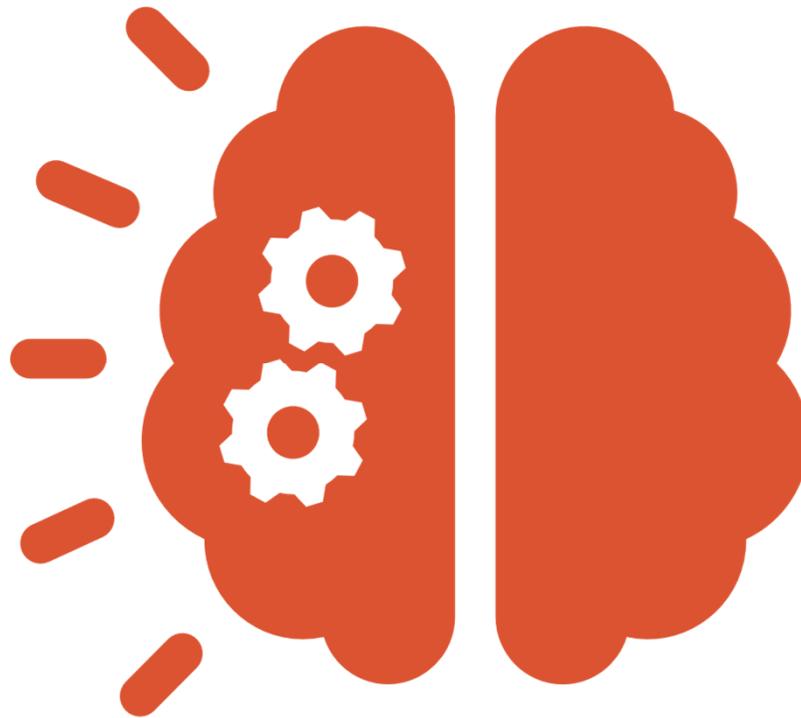


Tau- PET

- Radiotracer binden an die AD typischen Tau-Isoformen, die neurofibrillären Tangles
- Zeigen die fortschreitende Tauansammlung in den Regionen



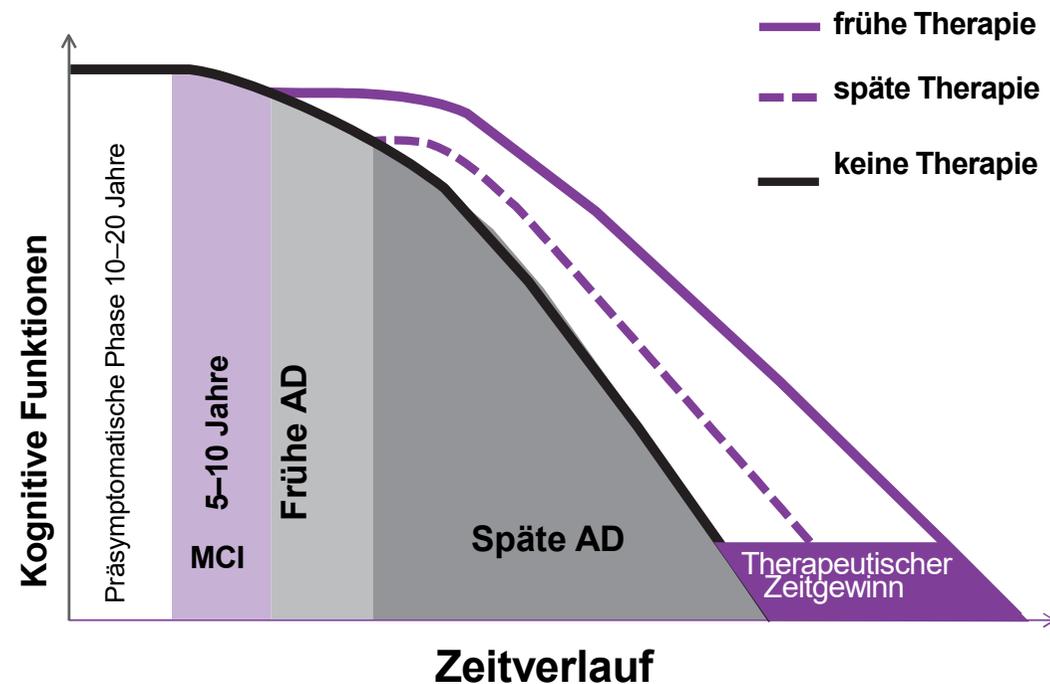
Behandlung



Ziel: Die Demenz hinausschieben

Pro Jahr entwickeln 10-15% der MCI Patienten Demenz¹

- 5 Jahre Verzögerung der ersten Krankheitssymptome würde zu 50% weniger Betroffenen innerhalb einer Generation führen²
- 10 Jahre Verzögerung zu einer 90% Reduktion²

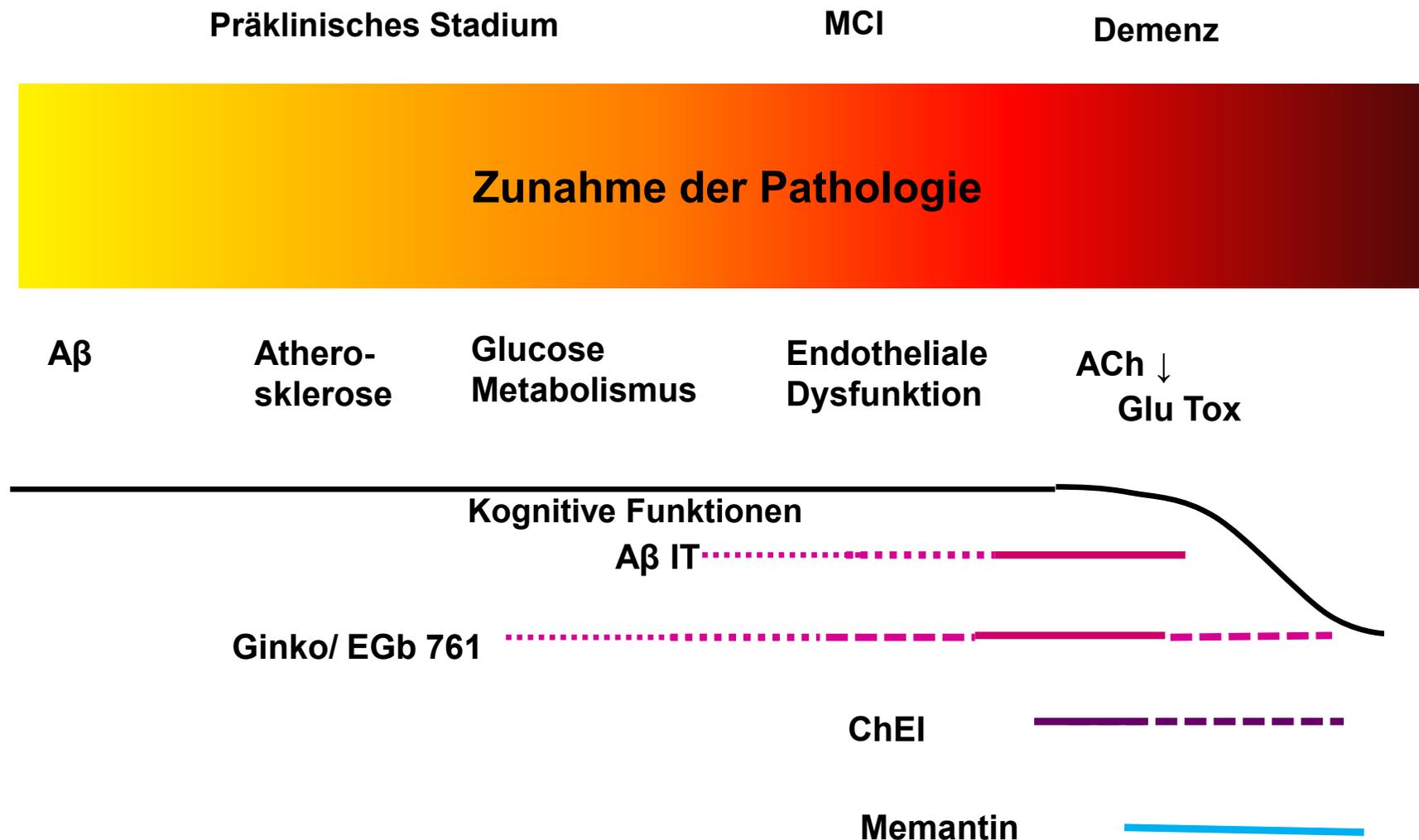


1. Kasper et al. 2020. 2. Ich habe mich selbst verloren: Die 7 Phasen bei Alzheimer - Risiko, Schutzfaktoren, Prävention, Prof. Dr. med. Judes Poirier, Prof. Dr. med. Serge Gauthier.

Behandlungsziele bei bestehender Demenz

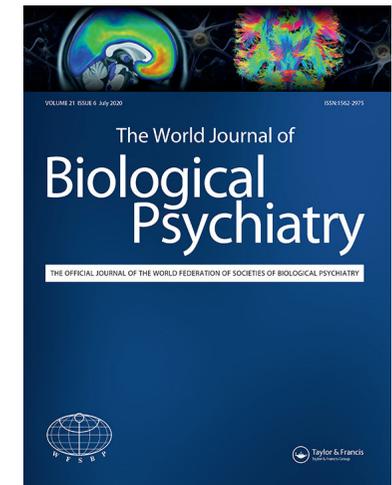
- Verbesserung und Stabilisierung kognitiver Funktionen
- Erhalt und Verbesserung der Alltagskompetenz
- Verminderung von affektiven Symptomen und Verhaltensstörungen
- Entlastung der Angehörige / Pflegenden

Wann wird welches Medikament eingesetzt?



Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines

Siegfried Kasper, Christian Bancher, Anne Eckert, Hans Förstl, Lutz Frölich, Jakub Hort, Amos D Korczyn, Reto W. Kressig, Oleg Levin & María Sagrario Manzano Palomo



Feb. 2020

Pharmakologische Behandlung bei MCI

EGb 761® (Tebokan) ist der einzige pharmakologische Wirkstoff, welcher in bestehenden Empfehlungen zur Behandlung von MCI empfohlen wird.

Empfehlungen

240 mg/Tag EGb 761® zur symptomatischen Behandlung der kognitiven Einschränkungen und der neuropsychiatrischen Symptome bei MCI.

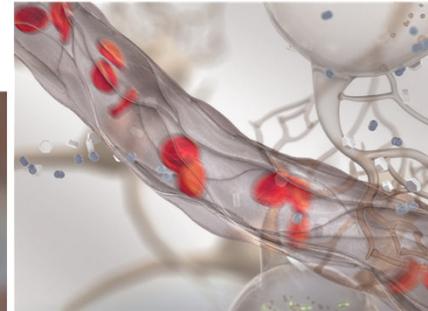
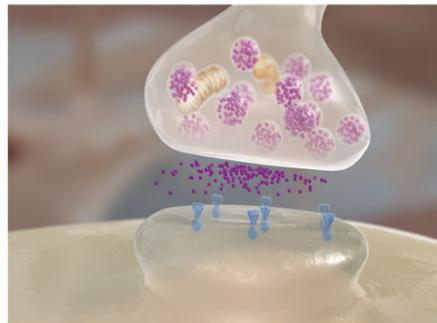
Guidelines bei MCI

Table 3. Summary of guidelines, recommendations and considerations for interventions in patients with mild cognitive impairment from different countries and consortia.

Country	Society	Type of guideline	Indication (criteria)	Pharmacological symptomatic treatments (level of evidence)	Control of CV risk factors (level of evidence)	Physical and cognitive activation (level of evidence)	Behavioural/psychiatric symptoms (level of evidence)	Reference
Austria	ÖAG	consensus statement	MCI (various)	<ul style="list-style-type: none"> • NE • In early premedication phases dietary supplements (also containing Ginkgo biloba) may be useful in certain cases 	Yes	Yes	NR	(Schmidt et al. 2010)
	ÖGPB		MCI (ICD-10, DSM-4 TR)	<ul style="list-style-type: none"> • NE 	Yes	NR	NR	(Kasper et al. 2015)
Czech Republic	CPS	consensus document	MCI (Preserved activities of daily living)	<ul style="list-style-type: none"> • Ginkgo biloba 	No	No	NR	(Jiráček 2014; Jiráček 2017)
Germany	DGN, DGPPN	consensus document	MCI (as defined by (Albert et al. 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • NE for risk reduction 	NE for risk reduction	NE for risk reduction	NR	(Deuschl et al. 2016)
Russia	RCMH/ RMACPE	practice guidelines	MCI (MoCA, DSM-5)	<ul style="list-style-type: none"> • Ginkgo biloba (approved for MCI) • Citicolic, Actovegin, Piribedil, Piracetam for VCI • Other 	Yes	Yes	NR	(Gavrilova et al. 2013; Bogolepova et al. 2017; Vasenina et al. 2017)
Spain	SEGG	Consensus document	MCI (MoCA, CamCog)	<ul style="list-style-type: none"> • Ginkgo biloba (240mg dose approved for ACI) • Citicolin for VCI • Other 	Yes	Yes	NR	(Lopez Trigo 2017)
Switzerland	-	expert recommendation	MCI	<ul style="list-style-type: none"> • Ginkgo biloba 	Yes	Yes	NR	(Kressig 2015)
USA	AAN	practice guidelines	MCI	<ul style="list-style-type: none"> • AChE-I (off-label use only) 	Yes	Yes	Yes	(O'Brien et al. 2017; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2018; Petersen et al. 2018)
China	ADC	practice guideline	MCI	<ul style="list-style-type: none"> • Ginkgo biloba (EGb 761®) • TCM 	Yes	Yes	NR	(Jia 2015; Alzheimer's Disease Chinese (ADC) 2017)
Asia	-	consensus document	MCI	<ul style="list-style-type: none"> • EGb 761® 	Yes	NR	NR	(Kandiah et al. 2019)

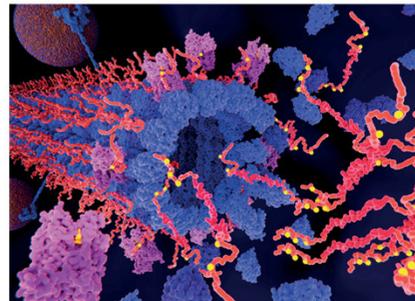
Ginkgo - Multifaktorielles Wirkprofil

Neuroprotektion,
Neuroplastizität und
Neuroregeneration durch
verbesserte
Neuroeffektivität und
Zellvernetzung und
antidepressive Wirkung



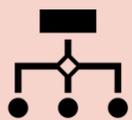
Verbesserung der
Nähr-und
Sauerstoffversorgung
durch Steigerung von
Perfusion und
Mikrozirkulation
Gefässschutz

Schutz vor induzierter
Schädigung
durch
hyperphosphorilierte
Tau-Proteine (p-Tau)
durch verminderte
Aggregation



Schutz des
mitochondrialen
Energie-
Metabolismus
durch Aktivierung der
Atamungskette und
der ATP-Produktion

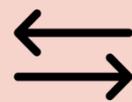
Amnestische MCI – Progression zu Alzheimer Demenz



Multizentrisch, double dummy,
randomisiert und doppelblind



n = 350 Patienten
mit amnestischer
MCI



EGb 761[®] (2x 80mg) vs.
QGST Pille (2 x 7g) vs.
Placebo



Therapiedauer: 52
Wochen

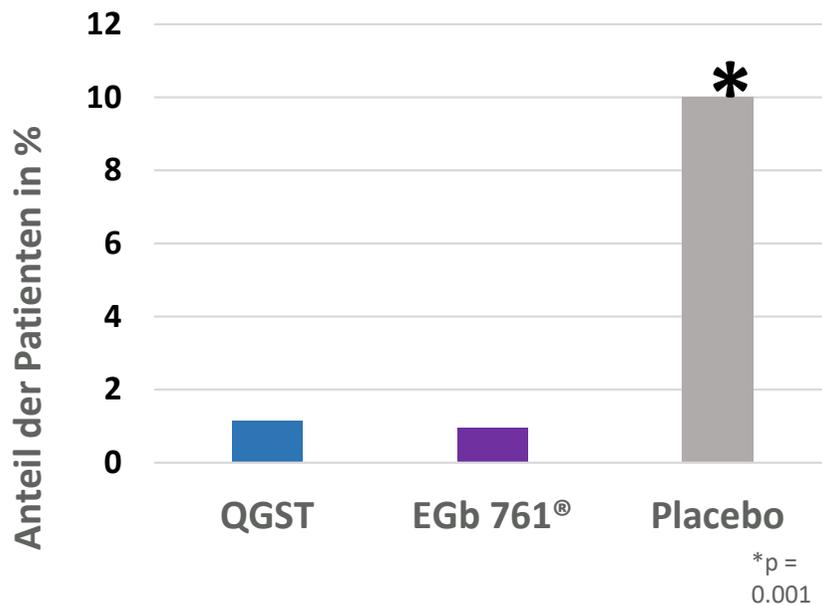


Primäre Endpunkte der Studie:

- a. Neu gestellte Diagnose für wahrscheinliche oder mögliche Alzheimer Demenz
- b. Veränderungen auf der ADAS-Cog Skala

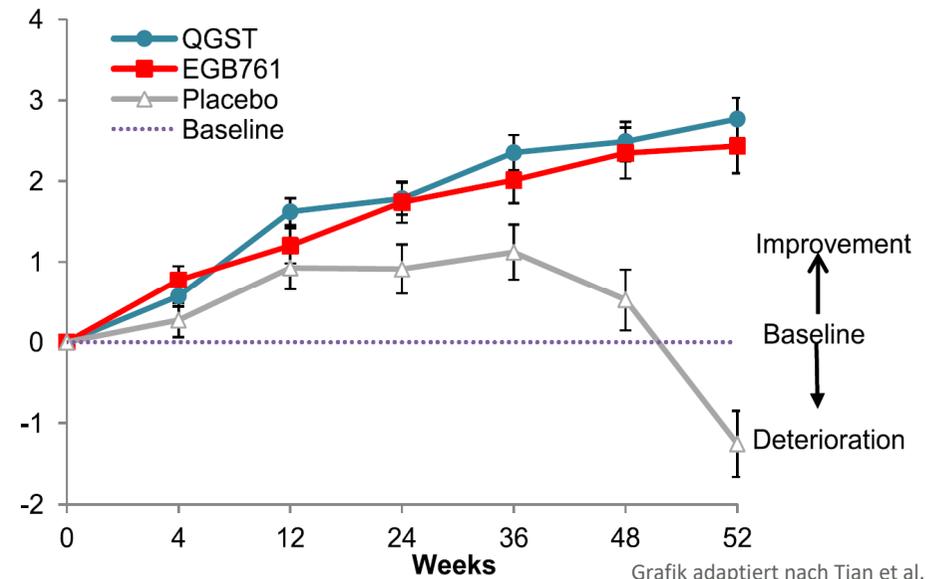
Amnestische MCI – Progression zu Alzheimer Demenz

Entwicklung einer wahrscheinlichen oder möglichen Alzheimers Demenz nach 52 Wochen



Unter der Einnahme von EGb 761[®] und QGST entwickelten **signifikant weniger** Patienten eine **wahrscheinliche oder mögliche Alzheimer Demenz** als unter Placebo.

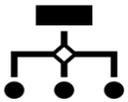
Veränderungen auf der ADAS-Cog Skala



27.84% der EGb 761[®] und 29.27% der QGST behandelten Patienten sprachen auf die Behandlung an (Verbesserung ≥ -4 Punkte), signifikant mehr als in der Placebogruppe (5.8%).

Tian J, Shi J, Wei M, et al. Chinese herbal medicine Qinggongshoutao for the treatment of amnesic mild cognitive impairment: A 52-week randomized controlled trial. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019;5:441-449. Published 2019 Sep 4.

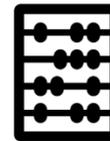
MCI – Progression zu Demenz



Retrospektive Studie mit IQVIA
Daten



- ≥ 65 Jahre alt
- Patienten von Hausärzten + Psychiatern
- Initialen MCI Diagnosis 2000 - 2019
- Total 24`483 MCI Patienten
- Durchschnittliche Beobachtungsdauer 3.8 Jahre

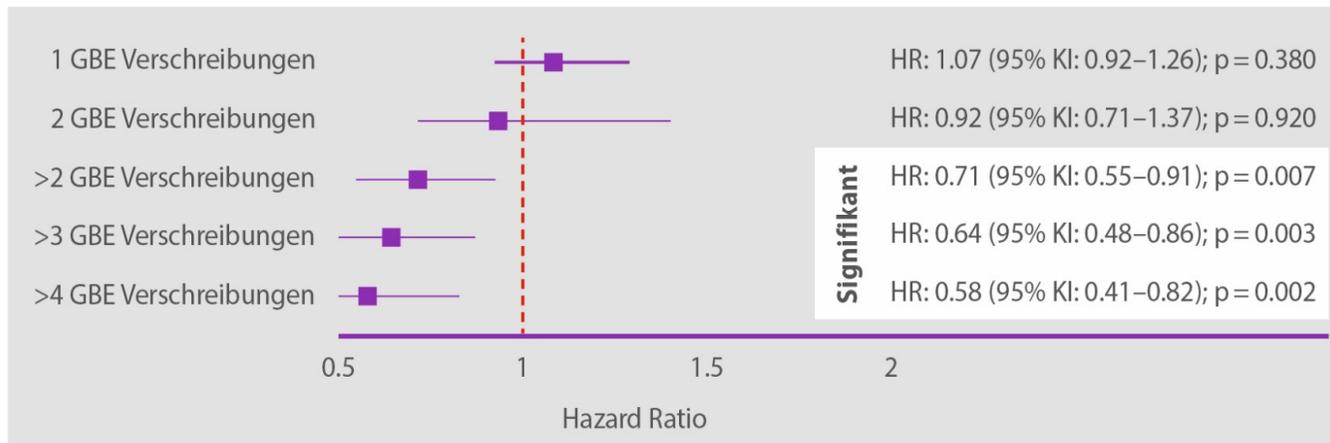


Statistische
Regressionsanalyse:

- Anzahl Ginkgo Biloba Extrakt Verschreibungen und Erhalt einer Demenzdiagnose vs. Referenzgruppe ohne GBE Verschreibungen.
- Korrigiert für
 - Alter
 - Geschlecht
 - Versicherungs-Status
 - diverse Komorbiditäten
 - Verschreibung von Acetylcholinesterase-Hemmern.

MCI – Progression zu Demenz

Beziehung zwischen GBE Verschreibung und Demenz-Diagnose



Ab mehr als 2 Verschreibungen (also 3+) von GBE konnte eine **signifikant reduzierte Demenz-Häufigkeit** beobachtet werden.

Je mehr GBE Verschreibungen, desto grösser der Effekt.

Z.B. für mehr als 3 Verschreibungen resultiert eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit von 36 % (HR 0.64) im Beobachtungszeitraum.

Die Assoziation, dass eine GBE Verschreibung mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Demenzentwicklung einhergeht war grösser

- mit zunehmendem **Alter** der Patienten
- bei **Männern** als bei Frauen
- bei **Privatversicherten** als bei Allgemein-versicherten.

Ginkgo biloba - Unerwünschte Wirkungen

- **Gastrointestinale Beschwerden:**
 - Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit.
- **Nervensystem:**
 - Sehr selten Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Unruhe, Konfusion.
- **Haut:**
 - Sehr selten allergische Reaktionen (z.B. Hautrötung, Schwellung, Juckreiz). Bei überempfindlichen Personen kann es zum allergischen Schock kommen.
- Bei Langzeitanwendung wurde über Einzelfälle von Blutungen berichtet.

Ginkgo biloba - Nebenwirkungen im Vergleich mit synthetischen Antidementiva

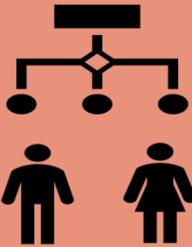
Table VIII. Side effects of anti-dementia pharmaceuticals: Side effects with a probability of 1/10 and higher are marked bolt.

Generic Name (in alphabeticorder)	Contraindication	Nausea/gastro-intestinal	Sleep	Behaviour	Neurological	Others
Donepezil	Hypersensitivity on piperidin derivates	Diarrhoea, nausea, vomiting , loss of appetite, gastro-intestinal complaints	Tiredness, sleeplessness	Hallucinations, agitation, aggressive behavior,	Headache muscle cramps, syncope, dizziness, ache	Cold, accidents, rash, itch, incontinence of the bladder, dyspnea
Galantamine	Severe liverand renal dysfunction	Nausea, vomiting , reduced appetite, weight gain, abdominal pain, dyspepsia, gastro-intestinal complaints	Sleeplessness somnolence	Asthenia, confusion, depression, fatigue, indisposition	dizziness syncope, tremor, headache	Rhinitis, uro-genital infections fever, falls, injury, dyspnea
Ginkgo biloba EGb761	None	None	None	None	None	None
Memantine	Severe liver & renal dysfunction	Constipation	Tiredness	Irritability	Dizziness, headache	Increased blood pressure
Rivastigmine	Severe liver dysfunction, hypersensitivity on Carbamate derivates	Nausea, vomiting , diarrhoea, loss of appetite, abdominal pain, dyspepsia, loss of weight	Somnolence, tiredness	Agitation, confusion, asthenia	dizziness, headache, tremor, syncope	Increased sweating, dyspnea

Ihl R, Frölich L, Winblad B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. World J Biol Psychiatry. 2011;12(1):2-32.

Ginkgo biloba - Meta-Analyse

Blutungsrisiko



18 randomisierte, kontrollierte Studien

1985 Erwachsene; 87% mit Demenz, peripheren Gefässerkrankungen oder Diabetes Mellitus

Untersucher Parameter	Blutfluss	Blutviskosität	Platelet-Aggregation (ADP-induziert)	Fibrinogen-Konzentration	aPTT	PT
Signifikanter Unterschied im Vergleich mit Placebo bzw. zum Ausgangswert	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

aPTT = activated partial thromboplastin time; PT = prothrombin time

Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2011;31(5):490-502.

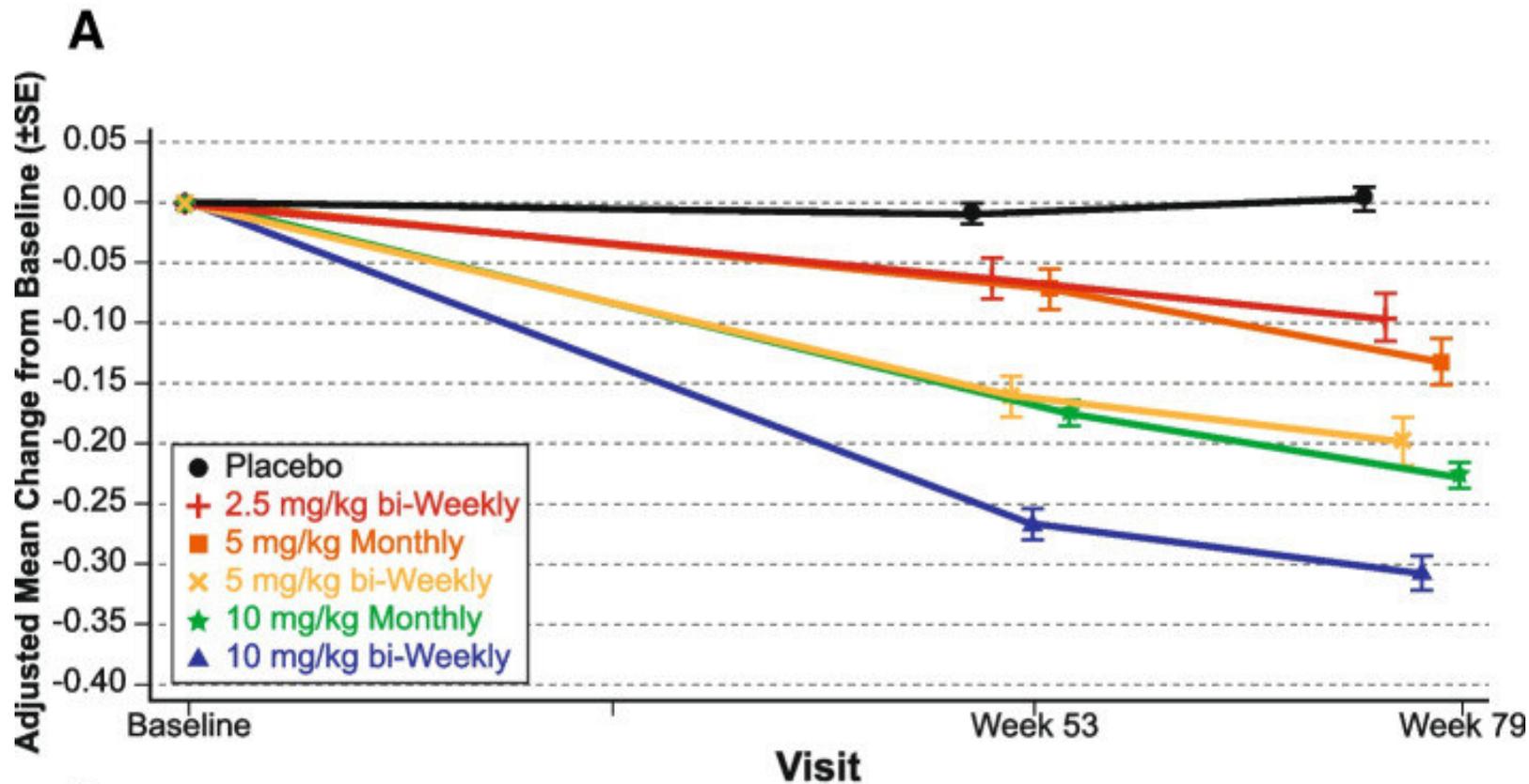
Medikamentöse Therapie der kognitiven Symptome bei Alzheimer-Demenz

	Donepezil	Galantamin	Rivastigmin	Memantin
Indikationen (CH)	Leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz (AD)		Leichte bis mittelschwere AD und Parkinson assoziierte Demenz	Mittelschwere bis schwere AD
Startdosierung	5 mg	8 mg	1,5 mg	10 mg
Zieldosierung	10 mg	24 mg	12 mg	20 mg
Wirksamkeit ab	5 mg	16 mg	6 mg	10 mg
Einnahmeintervall	täglich	täglich	täglich Kapseln: 2× oder Matrixpflaster (1×)	täglich
Galenische Formen	Tabletten, Schmelztabletten	Kapseln Prolonged release	Kapseln, Lösung, Matrixpflaster	Kapseln, Lösung
Wirkungen	Vermindert den Acetylcholinabbau im synaptischen Spalt			Reguliert Glutamat
Häufigste Nebenwirkungen	Nausea, Erbrechen, Diarrhö, Bradykardie, Synkopen; Gewichtsabnahme (bei Matrixpflaster Hautirritationen bei ca. 12%)			Schwindel, Kopfschmerzen, Verstopfung, Schläfrigkeit
Einschränkungen Spezialitätenliste	MMSE ≥ 10 ; regelmässige Evaluation mittels MMSE (zu Beginn, nach drei Monaten, dann alle sechs Monate – Abbruch wenn MMSE < 10), Behandlung nur mit einem Präparat			MMSE 3–19; regelmässige Evaluation mittels MMSE (zu Beginn, nach drei Monaten, dann alle sechs Monate – Abbruch wenn MMSE < 3), Behandlung

Anti-Amyloid-Immuntherapie

- Forschung seit > 20 Jahren
- Viele Misserfolge: fehlende klinische Wirksamkeit / Nebenwirkungen
- viele Präparate: Bapineuzumab, Solanezumab, Crenezumab, Gantenerumab, ...
- Wirkmechanismus ähnlich, aber Präparate unterscheiden sich
- «Neue» Substanzen Lecanemab und Donanemab
 - signifikante klinische Erfolge in Phase III Studien
 - binden selektiv an Amyloid-Fibrillen (Vorstufen)
 - sind besser verträglich

Lecanemab entfernt Amyloid



Swanson, C.J., Zhang, Y., Dhadda, S. *et al.* A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alz Res Therapy* **13**, 80 (2021).

Lecanemab: Limitationen USA – VOR Therapie

- Alzheimer Erkrankung im Stadium «MCI» oder «leichte Demenz»
- Nachgewiesene Amyloid-Pathologie
Liquor ODER
Amyloid-PET
- Aktuelles MRI
Keine ARIA / (Mikro-) Blutungen
- Medikation: Keine orale Antikoagulation (Marcoumar, DOAK), ASS / Plavix erlaubt

Lecanemab: Zulassung USA – NACH Therapie

- Therapie
 - Dosis: 10mg/kg
 - 2-wöchentliche Infusionen (über 1h)
- Klinische Kontrollen
 - Nebenwirkungen?
- MRI-Kontrolle vor 5., 7. und 14. Infusion
 - = nach 2 Monaten, 3 Monaten und 6 Monaten

Donanemab

JAMA[®]

QUESTION Does donanemab, a monoclonal antibody designed to clear brain amyloid plaque, provide clinical benefit in early symptomatic Alzheimer disease?

CONCLUSION Among patients with early symptomatic Alzheimer disease and amyloid and tau pathology, donanemab significantly slowed clinical progression at 76 weeks in low/medium tau and combined low/medium and high tau pathology populations.

POPULATION

996 Women
740 Men



Adults aged 60-85 years with symptomatic Alzheimer disease and amyloid and tau pathology

Mean age: 73 years

LOCATIONS

277
Medical sites
in 8 countries



INTERVENTION



860

Donanemab

Administered intravenously every 4 weeks for up to 72 weeks

1736 Patients randomized
1599 Patients analyzed



876

Placebo

Administered intravenously every 4 weeks for up to 72 weeks

PRIMARY OUTCOME

Least-squares mean change in integrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS) score (range, 0-144; lower scores indicate greater impairment) from baseline to 76 weeks

FINDINGS

© AMA

Least-squares mean change in iADRS

Donanemab

Low/medium tau population: **-6.02**

Combined population: **-10.19**

Placebo

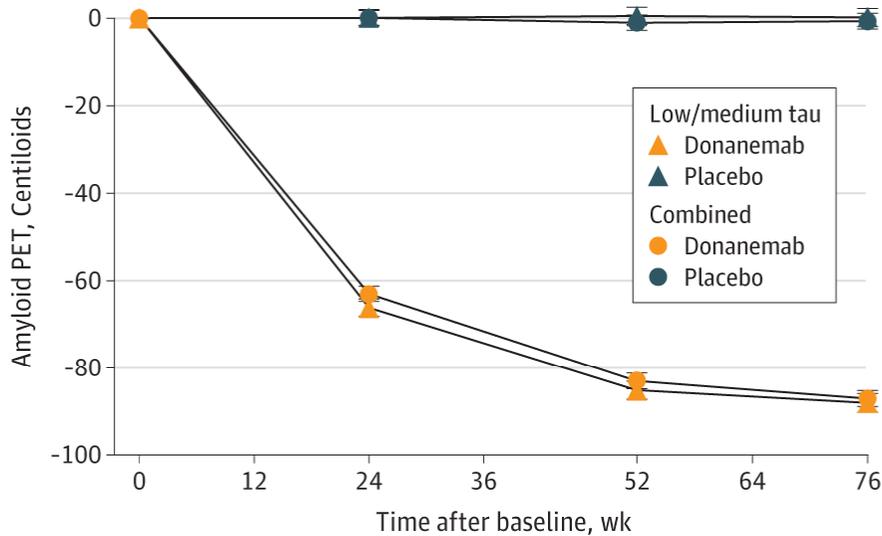
Low/medium tau population: **-9.27**

Combined population: **-13.11**

Differences were statistically significant:
Low/medium tau: 3.25 (95% CI, 1.88-4.62); $P < .001$
Combined: 2.92 (95% CI, 1.51-4.33); $P < .001$

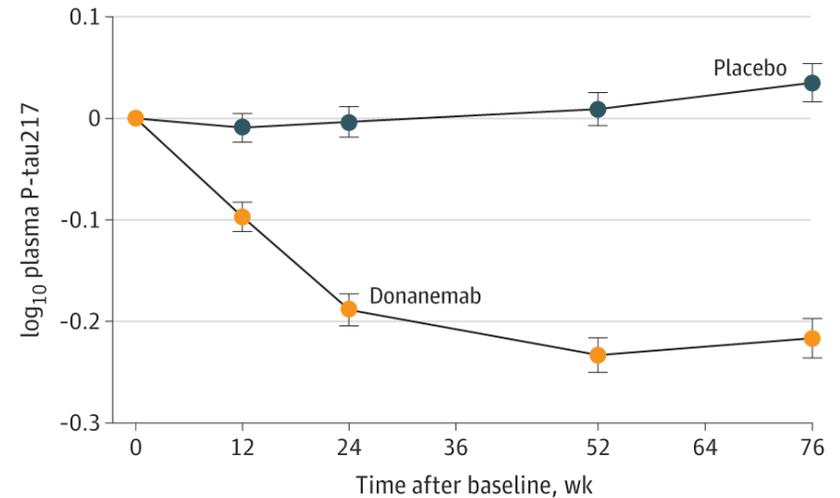
Donanemab

A Adjusted mean change (95% CI) in amyloid PET



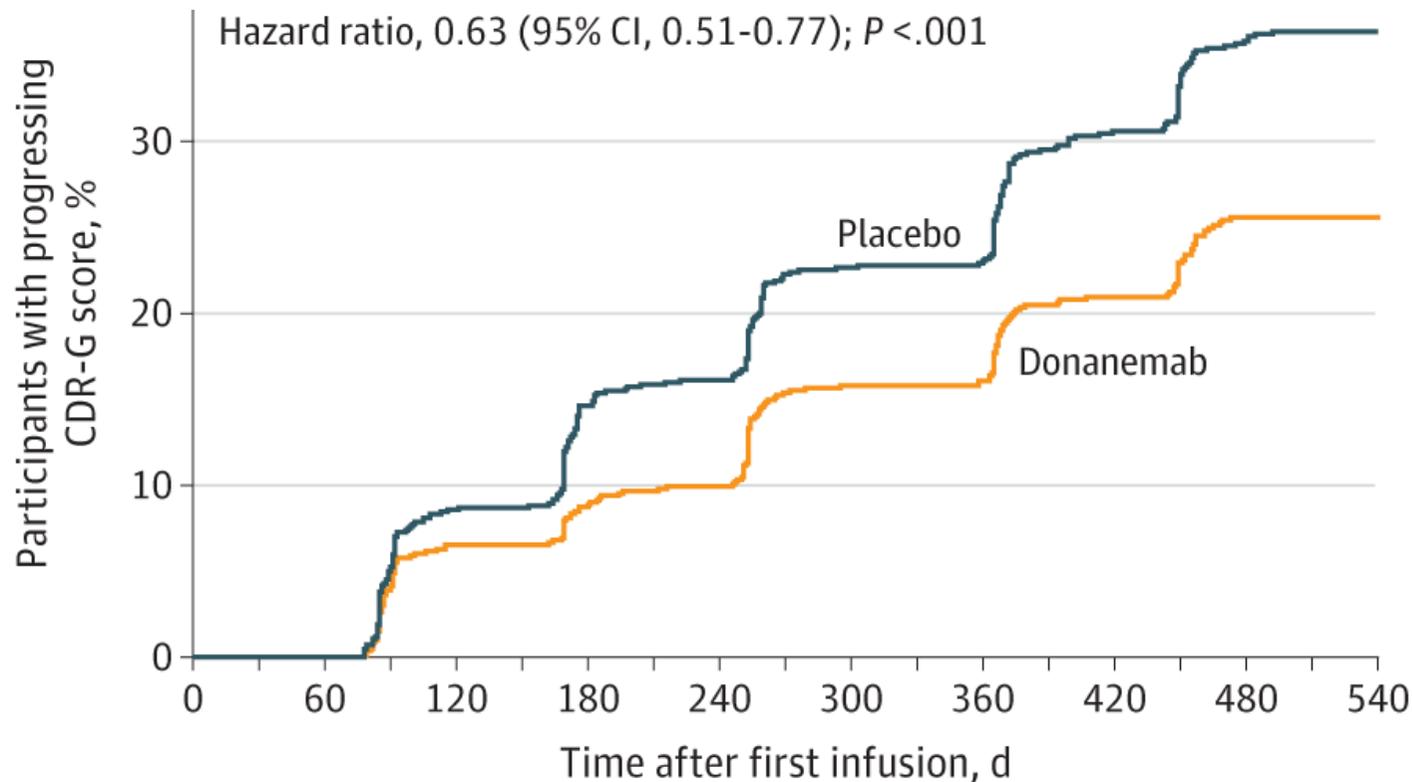
No. of participants		Time after baseline, wk				76-wk value, Centiloids	Difference from baseline %
Low/medium tau							
Donanemab	525	521	463	433	-88.0	-85.5	
Placebo	556	552	498	470	0.2	0.2	
Combined							
Donanemab	765	760	670	614	-87.0	-83.7	
Placebo	812	805	729	690	-0.7	-0.7	

C Adjusted mean change (95% CI) of log₁₀ plasma P-tau217 in low/medium tau population



No. of participants		Time after baseline, wk				
Placebo	537	517	511	449	429	
Donanemab	522	493	464	410	395	

Donanemab

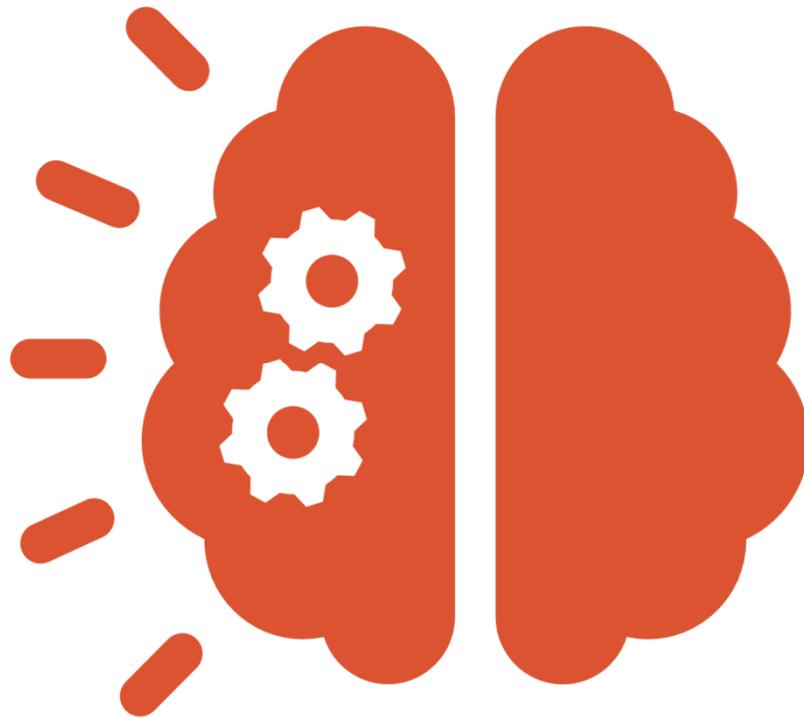


Treatment	No. of participants at risk					
	60 d	120 d	180 d	240 d	360 d	480 d
Placebo	840	764	700	671	587	462

Amyloid-related Imaging Abnormality (ARIA)

- Veränderungen in der zerebralen Bildgebung unter Therapie mit Amyloid-senkenden Therapien
- Ursache unklar, evt. Blut-Hirn-Schranke aufgrund der Mobilisierung des zuvor in den Blutgefäßen abgelagerten Amyloids geschädigt.
- Die Wahrscheinlichkeit für hämorrhagische Läsionen korreliert wie die zerebrale Amyloidangiopathie mit der Zahl an Apoe- ϵ 4-Allelen
- Bei ARIA-E können aufgrund des Hirnödems Kopfschmerz, Verwirrtheit, Erbrechen und Gangstörungen auftreten.
- ARIA-H ist gekennzeichnet durch parenchymale Mikroblutungen und sulcale oder leptomeningeale Ablagerungen von Hämosiderin.

Beratung



Beratung

- Fragen Sie nach wenn Vergesslichkeit beklagt wird (seit wann, wie ausgeprägt, weitere Beschwerden, Rückmeldung der Umgebung, Einschränkungen im Alltag,.....?)
- Beobachten Sie, was fällt ihnen sonst auf?
- Sprechen Sie Beobachtungen wenn möglich an

Beratung

- Vergesslichkeit ist nicht normal und sollte abgeklärt werden, v.a. bei älteren Personen, die Ursachen sind vielfältig (Depression, körperliche Erkrankungen, Demenz) und können teilweise gut behandelt werden
- Verweisen sie auf den Hausarzt
- Prävention ist zentral
- Auch eine frühe Behandlung zahlt sich aus!
- Eine Behandlung zur Verzögerung der Progression ist möglich, Ginkgo biloba ist eine sinnvolle Behandlungsoption zu den aktuellen Antidementiva