

## Gesundheitspolitische Aspekte I

Die Alzheimer'sche Erkrankung ist die häufigste neuropsychiatrische Erkrankung der über 65-jährigen



## Gesundheitspolitische Aspekte II

### Alzheimer Demenz

- mehr als 1 Mio. Alzheimer-Kranke in Deutschland
- hohe Belastung für das Gesundheitswesen
- Kosten für Behandlung und Pflege Demenzkranker: ca. 15 Mrd. € / Jahr
- frühe Diagnose und Therapie ermöglicht 2,5 Mrd.€/Jahr Einsparungen im Jahr 2010



Charlton Heston 1994 & 2002

## Gesundheitspolitische Aspekte III

### Belastung der (familiären) Pflegenden

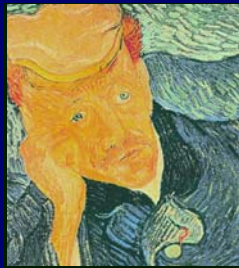
70 - 100 Wochenstunden Pflege pro Patient

Beeinträchtigung der Berufstätigkeit

- 36 % reduzieren ihre Arbeitszeit
- 35 % arbeiten deutlich weniger effektiv

50 % entwickeln psychosoziale Beschwerden

- 75 % depressive Beschwerden
- 45 % Schlafstörungen



modifiziert nach Small et al, 1997

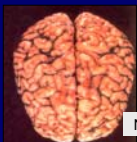
## Alzheimer Demenz



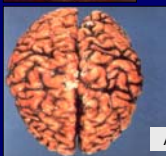
**Auguste D.,  
die erste Alzheimer-Patientin**

(November 1902)

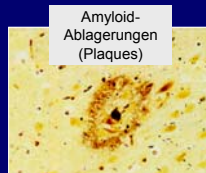
## Mikro- und makrostrukturelle Veränderung des Gehirns



Normales Gehirn



Atrophie



Amyloid-  
Ablagerungen  
(Plaques)



Alzheimer-  
Neurofibrillen

## Neurochemische Defizite der Alzheimer Demenz

### ACETYLCHOLIN

- Nucleus basalis

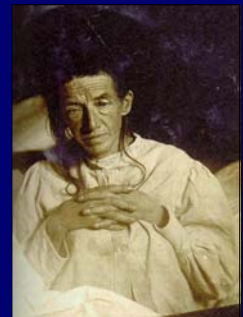
### NORADRENALIN

- Locus coeruleus

### SEROTONIN

- Nucleus raphe

### GLUTAMAT



## Symptome der Alzheimer Erkrankung

### Kognitive Symptome

Gedächtnis  
Aufmerksamkeit  
Konzentration  
Schlussfolgerndes Denken  
Sprache

### Non-Kognitive Symptome

Depression  
Unruhe  
„Wandertrieb“  
Halluzinationen  
Wahnvorstellungen  
„Rhythmusstörungen“

## Leitlinien der EU zur klinischen Prüfung von Antidementiva

Verbesserung auf mindestens zwei der drei Ebenen:

- Kognition (kognitive Ebene)
- Aktivitäten des täglichen Lebens (funktionale Ebene)
- Klinischer Gesamteindruck einschl. Angehörigenurteil (globale Ebene)



## Acetylcholinesterase - Inhibitoren:

### Therapie der Wahl bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz

~~Tacrin~~

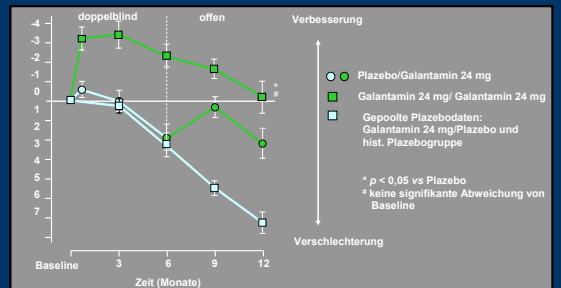
Donepezil: reversibel, AChE Hemmung, CYP 2D6+3A4

Rivastigmin: pseudoirreversibel, AChE und BChE Hemmung, nicht durch CYP 40 metabolisiert

Galantamin: reversibel, AChE Hemmung und allosterische Modulation nicotinischer ACh Rezeptoren, CYP 2D6+3A4

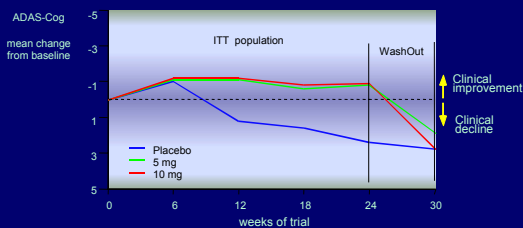


## Galantamin stabilisiert mindestens 12 Monate auf Ausgangsniveau



## DONEPEZIL

### DONEPEZIL 30 WEEK TRIAL CHANGES IN ADAS - COG FROM BASELINE



adopted and modified from Rogers et al. 1998

## Nebenwirkungen von Ach-Inhibitoren

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö  
Gewichtsverlust, Müdigungen

Kopfschmerzen, Schwindel

Vorsicht bei:

Bradycardien, AV Blockierungen

Astma bronchiale, Prostatahypertrophie



Der NMDA - Antagonist Memantin ist als einziges Antidementivum zur Behandlung der schweren Alzheimer Demenz seit 2002 zugelassen

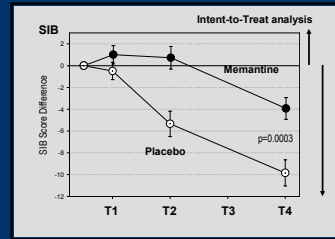
Memantin im synaptischen Spalt führt zu einer

- Minderung des "schädlichen" postsynaptischen Calcium - Einstromes
- Verstärkung der "positiven" postsynaptischen glutamatergen Transmission



Winblad B, Poritis N, Int J Geriat Psychiatry 1999: Memantine in severe dementia: results of the 9M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine)

## Wirksamkeit von Memantin auf Kognitive Funktionen



Reisberg et al. (2000) Eur Neuropsychopharmacol

Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von höchstens 2%

Nebenwirkungen	Memantin (N=128)	Placebo (N=128)
Mindestens eine Nebenwirkung	106	109
Agitation	23	40
Harninkontinenz	14	14
Harnwegsinfekt	7	17
Insomnie	13	10
Diarrhoe	12	10

## ...WAS NOCH? Die drei Marktführer im Jahr 2000:

- **Gingo Biloba Extrakt:** 120 - 240 mg/die,  
2 DB-PL-kontr. Studien: Verbesserung der Kognition (ADAS-cog) bei AD und VD, keine Effekte im CGI (=Arzturteil), keine Verbesserung der ADL (Le Bars et al 2000)  
**Cave:** Verlängerung der Blutungszeit

- **Piracetam:** 2,4 - 4,8 g/die,  
Heterogene Studienlage: Erhöhung der Vigilanz,  
**Kontraindikation:** eingeschränkte Nierenfunktion

- **Dihydroergotoxin:** 4,5 - 9 mg/die, in USA bis zur Einführung von Tacrin einzige Sustanz zugelassen für AD  
19 DB-PL-kontr. Studien zw. 1990 und 1995: wirksamer als Placebo, Effekte bei VD grösser als bei AD  
**Kontraindikation:** niedriger Blutdruck

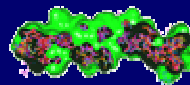
## ...noch mehr ???

- **Nicergolin:** 20 - 60 mg/die,  
18 „heterogene“ DB-PL - oder RS - kontr. Studien zw. 1982 und 1997: positive Effekte bei verschiedenen Demenzformen  
Nebenwirkungen: Hypotonie, Schwindel, GI-Beschwerden, Mundtrockenheit, Sedierung

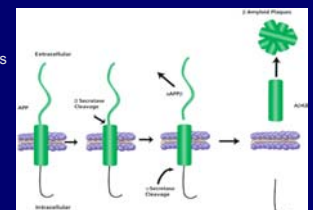
- **Pyritinol:** 600 mg/die,  
Studien vor 1990 sind aus methodischen Gründen unzulänglich, wenige Studien danach: widersprüchliche Ergebnisse  
Nebenwirkungen: GI-Beschwerden, Schlafstörungen, Unruhe  
**Kontraindikation:** Autoimmunerkrankungen

- **Nimodipin:** 90-180 mg/die,  
14 diagnostisch heterogene DB-PL-kontr. Studien zw. 1979 und 1996  
2 grosse US Studien: keine Effekte bei leichter AD, ev. bei schwerer ? (Morich FJ et al: Clin Drug Invest, 1996,11:185-195)

## Plaque Removers And Shakers



• Hock C et al, Neuron 2003: Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease



## Symptome der Alzheimer Erkrankung

### Kognitive Symptome

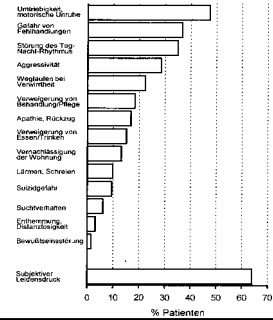
Gedächtnis  
Aufmerksamkeit  
Konzentration  
Schlussfolgerndes Denken  
Sprache

### Non-Kognitive Symptome

Depression  
Unruhe  
„Wandertrieb“  
Halluzinationen  
Wahnvorstellungen  
„Rhythmusstörungen“

## Gerontopsychiatrische Notaufnahmen

Unmittelbare Aufnahmeanlässe  
Alle Patienten, N=227 (49% bis 200)



## Medikamentöse Therapie non-kognitiver Symptome

### Polypharmazie ( und Benzodiazepine) vermeiden!

Aggressivität, Unruhe: atypische Neuroleptika  
Risperidon, Olanzapin, Quetiapin-Valproinsäure

Wahn, Halluzinationen: atypische Neuroleptika  
Risperidon, Olanzapin, Quetiapin

Depression, Apathie: SSRI der neueren Generation, (NaRI)  
zB Sertralin, Citalopram, (zB Duloxetin)

Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus: Melperon, Mirtazepin

„Wandertrieb“: (Risperidon)



## Alzheimer-related behaviour disorder (ARBD)

### Medikamentöse Behandlung von ARBD

#### • Unruhe, aggressives Verhalten

- THC / Dronabinol
- Risperidon, Olanzapin
- Valproat

Pratt CE, Davis SM. Ann Pharmacother 2002

#### • Störungen im Nahrungsverhalten

- THC / Dronabinol
- Ernährungsberatung der Pflegenden



Voliger, L. Int J Geriatr Psychiatry 1997

## Nicht-medikamentöse Behandlungen:

Nach EBM-Kriterien positiv bewertet:

Angehörigenarbeit, Aktivierungsprogramme  
Verhaltens - und Musiktherapie

Keine Evidenz für Aromatherapie und Massagen

Noch nicht beurteilbar:

Realitätsorientierungstherapie (ROT-Evidenzstufe 1A)  
Reminiszenztherapie  
Validationstherapie  
„Snoezelen“ (multimodale sensorische Stimulation)



Cochrane Reviews

## Fortgeschrittene Demenz vom Alzheimer Typ

### Komplizierende Faktoren

Gesellschaftliche Einstellung

Soziale Situation

Pflege „notstand“

Therapeutischer Nihilismus

Polypharmazie

Forschungsdefizit