

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

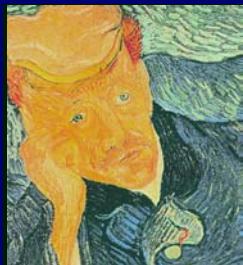
70 - 100 Wochenstunden Pflege pro Patient

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

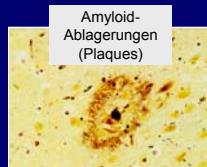


Auguste D.,

die erste Alzheimer-Patientin

(November 1902)

Mikro- und makrostrukturelle Veränderungen des Gehirns



Neurochemische Defizite der Alzheimer Demenz

ACETYLCHOLIN

- Nucleus basalis

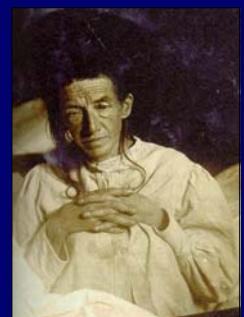
NORADRENALIN

- Locus coeruleus

SEROTONIN

- Nucleus raphe

GLUTAMAT



Symptome der Alzheimer Erkrankung

Kognitive Symptome		Non-Kognitive Symptome	
Gedächtnis		Depression	
Aufmerksamkeit		Unruhe	
Konzentration		„Wandertrieb“	
Schlussfolgerndes Denken		Halluzinationen	
Sprache		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~~

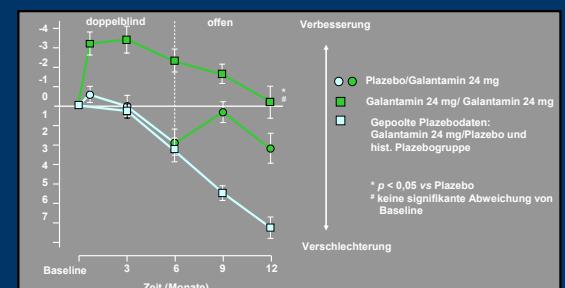
Donepezil: reversibel, AChE Hemmung, CYP 2D6 +3A4



Rivastigmin: pseudoirreversibel, AChE und BCHE Hemmung, nicht durch CYP 450 metabolisiert

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

Galantamin stabilisiert mindestens 12 Monate auf Ausgangsniveau



DONEPEZIL

DONEPEZIL 30 WEEK TRIAL CHANGES IN ADAS - COG FROM BASELINE



Nebenwirkungen von Ach-Inhibitoren

Übelkeit, Erbrechen, Diarrö, Gewichtsverlust, GI Reaktionen

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

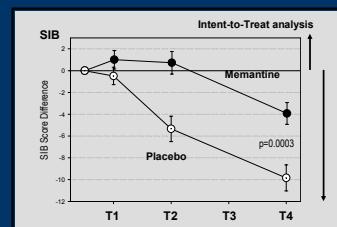
Memantin im synaptischen Spalt führt zu einer



- 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 höchsten 2%

Nebenwirkungen	Memantin (N=126)	Plazebo (N=126)
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:

- **Ginkgo 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 Substanz zugelassen für AD
19 DB-PL-kontr. Studien zw. 1990 und 1995: wirksamer als Plazebo, 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

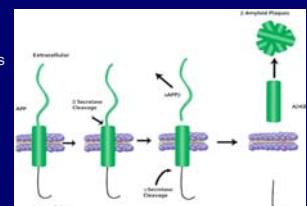
- Pyritinol: 600 mg/die, Studien vor 1990 sind aus methodischen Gründen unzulänglich, wenige Studien danach: widersprüchliche Ergebnisse Nebenwirkungen: GI-Beschwerden, Schlafstörungen, Unruhe
Kontraindikation: Autoimmunerkrankungen

- 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

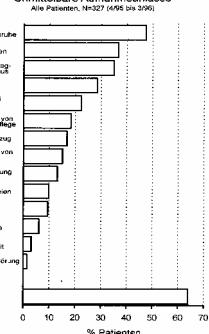
Gedächtnis
Aufmerksamkeit
Konzentration
Schlussfolgerndes Denken
Sprache

Non-Kognitive Symptome

Depression
Unruhe
„Wandertrieb“
Halluzinationen
Wahnvorstellungen
„Rhythmusstörungen“

Gerontopsychiatrische Notaufnahmen

Unmittelbare Aufnahmeanlässe



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



Volicer, L; Int J Geriatr Psychiatry 1997

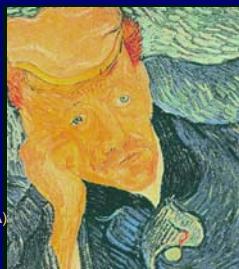
Nicht-medikamentöse Behandlungen:

Nach EBM-Kriterien positiv bewertet:

Angehörigenarbeit, Aktivierungsprogramme
Verhaltens - und Musiktherapie

Keine Evidenz für Aromatherapie und Massagen

Noch nicht beurteilbar:
Realitätsorientierungstherapie (ROT-Evidenzstufe 1A)
Reminiscenztherapie
Validationstherapie
„Snoezelen“ (multimodale sensorische Stimulation)



Cochrane Reviews

Fortgeschrittenen Demenz vom Alzheimer Typ

Komplizierende Faktoren

Gesellschaftliche Einstellung

Soziale Situation

Pflege“notstand“

Therapeutischer Nihilismus

Polypharmazie

Forschungsdefizit