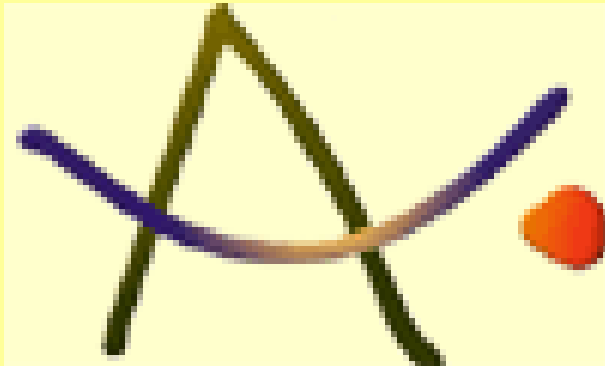


Therapie der Demenz



**AHG Hameln-Pyrmont
Dr. M. Gogol
KH Lindenbrunn
Klinik für Geriatrie
17. März 2005**

Charakteristische neuropathologische Veränderungen bei Alzheimer Demenz (AD)

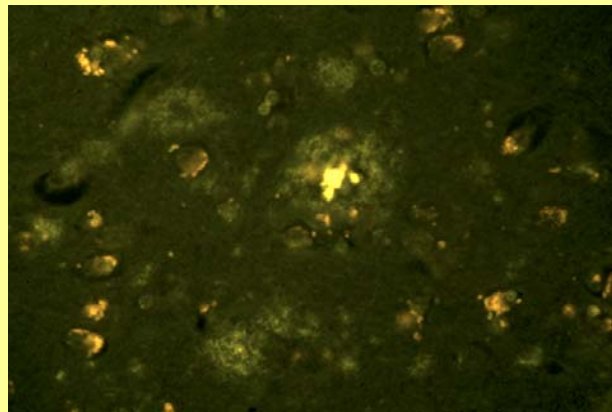
Normal



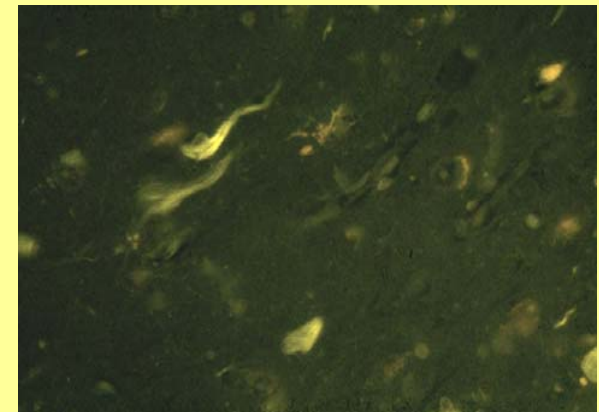
AD



AP



NFT

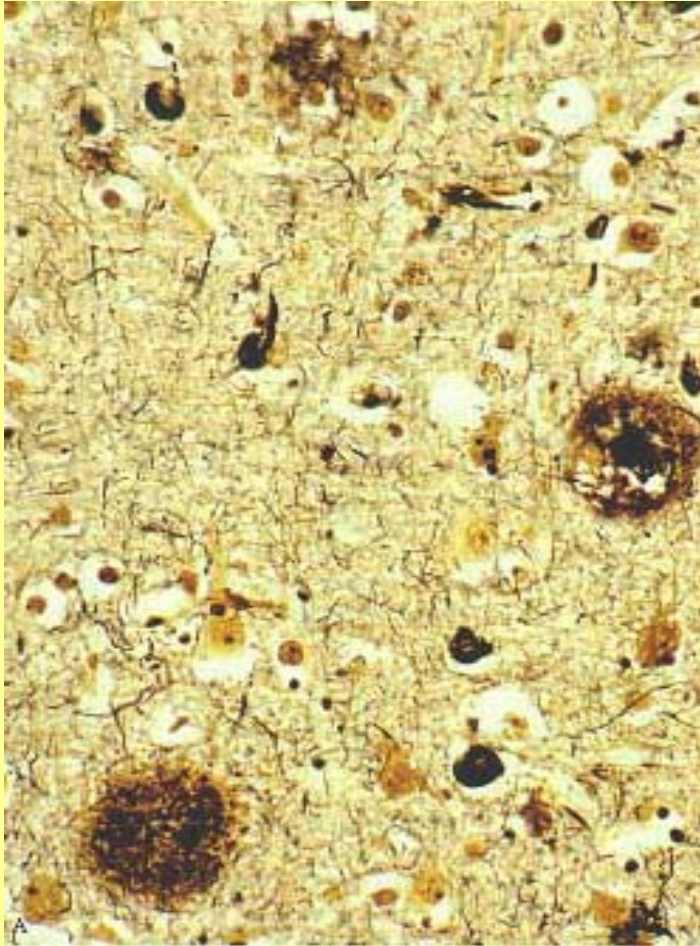


AP=Amyloid-Plaques

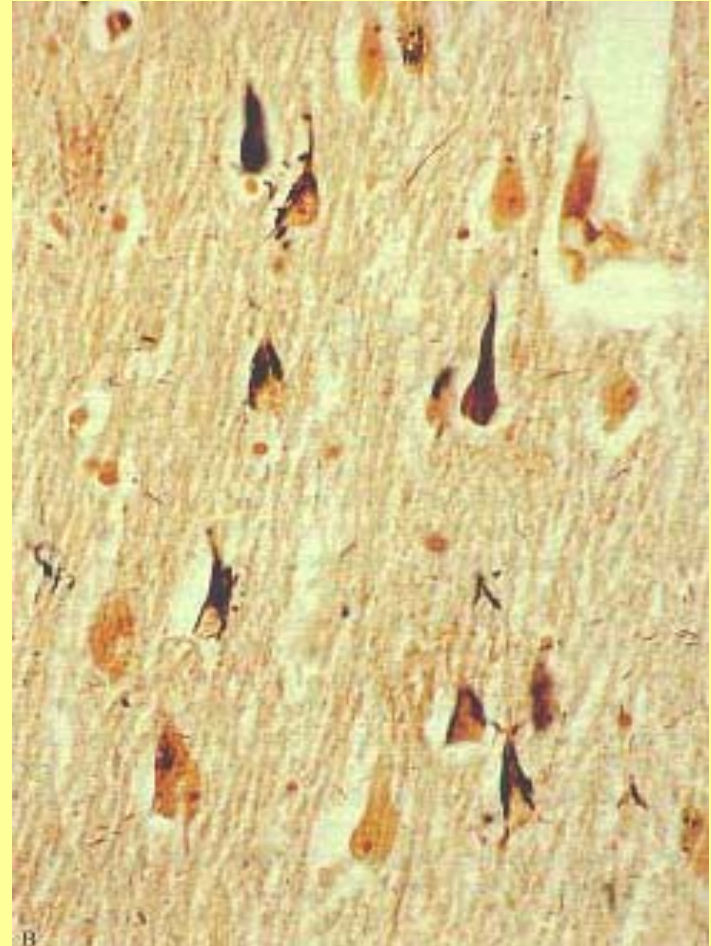
NFT=Neurofibrilläre Tangles (Neurofibrillen)



AD-Pathologie: Hauptmerkmale

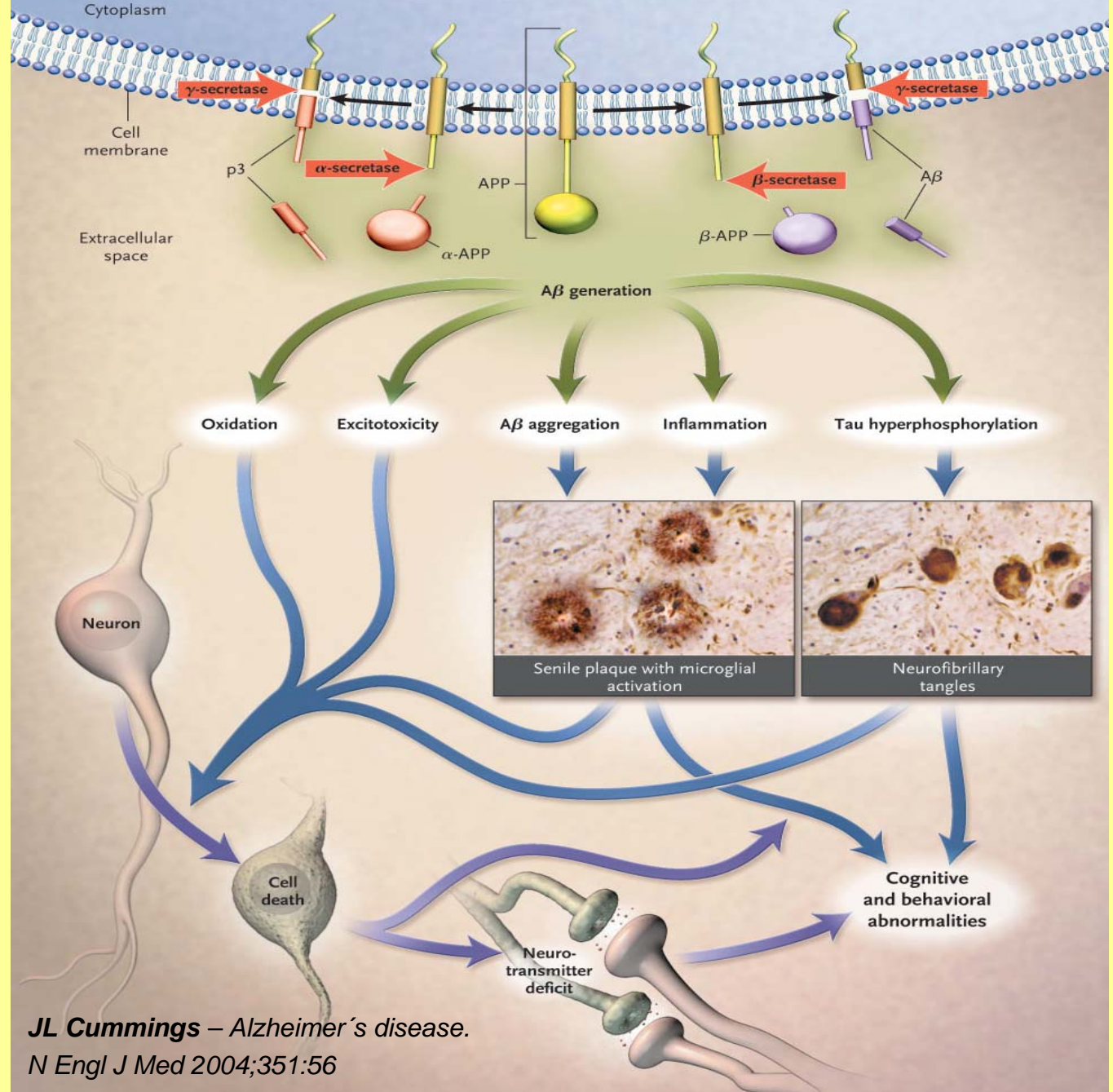


Neuritische Plaques



Neurofibrillen (Tangles)





Therapie der Demenz

- Medikamentöse Therapie
- „Alternative“ Therapie
- Sonstige Therapieformen

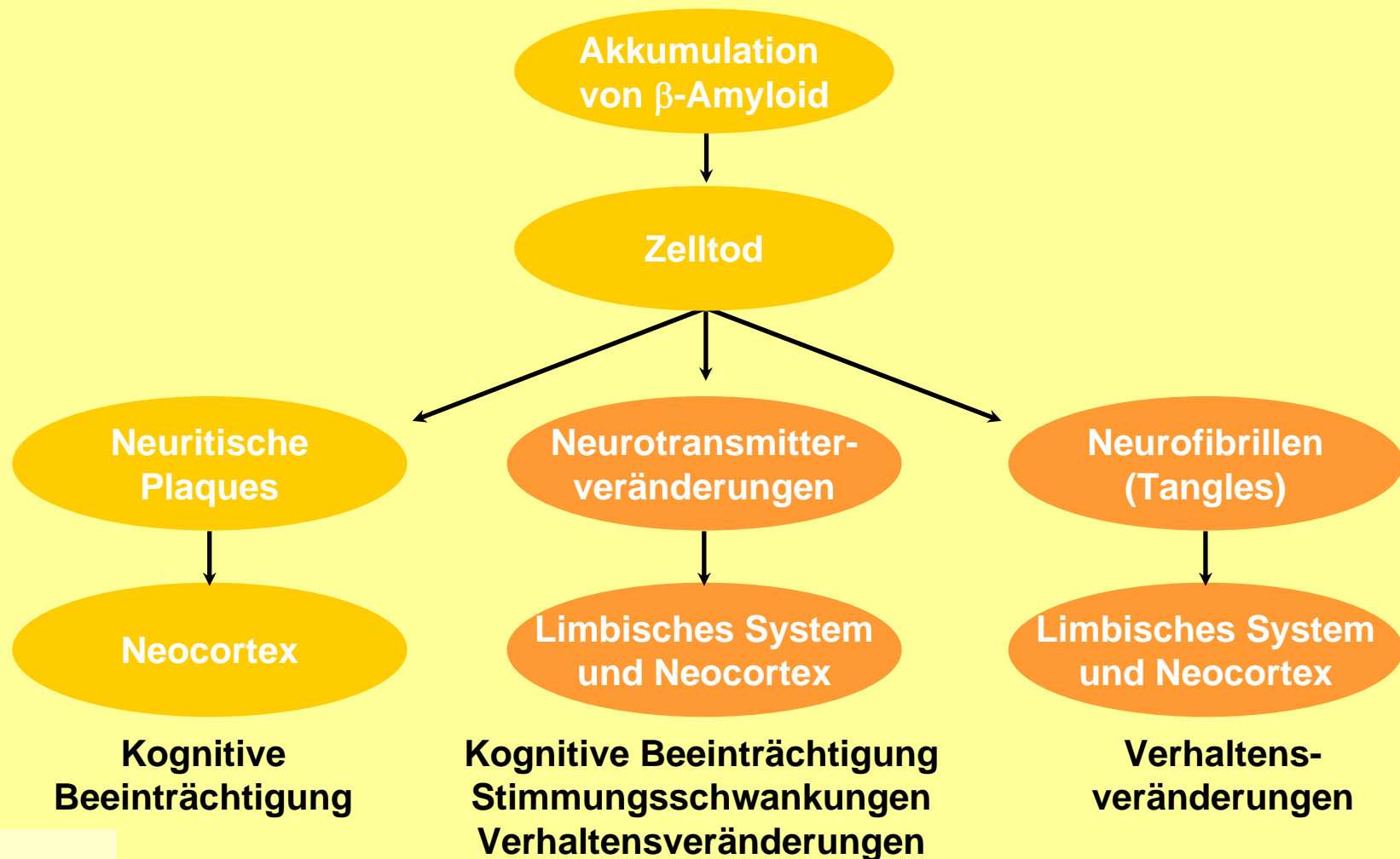


Was therapieren ?

- Kognitive Leistungen
- Funktionelle Leistungen, insbes. ADL
- Stimmungsstörungen
- Verhaltensstörungen



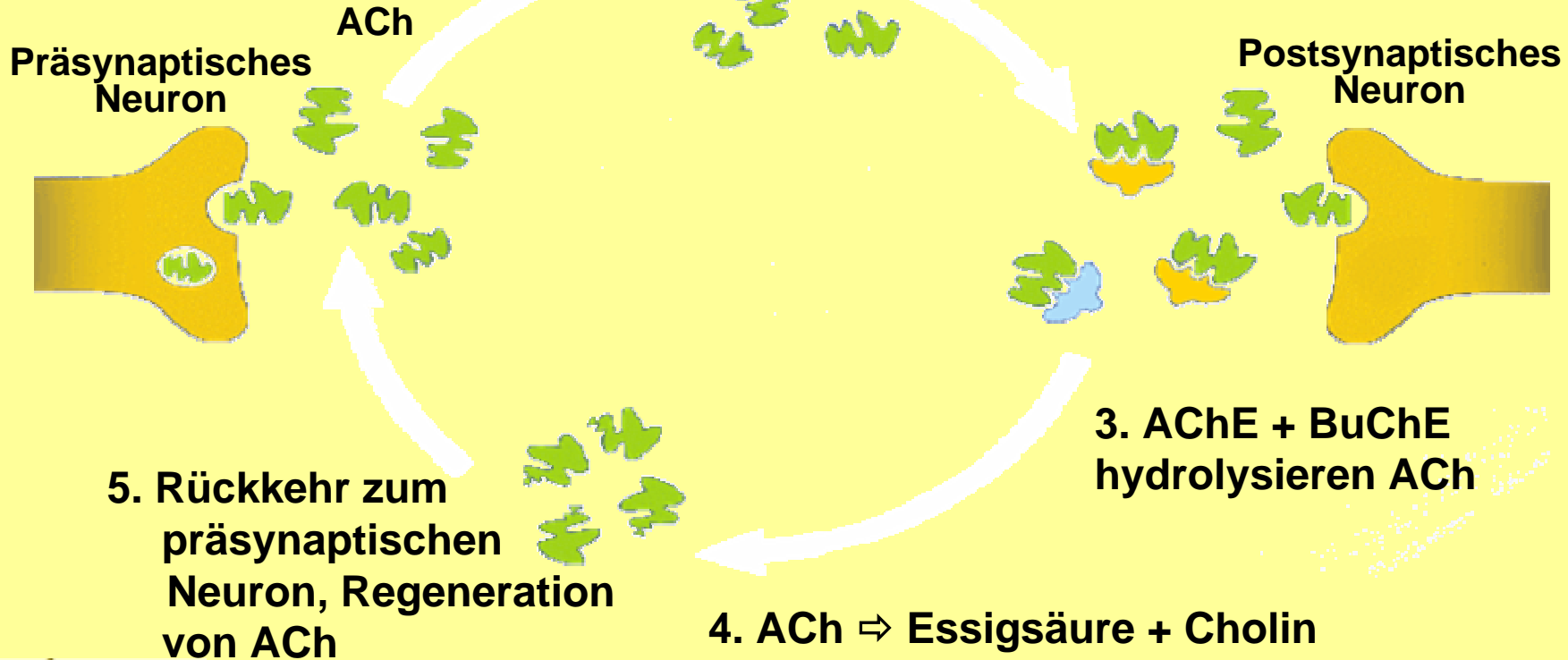
Die Neurobiologie von Störungen bei AD



Acetylcholin als Transmitter

1. Elektrischer Impuls löst die ACh-Freisetzung aus

2. ACh diffundiert zum ACh-Rezeptor am postsynaptischen Neuron



AChE=Acetylcholinesterase BuChE=Butyrylcholinesterase

Donepezil (ARICEPT®)

- 16 Studien mit 4.365 Teilnehmern
- 5-10 mg täglich
- Laufzeit 12, 24 und 52 Wochen
- Alle Schweregrade
- Kognition +
- ADL (+)
- Verhalten (+)

JS Birks et al. - Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3

SL Rogers et al. - Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease. A 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Arch Intern Med 1998;158:1021



Donepezil (ARICEPT®)

Präparat	Dos.- Empf.	Abgabe- preise Rote Liste 2005	Verän- derung gegenüber RL 2004 in €	Verän- derung gegenüber RL 2004 in %	Tagestherapiekosten nach RL 2005 in €
Aricept 5 mg	1 x 5 bis 1 x 10 mg	N1 € 103,33	+ 6,76	+ 7,0	3,69
		N2 € 195,44	+ 12,79	+ 7,0	3,49
		N3 € 332,44	+ 31,75	+ 7,0	3,39
Aricept 10 mg		N1 € 123,51	+ 4,75	+ 4,0	4,41
		N2 € 235,00	+ 9,03	+ 4,0	4,20
		N3 € 401,97	+ 15,46	+ 4,0	4,10



Galantamin (REMINYL®)

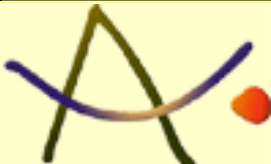
- 7 Studien mit 3.777 Teilnehmern
 - 8-16-36 mg täglich
 - 3-6 Monate Behandlung
 - Keine bis geringe Effekte mit 8 mg,
in höherer Dosierung bei leichter - mittelschwerer AD :
- Kognition +
 - ADL ?
 - Verhalten +

C. Loy et al. – Galantamine to Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004. Issue 4



Galantamin (REMINYL®)

Präparat	Dos.- Empf.	Abgabe- preise Rote Liste 2005	Verän- derung gegenüber RL 2004 in €	Verän- derung gegenüber RL 2004 in %	Tagestherapie- kosten nach RL 2005 in €
Reminyl 4 mg	2 x 4 bis 2 x 12 mg	N2 € 98,00	+ 12,38	+ 14,5	3,50
Reminyl 8 mg		N2 € 113,66	+ 5,63	+ 5,2	4,06
		N3 € 217,92	+ 11,25	+ 5,4	3,89
Reminyl 12 mg		N2 € 124,77	+ 6,23	+ 5,3	4,46
		N3 € 240,12	+ 12,42	+ 5,5	4,29
Reminyl 100 ml / 400mg		100 ml (400 mg) € 77,92	+ 3,52	+ 4,7	2 x 4 mg 1,56
					2 x 8 mg 3,12
					2 x 12 mg 6,23



Rivastigmin (EXELON®)

- 8 Studien mit 3.450 Teilnehmern, 26 Wochen
- Leichte – mittlere AD
- 6 – 12 mg tgl.
- Kognition +
- ADL +
- Schweregrad der AD **reduz.**
- Dosierungen mit < 4 mg mit nur geringen Effekten

JL Cummings – Cholinesterase inhibitors: expanding applications. *Lancet* 2000;356:2024
M Rösler et al. – Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer´s disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633
J Birks et al. – Rivastigmine for Alzheimer´s disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4

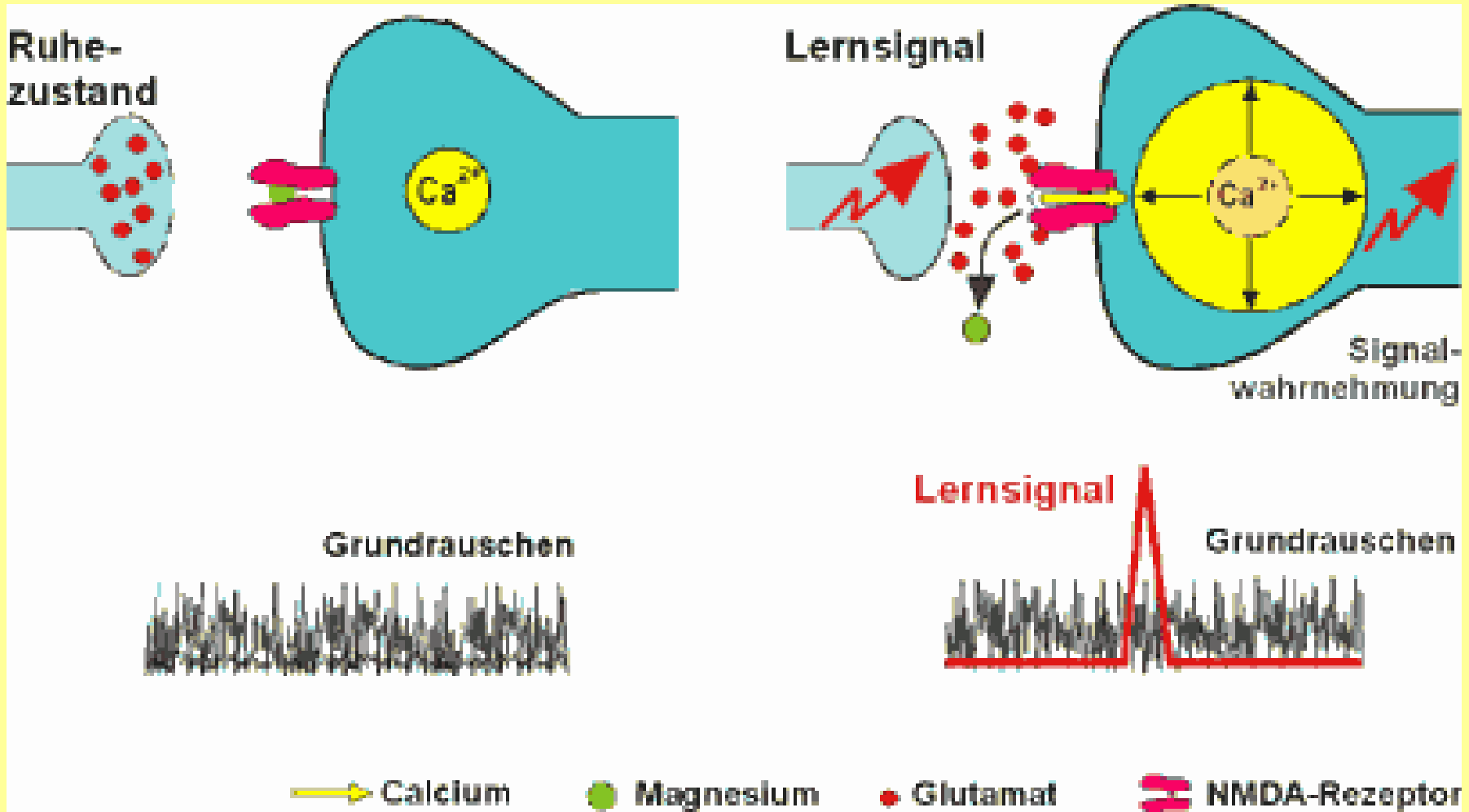


Rivastigmin (EXELON®)

Präparat	Dos.- Empf.	Abgabepreise nach RL 2005	Veränd. zu 2004 in €	Veränd. zu 2004 in %	Tagestherapie- kosten nach Roter Liste 2005 in €
Exelon 1,5 mg	2 x 1,5 bis 2 x 6 mg	N2 € 92,20	-	-	3,29
		N3 € 173,36	-	-	3,10
Exelon 3,0 mg		N2 € 100,93	€ 4,94	+ 5,1	3,61
		N3 € 190,62	€ 9,03	+ 5,0	3,40
Exelon 4,5 mg		N2 € 100,93	€ 4,94	+ 5,1	3,61
		N3 € 190,62	€ 9,03	+ 5,0	3,40
Exelon 6,0 mg		N2 € 100,93	-	-	3,61
		N3 € 190,62	-	-	3,40
Exelon 2mg / ml		N1 50 ml k.A.	-	-	2 x 1, 5 mg 1,66
		N2 120 ml € 132,44	-	-	2 x 3 mg 3,31
	-		-	2 x 4,5 mg 4,96	
	-		-	2 x 6 mg 6,62	

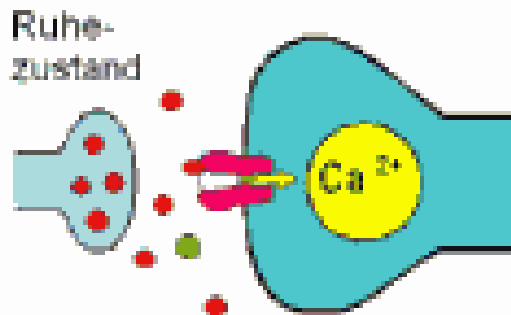


NMDA-Rezeptor

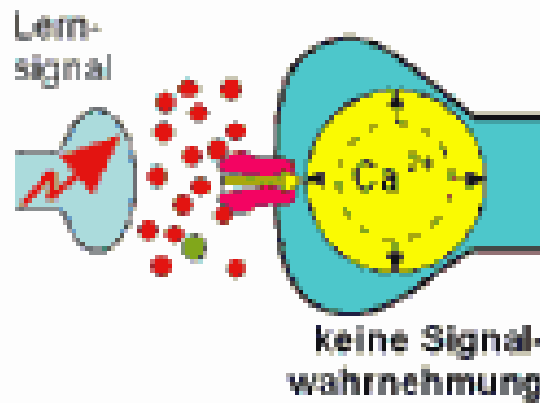


NMDA-Rezeptor

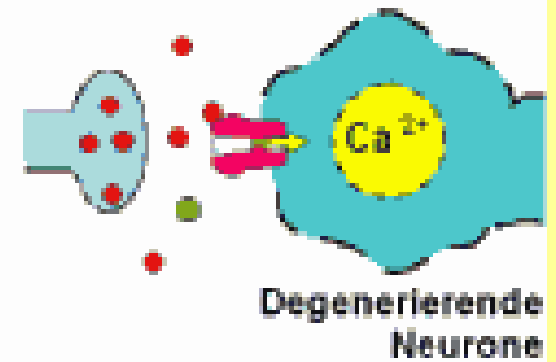
Pathologische Aktivierung von NMDA Rezeptoren



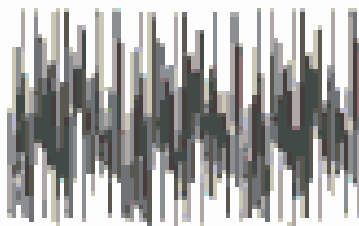
DAT-Symptomatik



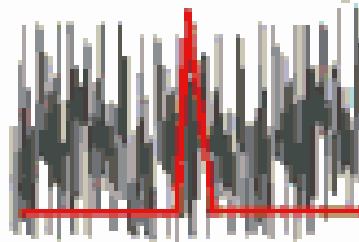
Chronische Neurodegeneration



Erhöhtes Rauschen



Lernsignal



→ Calcium

• Glutamat

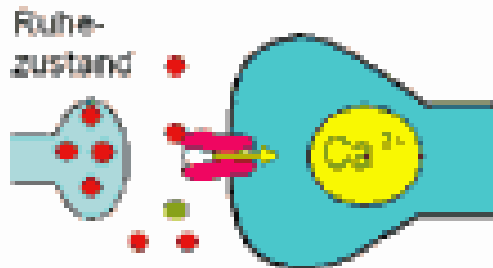
● Magnesium

⌘ NMDA-Rezeptor

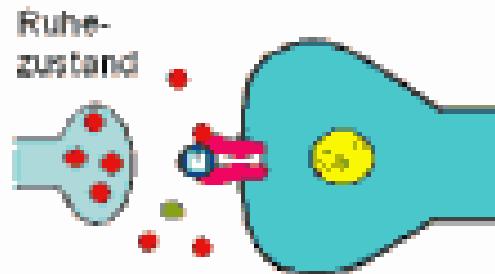


NMDA-Rezeptor

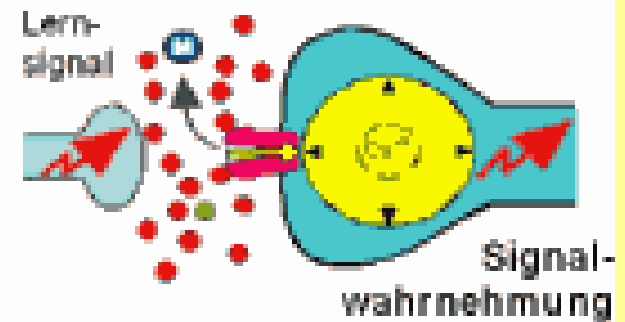
Pathologische Aktivierung von NMDA-Rezeptoren



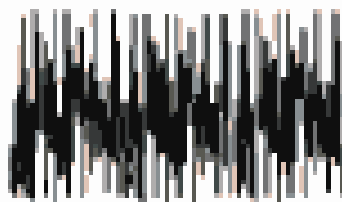
Neuroprotektive Effekte durch Memantine



Memantine verbessert DAT-Symptomatik



Erhöhtes Rauschen



Memantine



Grundrauschen

Lernsignal



Memantine

Calcium

Glutamat

Magnesium

NMDA-Rezeptor



Memantine (EBIXA[®], AXURA[®])

- Beginnend mit 5 mg, max. Dosis 20 mg
- Effekt messbar nach 6 Wochen
- Untersucht bis 28 Wochen Therapie
- **Mittelschwerer bis schwere AD**
 - Kognition +
 - Stimmung +
 - Verhalten +
- **Leichter und mittelschwerer Vaskulärer Demenz**
 - Kognition +
 - ADL / Verhalten -

A Areosa Sastre et al. - Memantine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4

B Reisberg et al. - Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003;348:14

PN Tariot et al. - Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. JAMA 2004;291:317



Memantine (EBIXA[®], AXURA[®])

Präparat	Dosier. Empf.	Abgabepreise Rote Liste 2005	RL 2004	Tagestherapiekosten für 2 x 10 mg nach RL 2005 in €
Axura 10 mg Tbl.	1 x 5 bis 2 x 10 mg	N2 € 98,05	K. Änd.	N2 / 50 g : 3,92
Axura Tropfen		N3 € 186,70		N3 / 100 g : 3,73
Ebixa 10 mg Tbl.		50 g € 98,05		
Ebixa Tropfen		100 g € 186,70		
Akatinol <i>Memantine</i> 10 mg Tbl. n. Roter Liste 2002	s.o.	N2 € 76,92		3,08 (+ 27 %)
		N3 € 135,77		2,72 (+ 37 %)
		50 g € 80,74		3,23 (+ 21 %)
		100 g € 152,30		3,05 (+ 22 %)



Lewy body - Demenz

- 1 Studie mit 120 Patienten
- Rivastigmin
- Verhalten (+) ?

R Wild et al. – Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1

I McKeith et al. – Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: results of a randomised placebo-controlled international study. Lancet 2000;



Vaskuläre Demenz

- 2 Studien mit 1.219 Teilnehmern
- Leichte – mittelschwere Formen
- 5 – 10 mg Donepezil
- 24 Wochen
- Kognition +
- Verhalten +
- ADL +

R Malouf et al. – Donepezil for vascular cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1

JC de la Torre – Alzheimer disease as a vascular disorder. Stroke 2002;33:1152

T Erkinjuntti et al. – Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. Stroke 2004;35:1010

AR Roher et al. – Atherosclerosis of cerebral arteries in Alzheimer Disease. Stroke 2004;35[1]:2623

PB Gorelick – Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. Stroke 2004;35[1]:2620



Gemischte Demenzformen

- Nur geringe Effekte durch Cholinesterasehemmer
- Behandlung Hypertonie (?)
- Behandlung Hyperlipidämie (?)
- Sekundärprävention mit Thrombozytenaggregationshemmer (?)

KM Langa et al. – *Mixed dementia: Emerging concepts and therapeutic implications.* JAMA 2004;292:2901

F Forette et al. – *The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study.* Arch Intern Med 2002;162:2046

ZS Tan et al. – *Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease. The Framingham Study.* Arch Intern Med 2003;163:1053

EW Gregg et al. – *Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women?* Arch Intern Med 2000;160:174

BA Golomb et al. – *Conceptual foundations of the UCSD statin study. A randomized controlled trial assessing the impact of statins on cognition, behavior, and biochemistry.* Arch Intern Med 2004;164:153

H Jick et al. – *Statins and the risk of dementia.* Lancet 2000;356:1627



Parkinson + Demenz

- 361 Pat. mit Frühdiagnose M. Parkinson
- Verschied. Dosierungen von L-Dopa
- Höhere Dosierungen: mehr NW
mehr pos. Effekte

- Kognition (+)
- ADL (+)
- Motorik (+)

The Parkinson Study Group – Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med 2004;351:2498

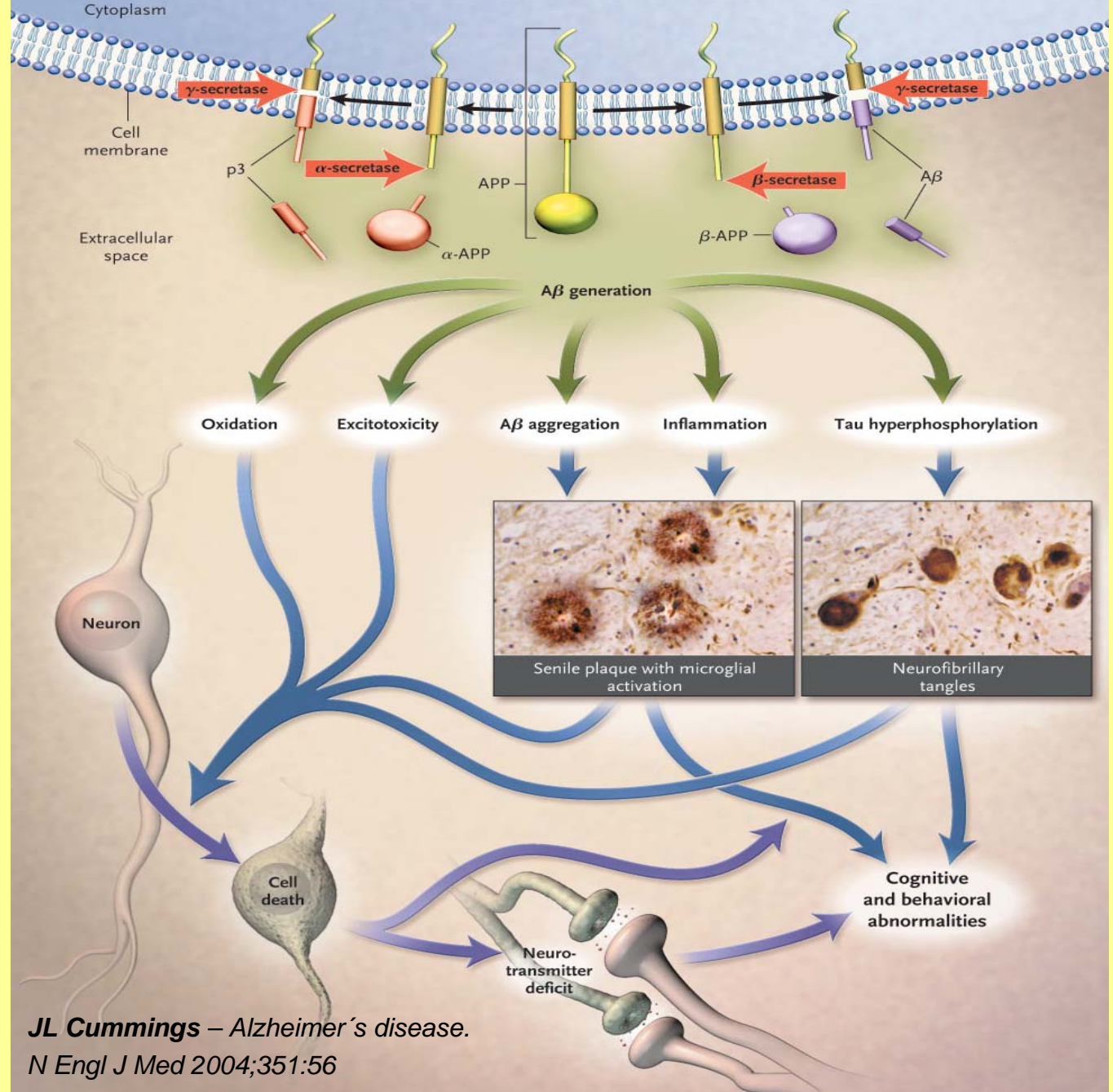


Parkinson + Demenz

- 541 Pat. mit leichter – mittelschwererer Demenz bei M. Parkinson
- 3 – 12 mg Rivastigmin tgl.
- Effekte vergleichbar der Behandlung der AD

*M Emre et al. – Rivastigmine for dementia associated with Parkinson´s disease.
N Engl J Med 2004;351:2509*





Vitamine als Antioxidantien

- Vitamin E- (2000 IE tgl.) und
- Vitamin C-Supplementation
- Effekt + ?!
- Höhere Sterblichkeit ?
- Vitamin B6 / B12 ohne Effekt

AJJ Wood – Alzheimer´s disease. New Engl Journal Med 2004;351:56

ER Miller III et al. – Meta-Analysis: High-dosage Vitamin-E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2004;142

J Sauer et al. – Alpha lipoic acid for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004. Issue 1

N Tabet et al. – Vitamin E for Alzheimer´s disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4

R Malouf et al. – Vitamin B6 for cognition. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4

R Malouf et al. – Vitamin B12 for cognition. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; Issue 3

JL Cummings – Alzheimer´s disease. N Engl J Med 2004;351:56

The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators – Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2005;293:1338



Entzündungshemmende Medikamente

- Kein Effekt durch
 - Kortison
 - Diclofenac
 - Rofecoxib
 - Naproxen

JL Cummings – Alzheimer´s disease. N Engl J Med 2004;351:56
*LJ Launer – Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer
disease: What´s next? JAMA 2003;289:2865*



Hormonersatztherapie

- Kein Nutzen
- Inzidenz von dementiellen Syndromen erhöht

JL Cummings – Alzheimer´s disease. N Engl J Med 2004;351:56

RA Mulnard et al. – Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA 2000;283:1007

SA Shumaker et al. – Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women´s Health Initiative Memory Study: a randomized trial. JAMA 2003;289:2651



Homocystein

- Homocystein bei Demenzpatienten - korrelierend mit Schweregrad - erhöht
- Therapieeffekte durch Folsäure-Therapie ?

S. Bleich et al. – Memantine in moderate-to-severe Alzheimer’s disease. N Engl J Med 2003;349:609

R Malouf et al. – Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1.



Gingko biloba

- 3 x 40 mg tgl.
- 52 Wochen
- Kognition (+) ??
- Verhalten (+) ??

J Birks et al. – Gingko Biloba for cognitive impairment and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4

JL Cummings – Alzheimer´s disease. N Engl J Med 2004;351:56

AJJ Wood et al. – Herbal remedies. N Engl J Med 2002;347:2046

PR Salomon et al. – Gingko for memory enhancement. A randomized controlled trial. JAMA 2002;288:835



Homöopathie

- Aluminium / Natrium sulphat
- Keine aussagekräftigen Studien
- Effekte ?

R Mccarney et al. – Homeopathy for dementia. The Cochrane Database for Systematic Reviews 2003, Issue 1



Zhiling decoction

- 15 verschied. Chinesische Pflanzenwirkstoffe
- Effekte —

Y Jirong et al. - Zhiling decoction for vascular dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4



Nicht-pharmakologische Therapie



Trainingstherapie

- Körperliche Aktivität (Gehen) reduziert die Inzidenz von Demenz bei Männern u. Frauen
- Reduziert Progression der Demenz, depressiver Symptome, Verhaltensstörungen und Häufigkeit der Heimunterbringung

RD Abbott et al. – Walking and dementia in physically capable elderly man. JAMA 2004;292:1447

L Teri et al. – Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2015

J Weuve et al. – Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. JAMA 2004;292:1454



Sonstige Therapien

- Aromatherapie (+)

L Thorgrimsen et al. – Aroma therapy for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3

- Orientierungstraining + (Kognition, Verhalten)

A Spector et al. – Reality orientation for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3

- Erinnerungstherapie -

A Spector et al. – Reminiscence therapy for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3.

- Musiktherapie -

AC Vink et al. – Music therapy for people with dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4

- Lichttherapie -

D Forbes et al. – Light therapy for managing sleep, behaviour, and mood disturbances in dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2



Sonstige Therapien

- Validation (+)

M Neal et al. – Validation therapy for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3

- Snoezelen ?

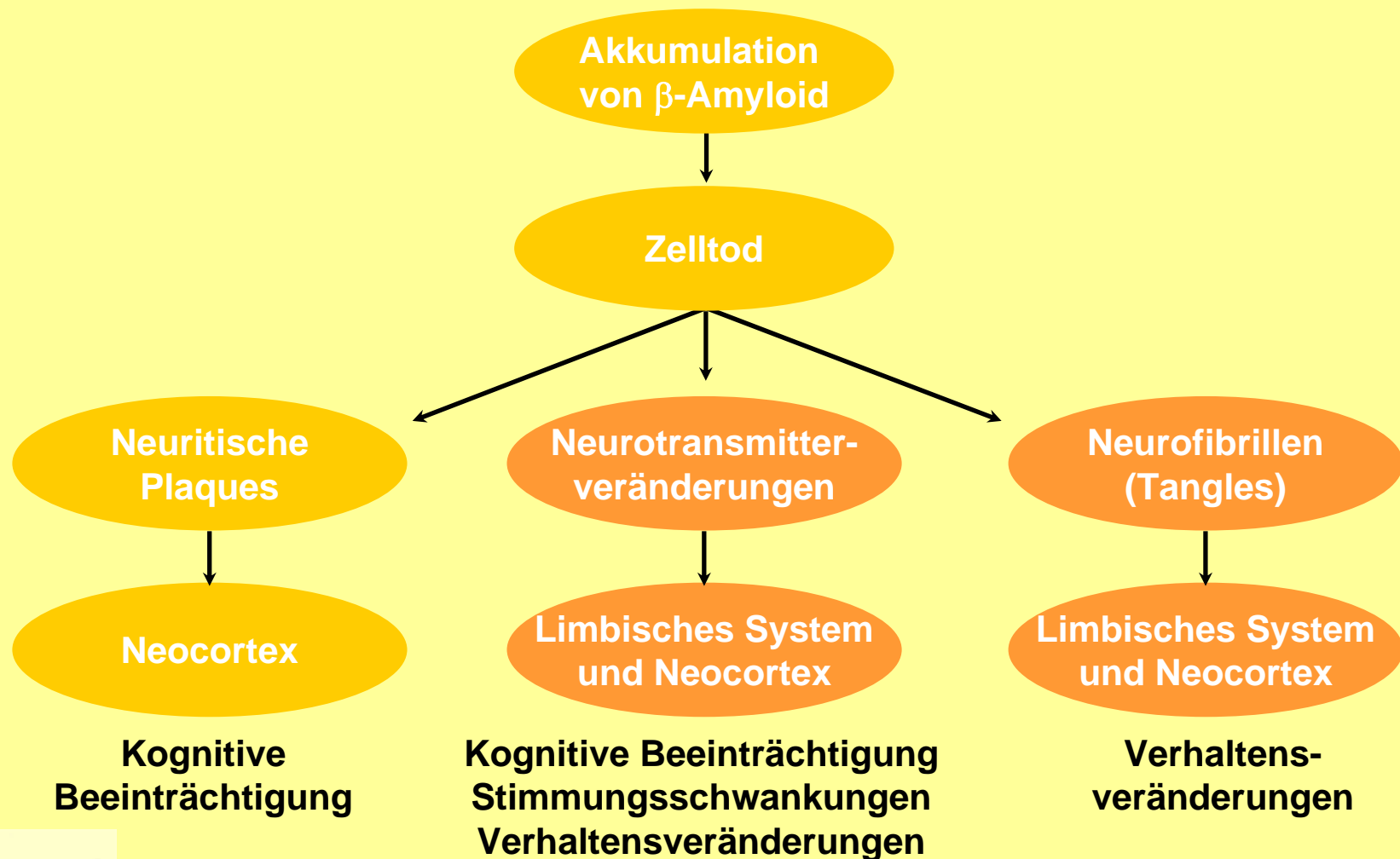
JCC Chung et al. – Snoezelen for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4

- Kognitionstraining (+)

L Clare et al. – Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer´s disease and vascular dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4

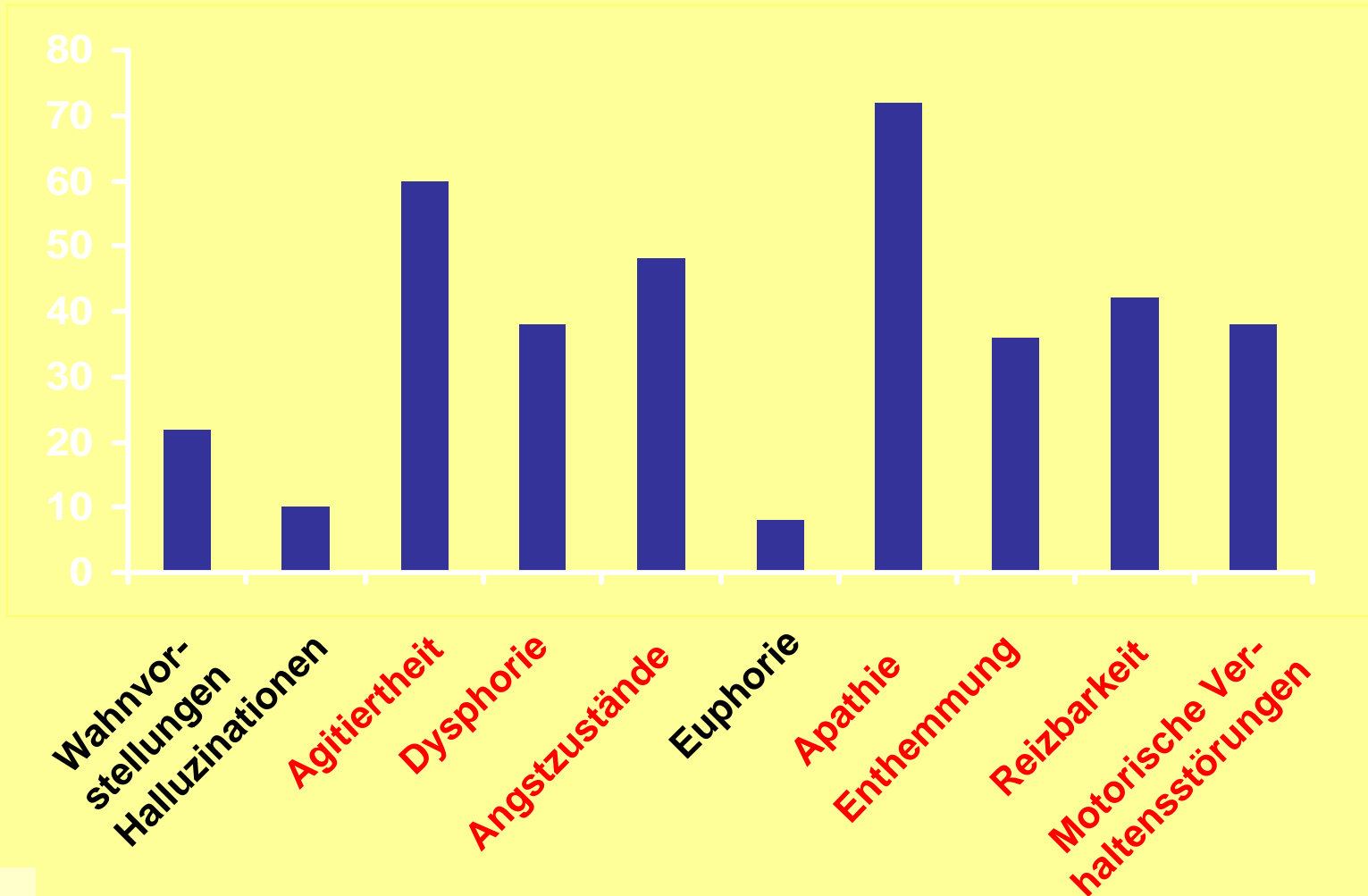


Die Neurobiologie von Störungen bei AD

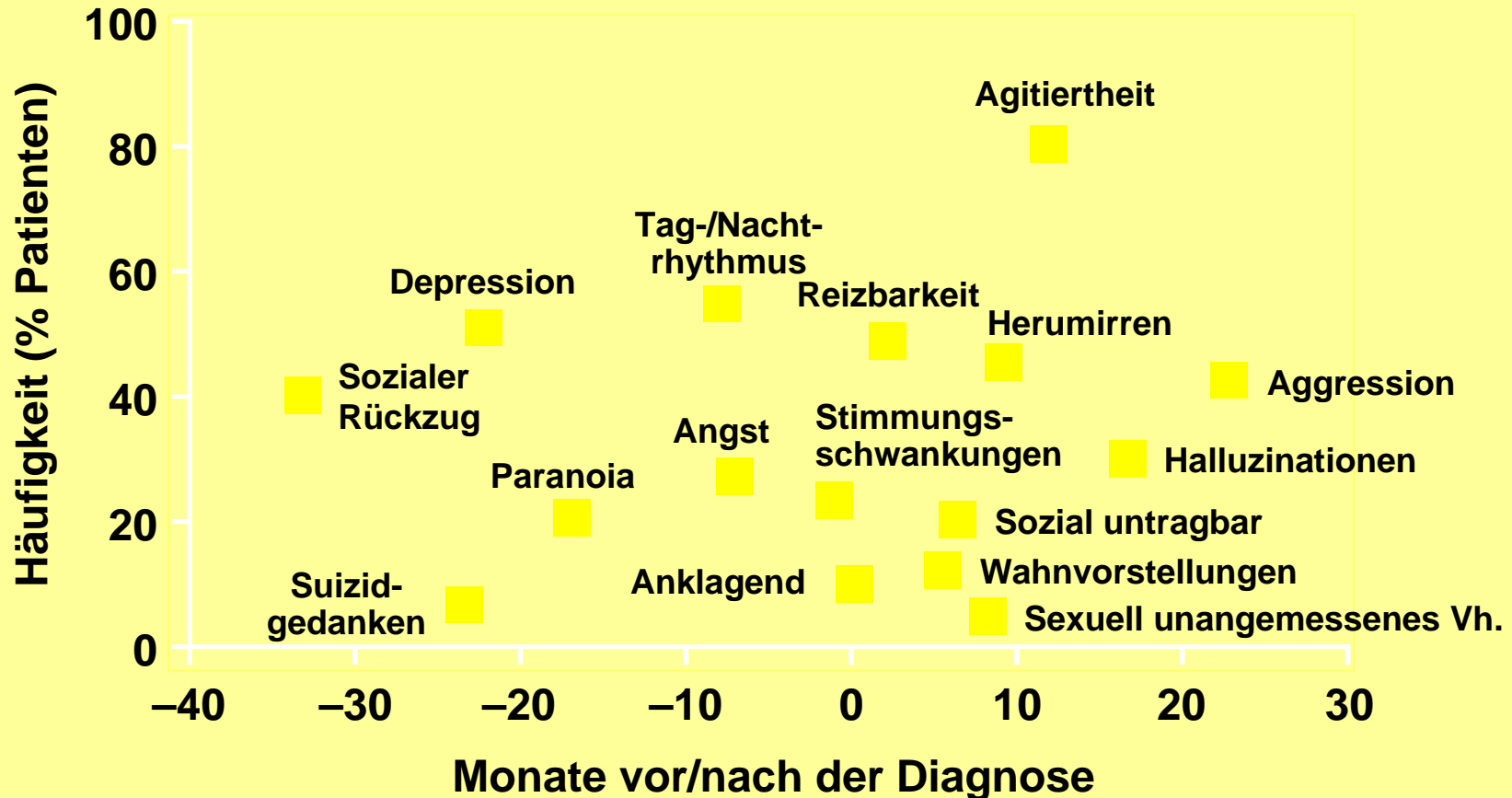


Häufigkeit von Verhaltensstörungen bei AD

Prozentsatz der Patienten, die Verhaltensstörungen aufweisen



Häufigkeiten von Verhaltensstörungen im progredienten Verlauf der AD



Unruhe

- Haloperidol +
- Atypische Neuroleptika +
- Letztere mit weniger NW
- Team-Intervention (+) ?

E Lonergan et al. – Haloperidol for agitation in dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2

PE Lee et al. – Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. BMJ 2004

A Britton et al. – Multidisciplinary team interventions for delirium in patients with cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004. Issue 2

KM Sink et al. – Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. JAMA 2005;293:596

N-H Trinh et al. – Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease. A Meta-Analysis. JAMA 2003;289:210

SH Inouye et al. – A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. NEJM 1999;340:669

JW Rowe – Geriatrics, prevention, and the remodelling of medicare. NEJM 1999;340:720

RS Morrison – Palliative care. NEJM 2004;350:2582



Behandlungsmöglichkeiten bei dementiellen Verhaltensauffälligkeiten

Nicht pharmakologische Interventionen

Atypische
Antipsychotika

Herkömmliche
Antipsychotika

Serotoninerge
Arzneimittel

Verhaltens-
symptome

Anxiolytika

β -adrenerge
Rezeptor-Antagonisten

Benzodiazepine

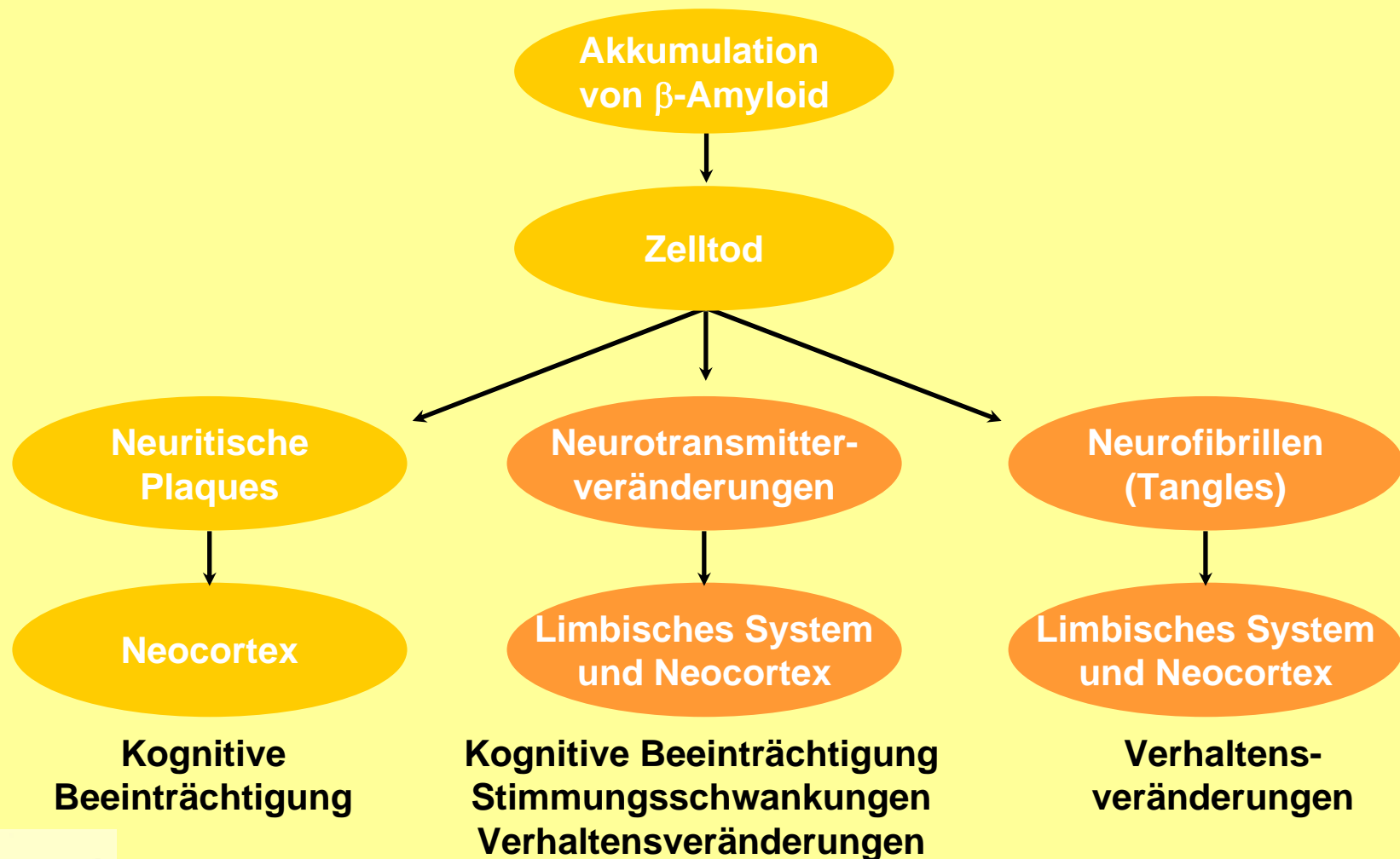
Lithium

Antidepressiva

Cholinesterasehemmer



Die Neurobiologie von Störungen bei AD



Depression bei Demenz

- 6 Studien mit 1.077 Patienten
- 4 Studien mit 234 Pat. für Metaanalyse verwendbar
- 1 Studie mit trizykl. Antidepr.
- Positive Effekte -
- Negative Effekte +

J Bains et al. – Antidepressants for treating depression in dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4.



Table 2. Psychotropic Agents Useful for the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms and Behavioral Disturbances in Patients with Alzheimer's Disease.

Type and Drug	Initial Daily Dose	Final Daily Dose (Range)	Targeted Symptoms
Atypical antipsychotic			Psychosis and agitation
Risperidone	0.5 mg daily	1.0 mg (0.75–1.5 mg daily)	
Olanzapine	2.5 mg daily	5.0 mg (5–10 mg daily)	
Quetiapine	25 mg daily	200 mg (50–150 mg twice day)	
Ziprasidone	20 mg daily	40 mg (20–80 mg twice a day)	
Aripiprazole	10 mg daily	10 mg (10–30 mg daily)	
Neuroleptic			Psychosis and agitation
Haloperidol	0.25 mg daily	2 mg (1–3 mg daily)	
Mood stabilizer			Agitation
Divalproex sodium	125 mg twice a day	500 mg (250–500 mg twice a day)	
Carbamazepine	200 mg twice a day	400 mg (200–500 mg twice a day)	
Selective serotonin-reuptake inhibitor			Depression, anxiety, psychosis, and agitation
Citalopram	10 mg daily	20 mg (20–40 mg daily)	
Escitalopram	5 mg daily	10 mg (10–20 mg daily)	
Paroxetine	10 mg daily	20 mg (10–40 mg daily)	
Sertraline	25 mg daily	75 mg (75–100 mg daily)	
Fluoxetine	5 mg daily	10 mg (10–40 mg daily)	
Tricyclic antidepressant			Depression
Nortriptyline	10 mg daily	50 mg (25–100 mg daily)	
Desipramine	10 mg daily	100 mg (50–200 mg daily)	
Serotonin- and noradrenergic-reuptake inhibitor			Depression and anxiety
Venlafaxine	25 mg twice a day	200 mg (100–150 mg twice a day)	
Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant			Depression
Mirtazapine	7.5 mg daily	15 mg (15–30 mg daily)	

JL Cummings – Alzheimer's disease. N Engl J Med 2004;351:56



Behandlung wie lange ?

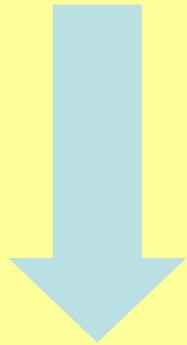
- 565 Patienten
- Donepezil 5 oder 10 mg
- Kognition (+)
- ADL (+)
- Heimaufnahme –
- Verhalten –
- Psych. Symptome –

TE Finucane – Drug therapy in Alzheimer´s disease – *N Engl J Med* 2004;351:1912

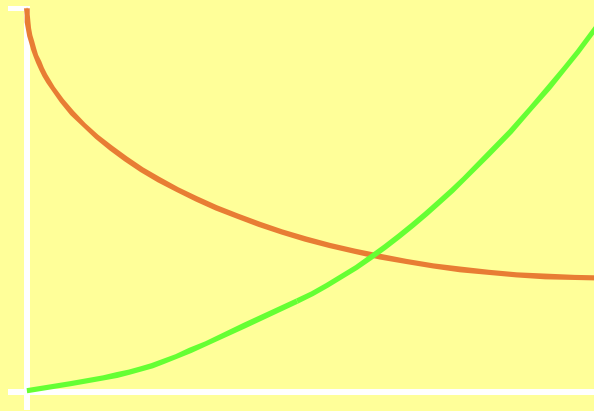
C Courtney et al. – Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer´s disease (AD 2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105

LS Schneider – AD 2000: donepezil in Alzheimer´s disease. *Lancet* 2004;363:2100

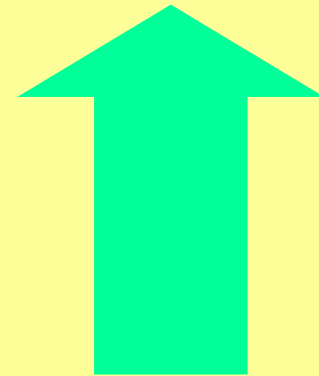




Enzymaktivität



Zeit



Krankheitsprogredienz



End-of-life Care

- Wann beginnt das **oder** ein Endstadium ?
- Was soll dann (**noch**) getan werden ?
- Ist Palliative Medizin und Pflege mit symptomorientierter Behandlung besser ?
- Betreuung und Begleitung besser als Maximaltherapie ?

RS Morrison et al. – Survival in end-stage dementia following acute illness. *JAMA* 2000;284:47

DJ Brauner et al. – Treating nondementia illnesses in patients with dementia. *JAMA* 2000;283:3230

AC Hurley et al. – Alzheimer disease. „It’s okay, mama, if you want to go, it’s okay“. *JAMA* 2002;288:2324

JW Rowe – Geriatrics, prevention, and the remodelling of medicare. *NEJM* 1999;340:720

RS Morrison – Palliative care. *NEJM* 2004;350:2582

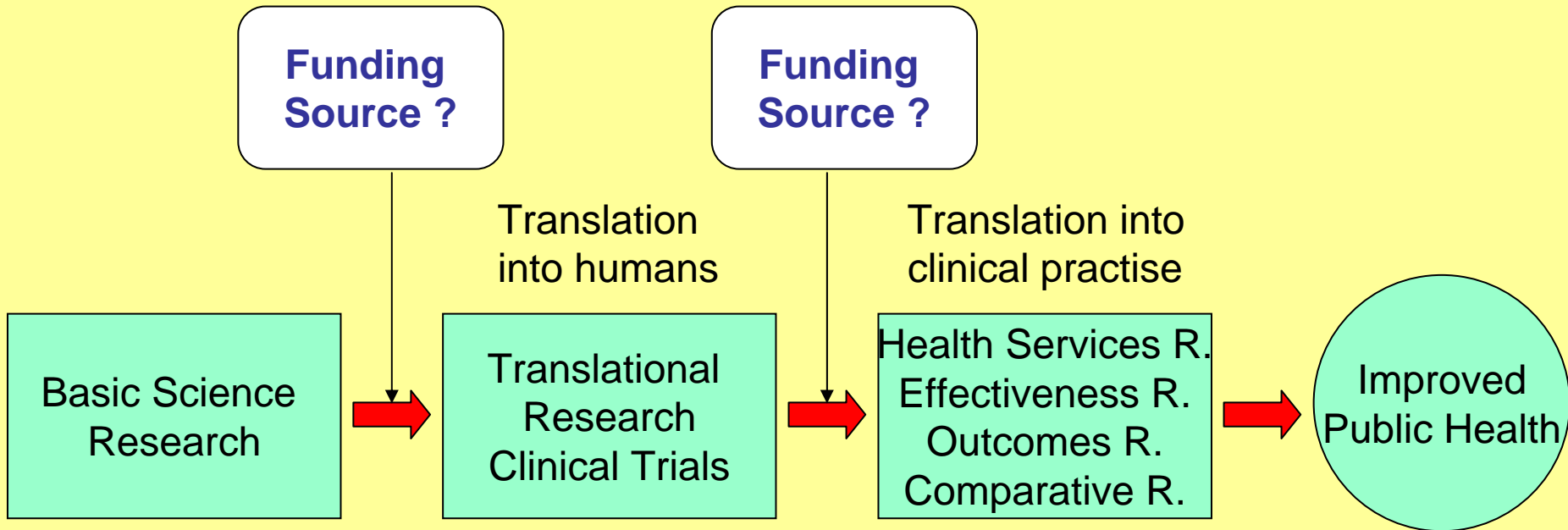
G Bosshard et al. – Forgoing treatment at the end of life in 6 european countries. *Arch Intern Med* 2005;165:401

PJ Hauptmann et al. – Integrating palliative care into heart failure care. *Arch Intern Med* 2005;165:374

AL Back et al. – Dealing with conflict in caring for the serious ill: „It was just out of the question“. *JAMA* 2005;293:1374



Quo vadis ?



WP Crowley et al. – Clinical research in the United States at a crossroad. JAMA 2004;291:1120

