

Pharmakotherapie dementieller Erkrankungen

Prof. Dr. med. Rainer Hellweg

„Neurogeriatrie – Innovative Ansätze in

Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen im Alter“

6. Hessisch-Thüringischer Geriatrietag

7. Geriatrie-Symposium Bad Schwalbach 21. Mai 2005

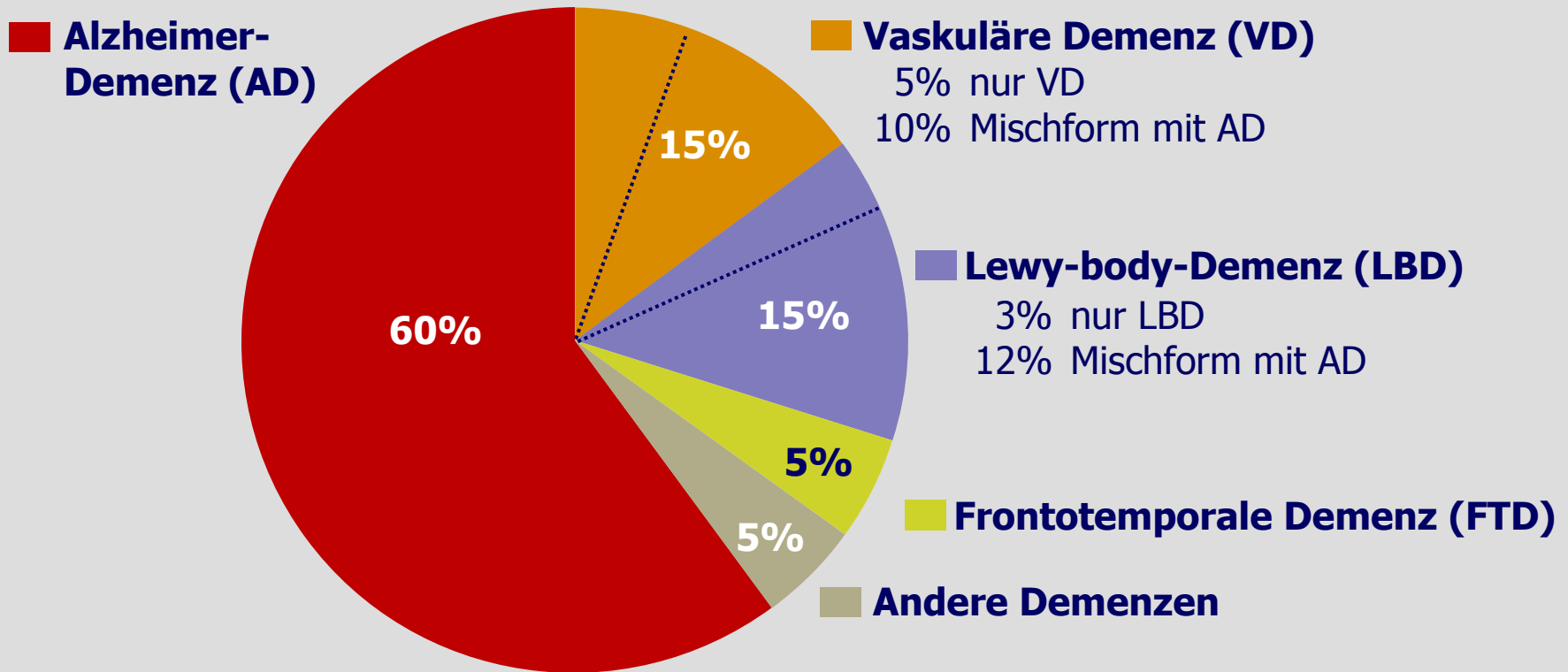
Welche Bereiche sind betroffen? (Das **A-B-C** der Demenz)

Activities of daily living → Alltagsaktivitäten (ADL)

Behaviour → Nicht kognitive Symptome (Verhalten)

Cognition → Kognition (Lernen, Gedächtnis...)

Prävalenz der häufigsten Demenzformen



Nach neueren Ergebnissen
sind Mischformen heute
am häufigsten!

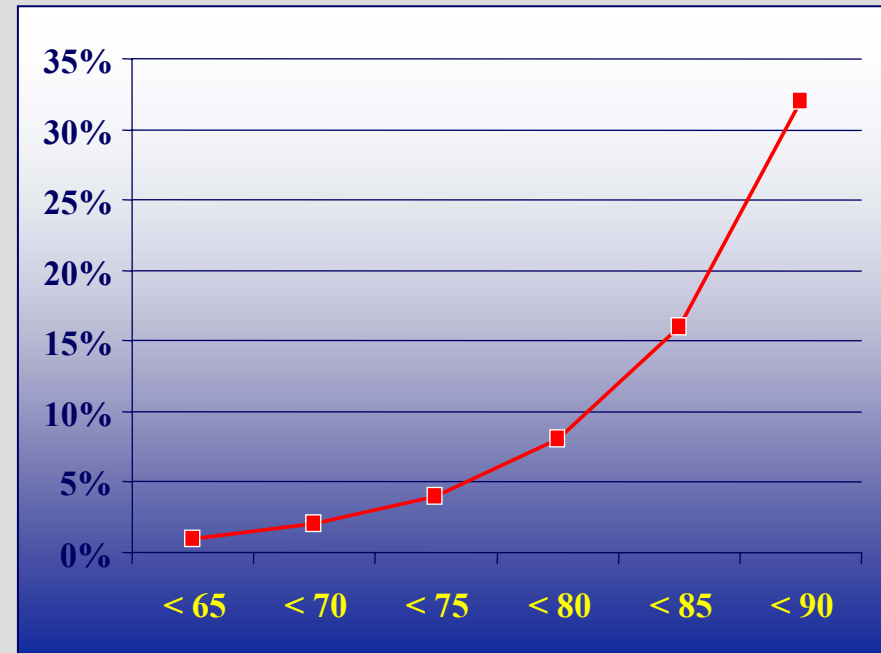
Alzheimer-Krankheit: Risikofaktoren und -indikatoren

- Risikofaktor Nummer eins für die Mehrzahl der Patienten ist das **Lebensalter**
- Genetische Disposition für familiäre AD (FAD)
- »Risikogene« (z.B. **ApoE4-Allel**), Mutationen
- Schädelhirntrauma
- Erstmanifestation einer Depression im fortgeschrittenen Lebensalter

Alzheimer-Krankheit (Alzheimer's Disease - AD) Häufigkeit

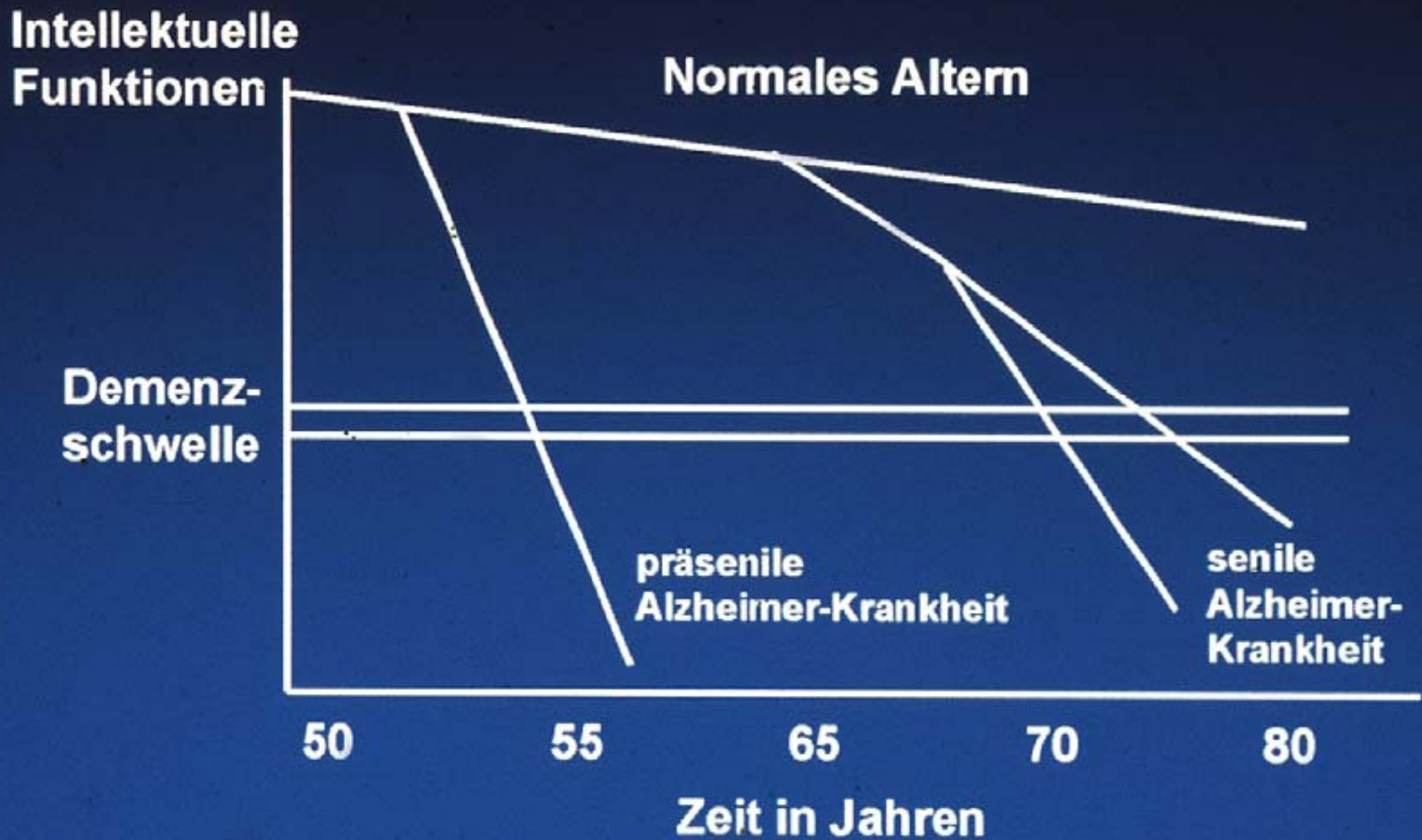
- Zunahme der Erkrankungen mit steigendem Lebensalter:

ca. 2 - 5 % der 70-jährigen
ca. 10-20 % der 80-jährigen
über 30 % der 90-jährigen



- in Deutschland:
ca. 800.000 bis 1,2 Mio. Erkrankte
- Schätzung: Anstieg in 10 Jahren auf 1,8 Mio.

Verlaufsschema der Alzheimer-Krankheit



Symptome eines Demenz-Syndroms

Kognitive Störungen:

- Abnahme von Gedächtnisleistung, Urteilsfähigkeit und Denkvermögen
- Zusätzliche Störungen:
 - Aphasie
 - Apraxie
 - Agnosie
 - Einschränkung der räumlichen Leistungen

Nicht-kognitive Symptome:

- Verminderung der Affektkontrolle
- Veränderung des Antriebs und des Sozialverhaltens

Alltagsbeeinträchtigung
vorhanden

Bewusstseinsklarheit
i.d.R. vorhanden

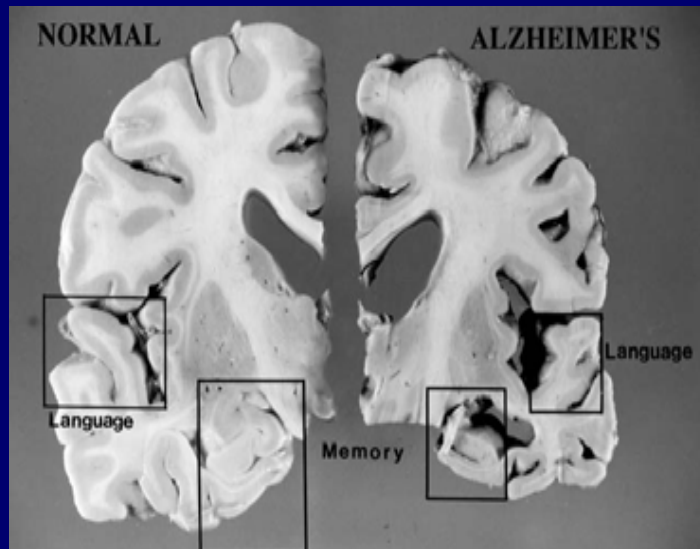
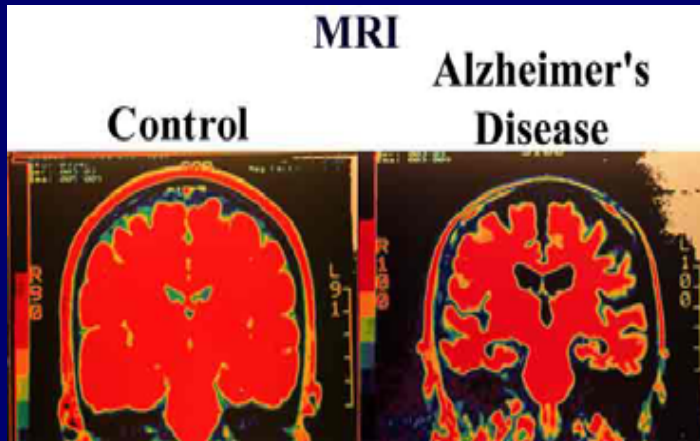
Dauer:

- kognitive Symptome > 6 Monate
- meist stetige Verschlechterung

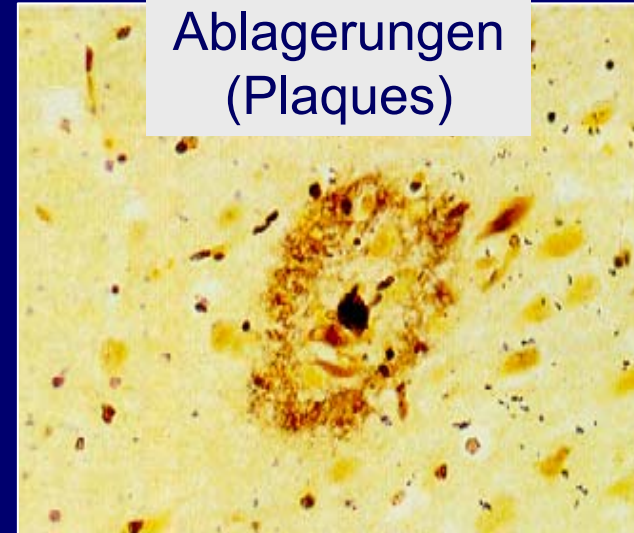
Faktum:

Andauernde Hirnleistungsstörungen im Alter mit Alltagsrelevanz sind **krankhaft** und damit potentiell **behandlungsbedürftig!**

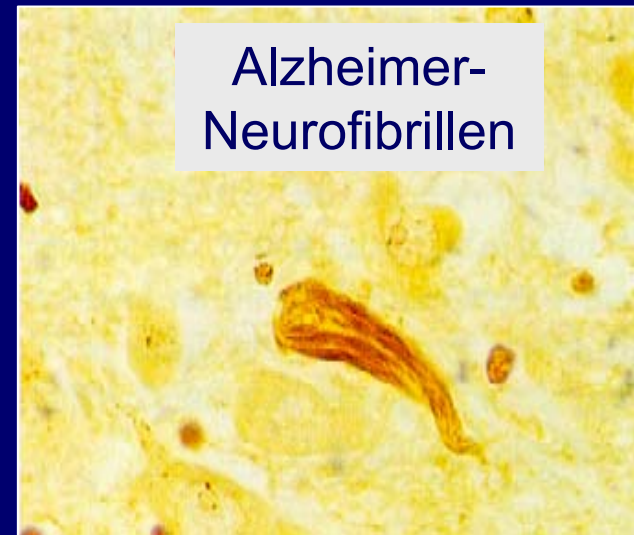
Mikro- und makrostrukturelle Veränderung des Gehirns bei A



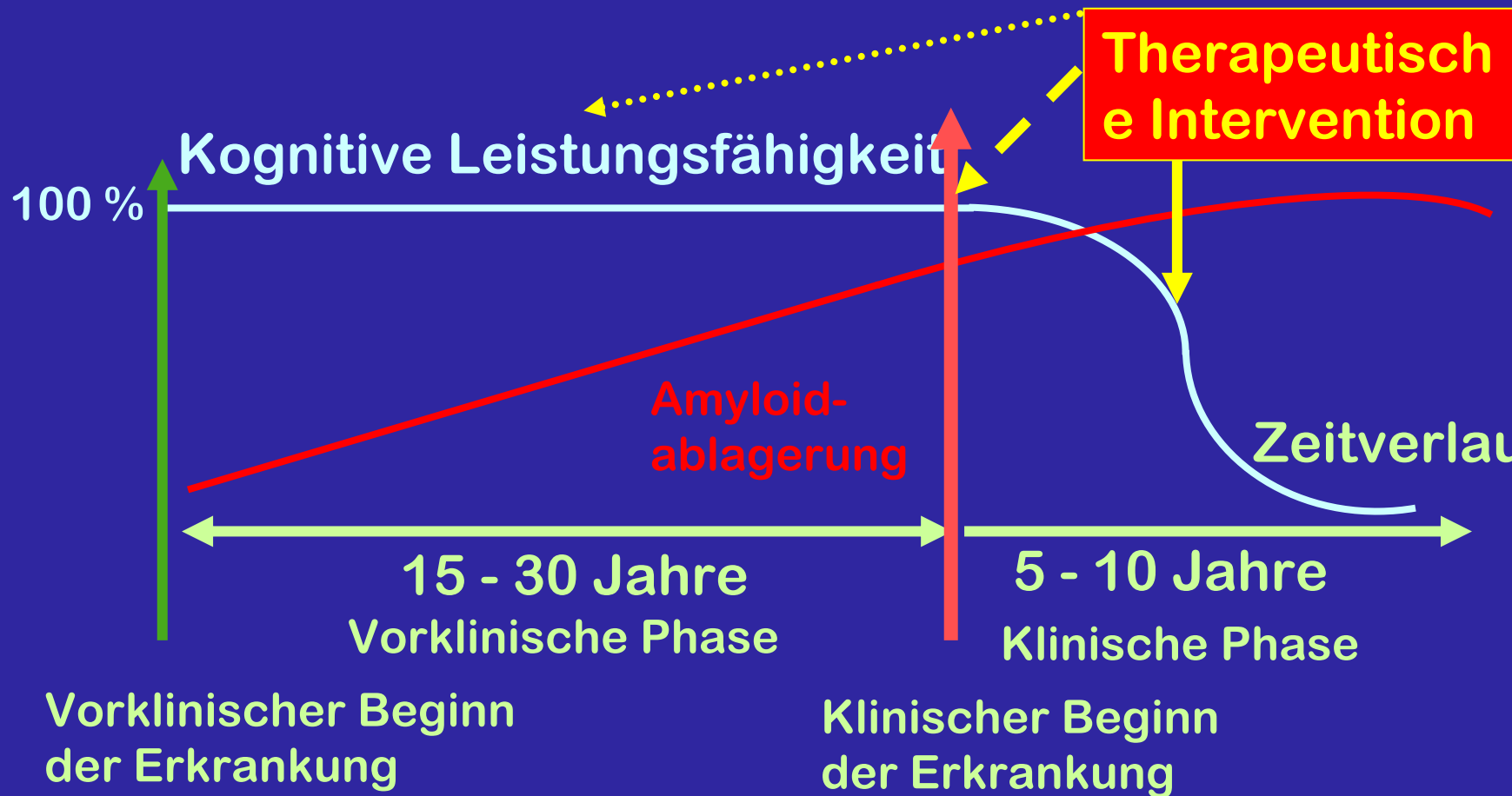
Amyloid-
Ablagerungen
(Plaques)



Alzheimer-
Neurofibrillen



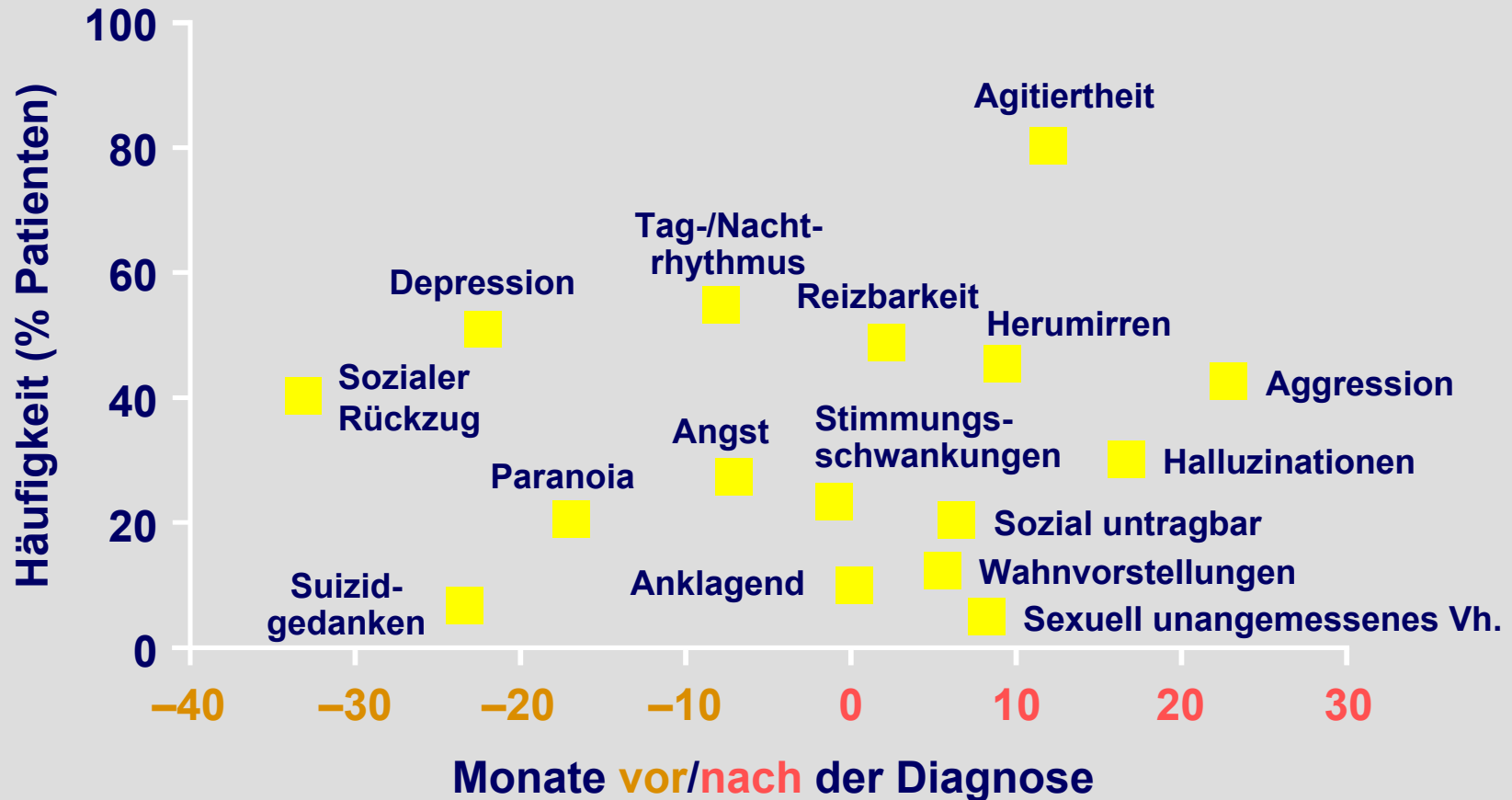
Hypothetisches Modell der Entwicklung Alzheimer-Krankheit



Therapieziele dementieller Erkrankungen

- Stillstand oder Verlangsamung der Progression
- Verbesserung der Symptomatik (sowohl im kognitiven als auch im nicht kognitiven Bereich)
- Möglichst langer Erhalt der noch vorhandenen Funktionen
- Erleichterung der Pflege
- Möglichst langer Verbleib in der vertrauten Umgebung

Spitzenhäufigkeiten von Verhaltensstörungen im progredienten Verlauf der AD



Das Auftreten von Verhaltensstörungen lässt auf eine raschere Krankheitsprogredienz schließen

- Enge Verbindung zwischen dem Auftreten bestimmter Verhaltenssymptome der AD und einer Verschlimmerung der Erkrankung, z. B.:
 - Agitiertheit, Halluzinationen und Herumirren werden mit einem schnelleren kognitiven Verfall und einem rascheren Tod in Verbindung gebracht¹⁻⁴
 - Aggressives Verhalten und Schlafstörungen lassen auf einen rascheren kognitiven Verfall schließen⁵
 - Paranoia, Halluzinationen, Aktivitätsstörungen und extrapyramidale Symptome deuten auf eine schnellere Funktionsverschlechterung hin⁵

¹Miller et al. 1993; ²Moritz et al. 199

³Walsh et al. 1990; ⁴Lopez et al. 1999; ⁵Mortimer et al. 199

Pharmakotherapie nicht-kognitiver Symptome

	Anti-dementiva	Neuroleptika	Anti-konvulsiva	Anti-depressiva
Halluzinationen, Wahn	+	+	—	—
Unruhe	+	+	+	+
Schlafstörungen	—	+	—	+
Depressive Verstimmungen	+	—	—	+

Allgemeine Empfehlungen zur Psychopharmakotherapie älterer Patienten

Bei älteren Patienten

- Niedrig dosieren (Initialdosis ca. 1/3 der normalen Erwachsenenendosis) („*start low*“)
- Langsame Dosissteigerung unter engmaschiger Überwachung („*go slow*“)
- Mit so wenig Medikamenten wie möglich behandeln
- Bei Auswahl eines Psychopharmakons auf Nebenwirkungsprofil achten
- **Anticholinerge Substanzen meiden**

Pharmakotherapie nicht-kognitiver Symptome

Neuroleptika

	Substanz- beispiel	Dosis (mg/Tag)	Typische Nebenwirkungen
Zielsymptome	Haloperidol	0,5–5	Extrapyramidale Symptome
Wahnphänomene	Melperon	25–150	Anticholinerge Effekte
Halluzinationen	Pipamperon	40–360	Sedierung
Unruhe	Clozapin	12,5–100	Orthostase
Feindseligkeit	Risperidon	0,25–2	Bei Clozapin Agranulozytose
Emotionale Labilität	(cave: cerebrale Ischämien)		
Schlafstörungen	Quetiapin	12,5-300	

Pharmakotherapie nicht-kognitiver Symptome

Antidepressiva

	Substanz- beispiel	Dosis (mg/Tag)	Typische Nebenwirkungen
Zielsymptome	(S-)Citalopram	10–40	Übelkeit
Depressivität	Sertralin	50–150	Appetitlosigkeit
Agitiertheit	Paroxetin	10–40	Nervosität
Unruhe	Venlafaxin	75-300	Schlafstörung
Schlafstörung	Moclobemid	300–600	Sedierung
	Mianserin	30–90	Schwindel
	Trazodon	50–400	Orthostase
	Mirtazapin	15–45	Hypotension

Bei bis zu 50 Prozent aller Demenzpatienten kommt es im Verlauf der Erkrankung zu irgendeinem Zeitpunkt oder wiederholt zu depressiver Stimmung.

Die Inzidenz depressiver Episoden wird mit 10 - 20 % angegeben (Wragg et al., 1989)

Pharmakotherapie nicht-kognitiver Symptome

Antikonvulsiva

	Substanz- beispiel	Dosis (mg/Tag)	Typische Nebenwirkungen
Zielsymptome Unruhe Reizbarkeit Angst	Carbamazepin Valproat	100–800 ¹⁾ 250–500 ²⁾	Sedierung Ataxie Gastrointestinale Störungen

1) Serumspiegel 4–6 ng/ml

2) Serumspiegel 50 ng/ml

Pharmakotherapie nicht-kognitiver Symptome

Anxiolytika (?!)

	Substanz- beispiel	Dosis (mg/Tag)	Typische Nebenwirkungen
Zielsymptome Angst Unruhe	Lorazepam Oxazepam Buspiron	0,5–3 20–60 5–60	Sedierung Stürze Gangstörung Übelkeit Kopfschmerzen Schwindel

Verhaltensstörungen bei Demenzerkrankungen - Zusammenfassung

- Verhaltensstörungen sind bei AD und anderen Demenzformen häufig
- Sie treten während des gesamten Krankheitsverlaufs auf
 - Bei leichten kognitiven Störungen (MCI) vorhanden
 - Depression kann der Diagnose von AD um > 2 Jahre vorausgehen
- Negative Effekte auf andere Bereiche (z. B. kognitive Leistung und Funktionen)
- Wird mit einer signifikanten persönlichen, pflegerischen und ökonomischen Belastung in Verbindung gebracht
- Verhaltensstörungen müssen effektiv behandelt werden
- Könnten AChE-Hemmer die Behandlung von Verhaltenssymptomen bei Demenz unterstützen?

Cholinerges Defizit bei AD

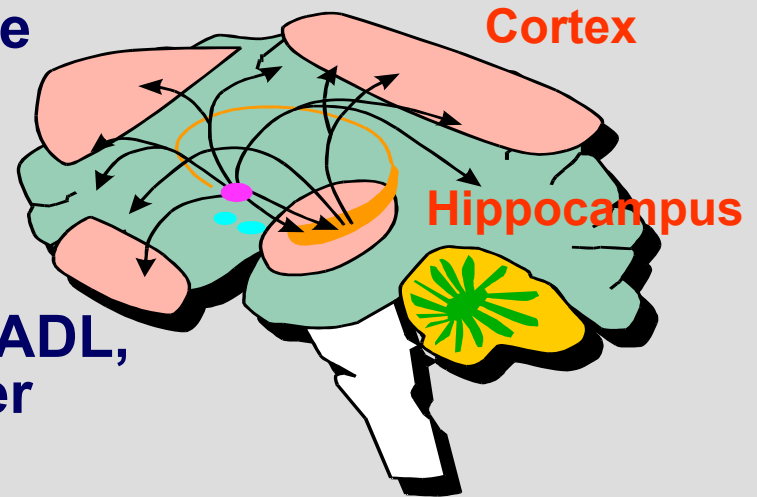
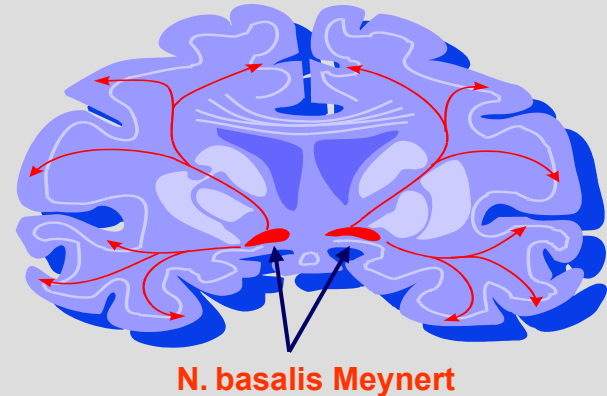
- Cholinerges Defizit
 - Progredienter Verlust cholinergischer Neuronen



- Progrediente Abnahme des verfügbaren ACh



- Beeinträchtigung der ADL, des Verhaltens und der Kognition



Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI)

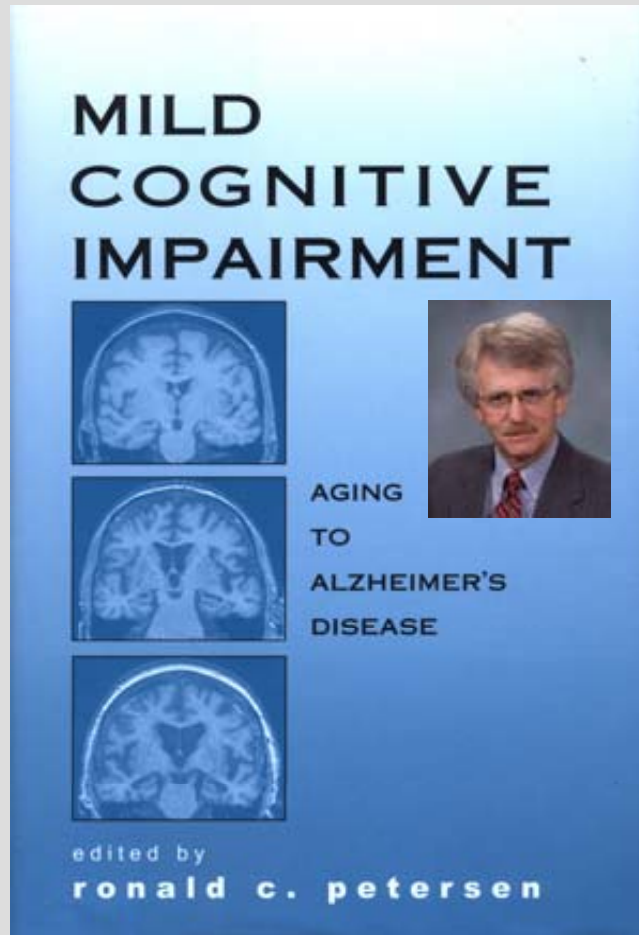
(für leichte bis mittelschwere AD zugelassen)

Wirkmechanismen

Donepezil	Hemmung der Acetylcholinesterase
Rivastigmin	Hemmung der Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase
Galantamin	Hemmung der Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase Potenzierung nikotinischer ACh-Rezeptoren

Konzept & Definition der MCI

Kognitives Kontinuum



- **Subjektive Gedächtnisstörung (fremdanamnestisch bestätigt)**
- **Unterdurchschnittliche Gedächtnisleistung im Test**
- **Sonstige kognitive Leistungen nicht wesentlich eingeschränkt**
- **Keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten**
- **Keine Demenz**

Prognose der MCI

Studie	N	Alter	Zeit	Demenz	Übergangsrat pro Jahr
Rubin et al., 1989	16	74	7.0	69 %	10 %
Flicker et al., 1991	32	71	2.2	50 %	23
Petersen et al., 1995	22	80	4.5	55 %	12 %
Tierney et al., 1996	107	74	2.0	28 %	14 %
Bowen et al., 1997	21	74	4.0	48 %	12 %
Devanand et al., 1997	75	66	2.7	41 %	15 %
Petersen et al., 1999	76	81	4.0	48 %	12 %
Daly et al., 2000	123	72	3.0	19 %	6 %
Killiany et al., 2000	79	72	3.0	24 %	8 %
Visser et al., 2002	45	79	2.3	53 %	23 %

Bei Kontrollpersonen gleichen Alters:

1-3%

Ergebnisse aus MCI-Studien mit Donepezil

- Studie 401 (Eisai/
Pfizer)
- Studie des NIA
(National Institute
on Aging der
National Institutes
of Health)

CME

Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment

A randomized placebo-controlled trial

S. Salloway, MD, MS; S. Ferris, PhD; A. Kluger, PhD; R. Goldman, PhD; T. Griesing, PhD; D. Kumar, MD
and S. Richardson, PhD, for the Donepezil "401" Study Group*

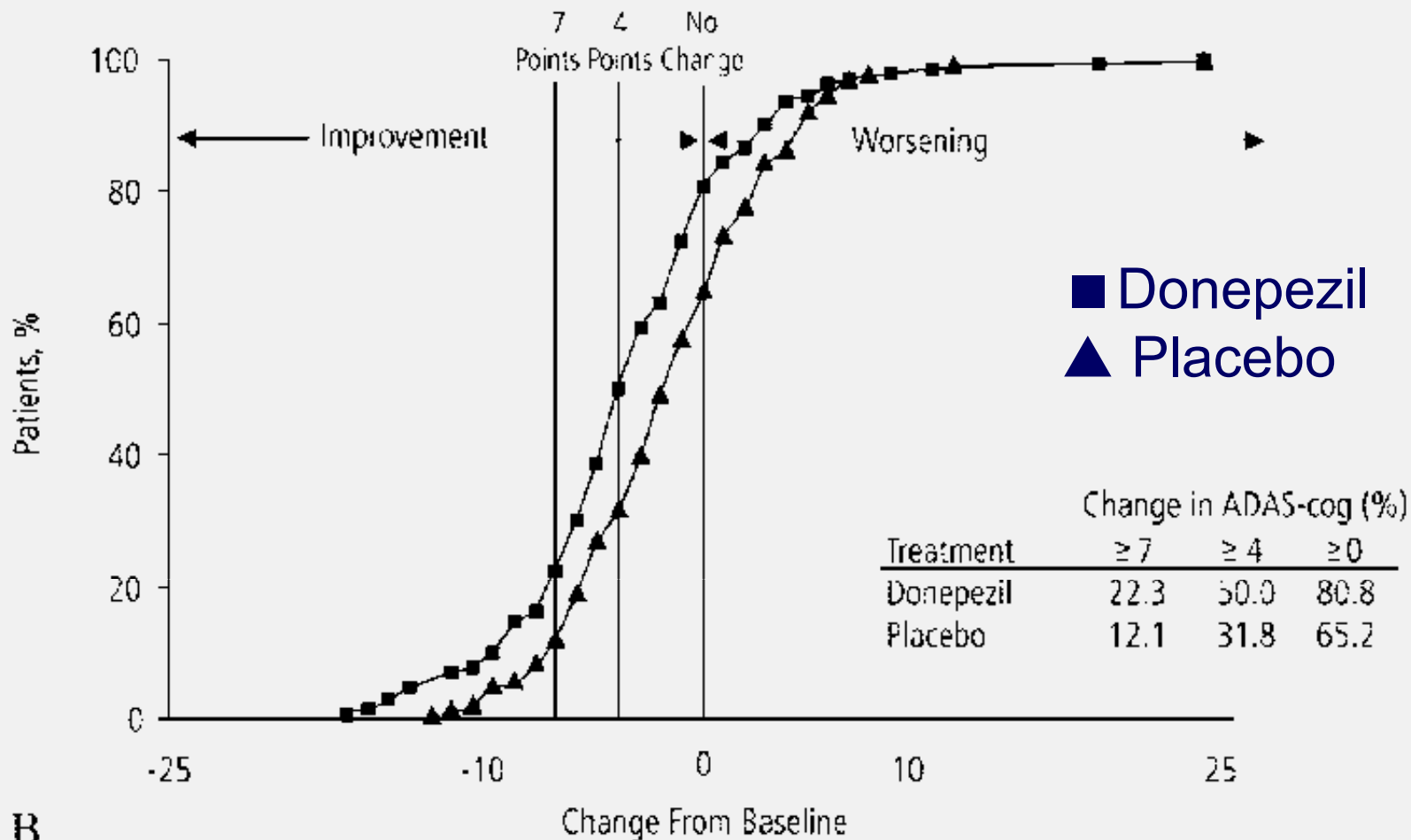
Abstract—Objective: To evaluate the efficacy and safety of the acetylcholinesterase inhibitor donepezil in a placebo-controlled trial in patients with mild cognitive impairment (MCI). **Methods:** A total of 270 patients with MCI were enrolled in a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Patients were randomized to receive donepezil (n = 133; 5 mg/day for 42 days, followed by forced dose escalation to 10 mg/day) or placebo (n = 137). Primary efficacy measures were the New York University (NYU) Paragraph Delayed Recall test and the Alzheimer disease (AD) Cooperative Study Clinician's Global Impression of Change for MCI (ADCS CGIC-MCI). Secondary efficacy measures included the modified AD Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog), the Patient Global Assessment (PGA), and additional neuropsychologic measures. Efficacy analyses were performed on intent-to-treat (ITT) and fully evaluable (FE) populations. **Results:** Primary efficacy measures of the NYU Paragraph Recall test and the ADCS CGIC-MCI did not show significant treatment effects in the ITT population. Some secondary measures showed effects favoring donepezil. More donepezil-treated patients showed improvements in ADAS-cog total scores, in tests of attention and psychomotor speed, and in PGA scores. More donepezil-treated than placebo-treated patients experienced adverse events, most of which were mild to moderate and transient. **Conclusion:** Although significant treatment effects were not seen in the primary efficacy measures, outcomes on secondary measures suggest promising directions for further evaluation of donepezil treatment in patients with MCI.

NEUROLOGY 2004;63:651-657

Studie 401: Design

- 270 Personen mit MCI (mittlerer MMST ca. 27,5)
- multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie
- Dauer: 24 Wochen
- 2 Behandlungsarme:
 - n = 133: DON 5 mg/d (6 Wo) → DON 10 mg/d
 - n = 137: Placebo
- primäre Zielgrößen:
 - NYU Paragraph Delayed Recall Test
 - ADCS CGIC-MCI
- sekundäre Zielgrößen: ADAScog, WMS-R Digit Span Backwards Test, Symbol Digit Modalities Test, NYU Paragraph Immediate Recall Test, Patient Global Assessment (PGA) u.a.

Studie 401: Kumulative Häufigkeit von Personen mit Änderungen im ADAScog



B

Studie 401:

Ergebnisse + Zusammenfassung

- Keine signifikanten Unterschiede in den primären Zielgrößen.
- Leichter Effekt von Donepezil in einigen sekundären Zielgrößen:
ADAScog, Aufmerksamkeit,
psychomotorische Geschwindigkeit, PGA.
- Unter Donepezil zeigten mehr Personen AChEI-typische UEs, die meist nach Erhöhung auf 10 mg auftraten.

Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment

Ronald C. Petersen, Ph.D., M.D., Ronald G. Thomas, Ph.D., Michael Grundman, M.D., M.P.H., David Bennett, M.D., Rachele Doody, M.D., Ph.D., Steven Ferris, Ph.D., Douglas Galasko, M.D., Shelia Jin, M.D., M.P.H., Jeffrey Kaye, M.D., Allan Levey, M.D., Ph.D., Eric Pfeiffer, M.D., Mary Sano, Ph.D., Christopher H. van Dyck, M.D., and Leon J. Thal, M.D., for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Mild cognitive impairment is a transitional state between the cognitive changes of normal aging and very early Alzheimer's disease.

METHODS

In a double-blind study, we evaluated subjects with the amnesic subtype of mild cognitive impairment. Subjects were randomly assigned to receive 2000 IU of vitamin E daily, 10 mg of donepezil daily, or placebo for three years. The primary outcome was clinically possible or probable Alzheimer's disease; secondary outcomes were cognition and function.

RESULTS

A total of 769 subjects were enrolled, and possible or probable Alzheimer's disease developed in 212. The overall rate of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease was 16 percent per year. As compared with the placebo group, there were no significant differences in the probability of progression to Alzheimer's disease in the vitamin E group (hazard ratio, 1.02; 95 percent confidence interval, 0.74 to 1.41; $P=0.91$) or the donepezil group (hazard ratio, 0.80; 95 percent confidence interval, 0.57 to 1.13; $P=0.42$) during the three years of treatment. Prespecified analyses of the treatment effects at 6-month intervals showed that as compared with the placebo group, the donepezil group had a reduced likelihood of progression to Alzheimer's disease during the first 12 months of the study ($P=0.04$), a finding supported by the secondary outcome measures. Among carriers of one or more apolipoprotein E $\epsilon 4$ alleles, the benefit of donepezil was evident throughout the three-year follow-up. There were no significant differences in the rate of progression to Alzheimer's disease between the vitamin E and placebo groups at any point, either among all patients or among apolipoprotein E $\epsilon 4$ carriers.

CONCLUSIONS

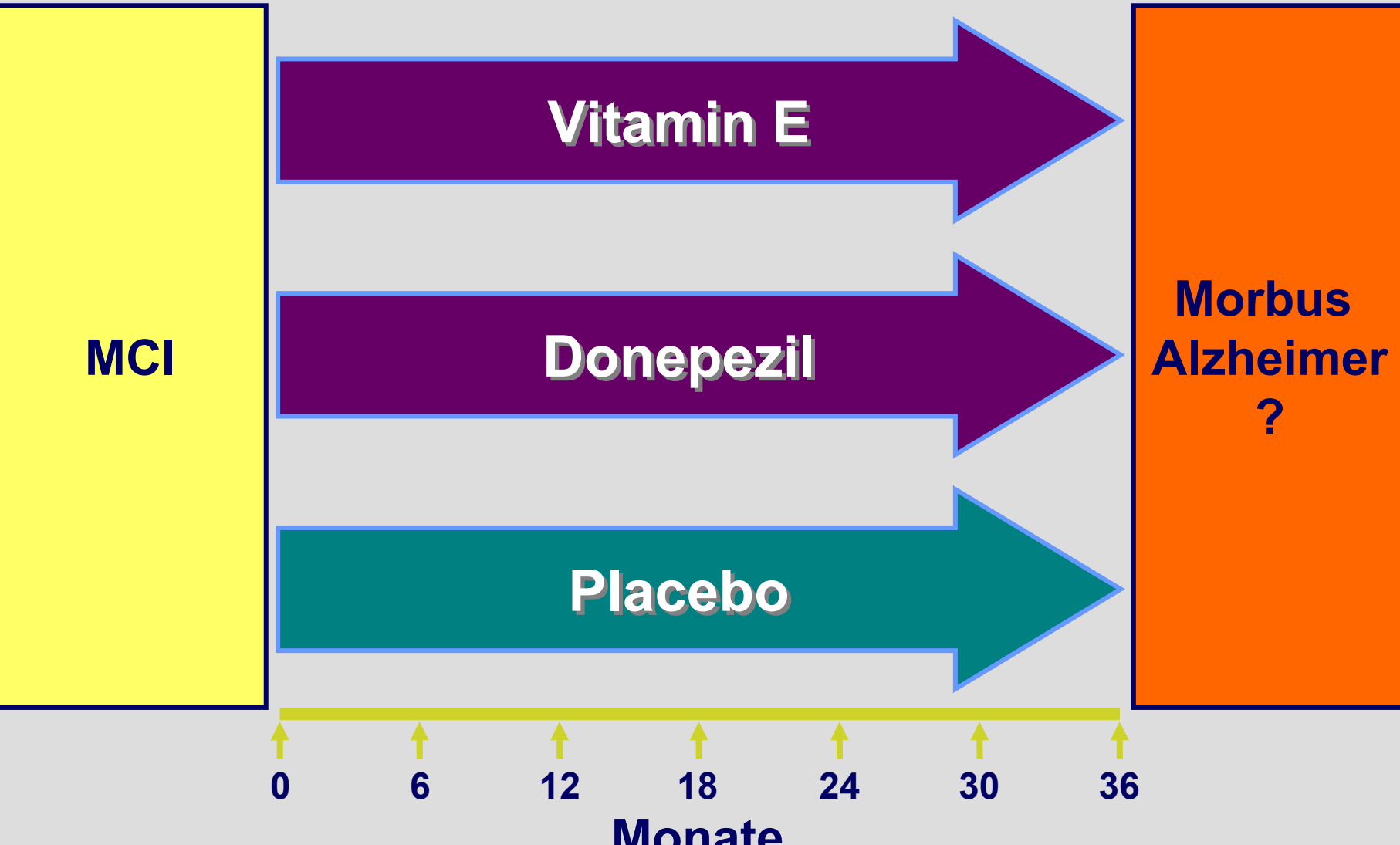
Vitamin E had no benefit in patients with mild cognitive impairment. Although after three years, the rate of progression to Alzheimer's disease was not lower among patients treated with donepezil than among those given placebo, donepezil therapy was associated with a lower rate of progression to Alzheimer's disease during the first 12 months of treatment.

From the Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minn. (R.C.P.); University of California, San Diego, San Diego (R.G.T., D.G., S.J., L.J.T.); Elan Pharmaceuticals, San Diego, Calif. (M.G.); Rush University Medical School, Chicago (D.B.); Baylor College of Medicine, Houston (R.D.); New York University, New York (S.F.); Oregon Health and Science University, Portland (J.K.); Emory University, Atlanta (A.L.); University of South Florida, Tampa (E.P.); Mt. Sinai School of Medicine, New York (M.S.); and Yale University, New Haven, Conn. (C.H.D.). Address reprint requests to Dr. Petersen at the Alzheimer's Disease Research Center, Mayo Clinic College of Medicine, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905, or at petersr@mayo.edu.

*Members of the Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) Group are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2005;352.
Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

National Institute of Aging (NIA)-Studie: Petersen et al., NEJM 352, 2005



NIA-Studie

- 769 Personen mit MCI (69 Zentren)
- 3 Behandlungsarme:
 - Vitamin E – 2.000 IU/d
 - Donepezil – 10 mg/d
 - Placebo
- offene Weiterbehandlung mit Donepezil nach Konversion zu AD
- Dauer: 3 Jahre

NIA-Studie: Zielgrößen

- **primär:**

- Zeit bis zur Konversion (MCI → AD)

- **Kognition:**

- ADAS-Cog, MMST

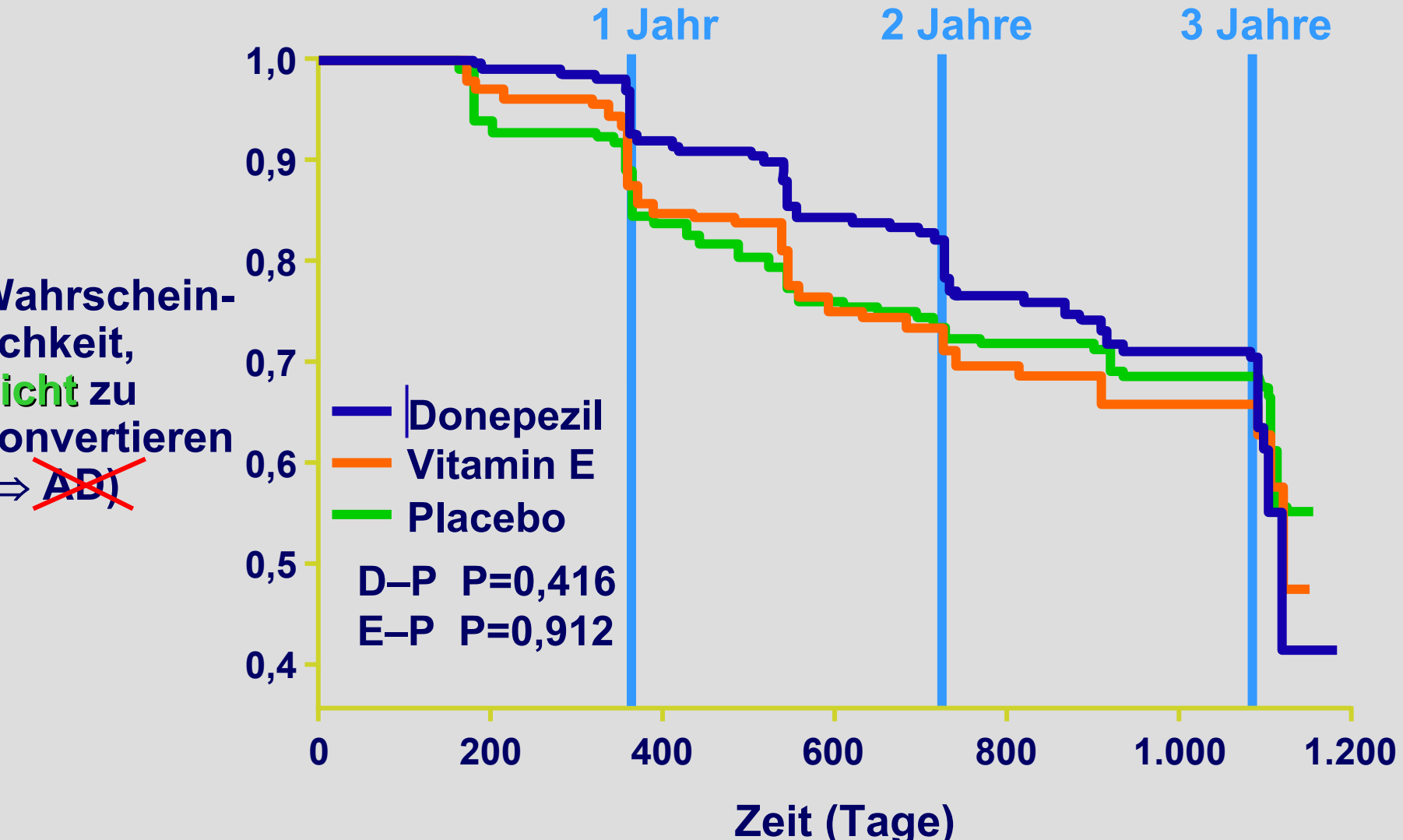
- Neuropsychologische Testbatterie

(u.a.: Wortlisten, verzögerte Abfrage von Sätzen, “digits backwards”, “Boston Naming Test”, Uhrenzeichentest)

- **Gesamturteil/ ADL:**

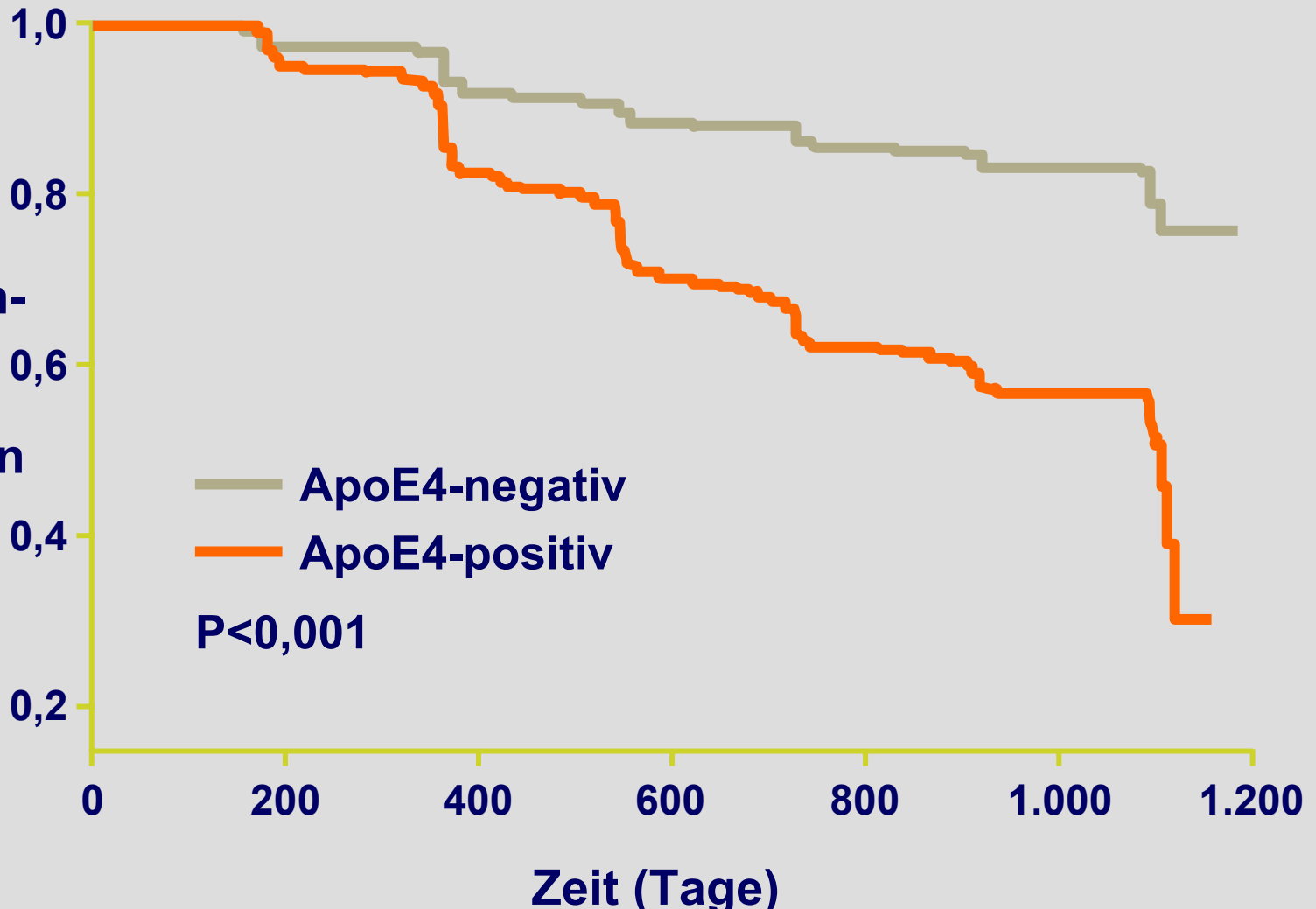
- CDR, ADCS-ADL, GDS, QOL

NIA-Studie: Konversion nach Behandlungsgruppen



NIA-Studie: Konversion nach ApoE-Status

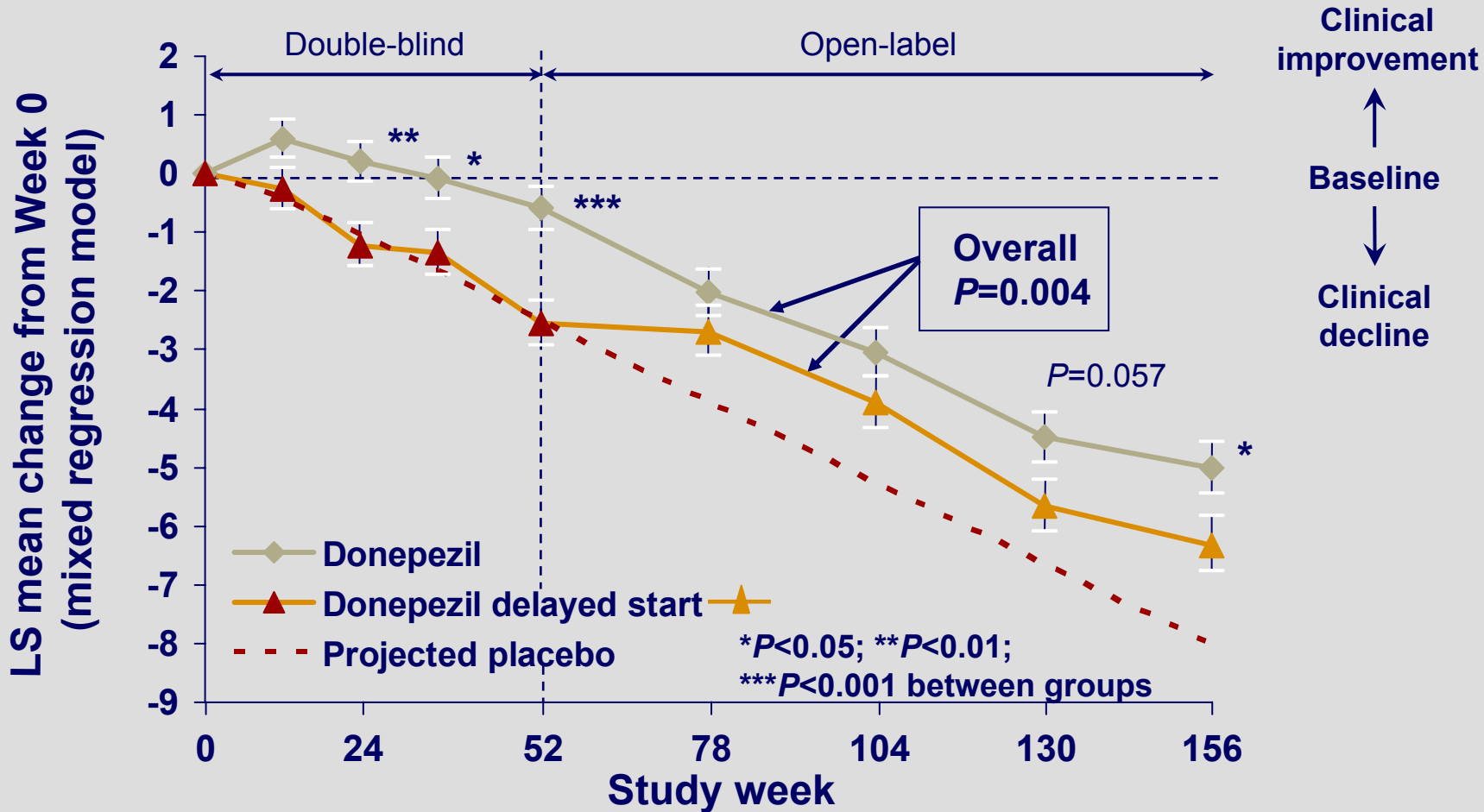
Wahrscheinlichkeit,
nicht zu
konvertieren
=> AD)



NIA-Studie: Zusammenfassung

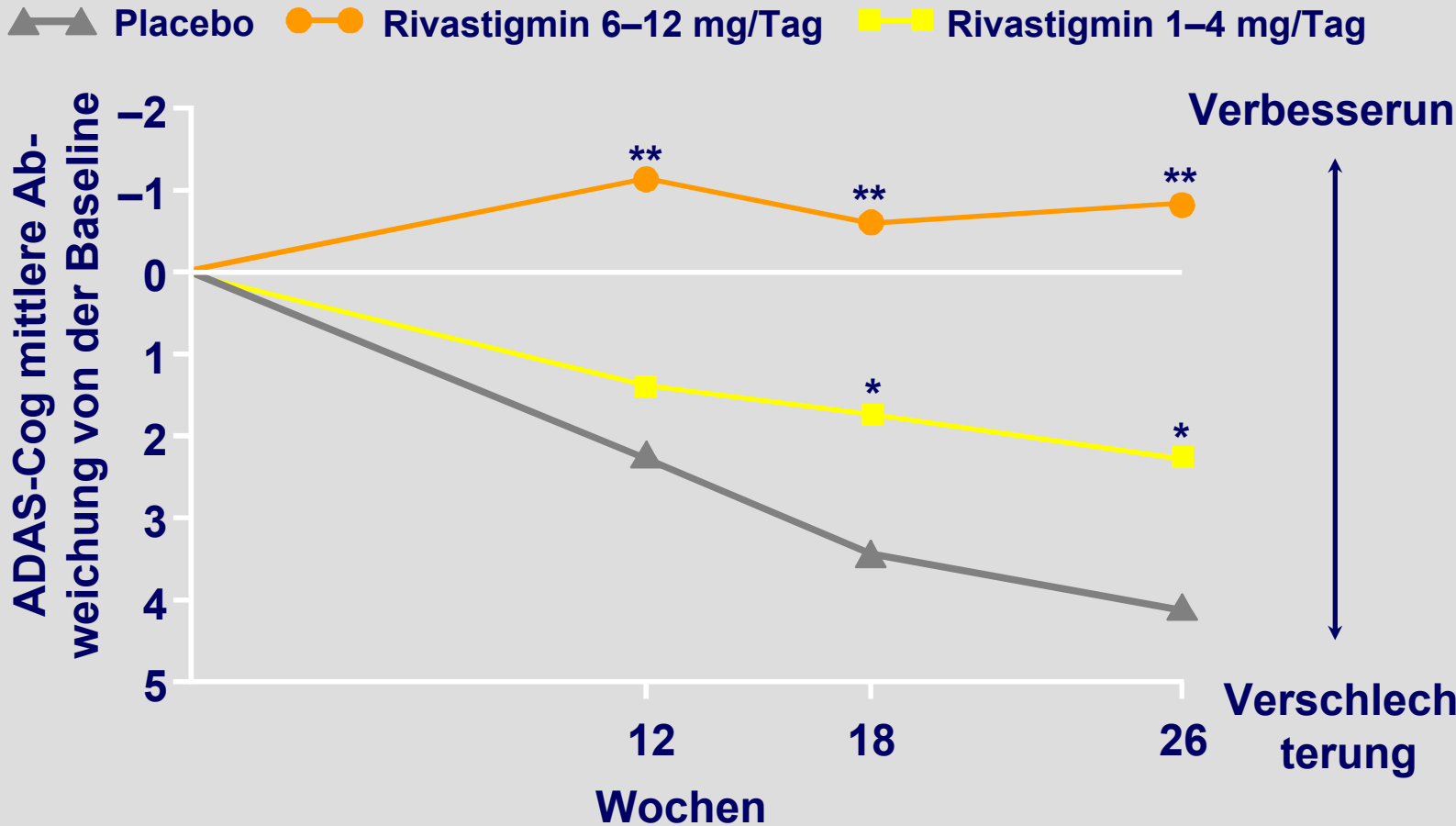
- **Geringeres Konversionsrisiko von MCI zu AD unter Donepezil in den ersten 12 Monaten, bei ApoE-positiven Patienten über den gesamten Zeitraum von 36 Monaten**
- **Vitamin E hatte keinen Einfluss auf die Konversion zur AD**
- **Amnestisches MCI ist ein starker prognostischer Faktor für die Entwicklung einer AD**

Long-term treatment with Donepezil



Donepezil	n=135	121	91	76	69	63	54
Delayed start	n=137	120	98	68	64	60	52
Proj. placebo	n=137	120	98				

Rivastigmin-Effekt auf die Kognition (Woche 26): Mittlere Abweichung von der Baseline beim ADAS-Cog-Score



OC-Analyse

ADAS-Cog=Kognitive Subskala der AD Assessment Scale

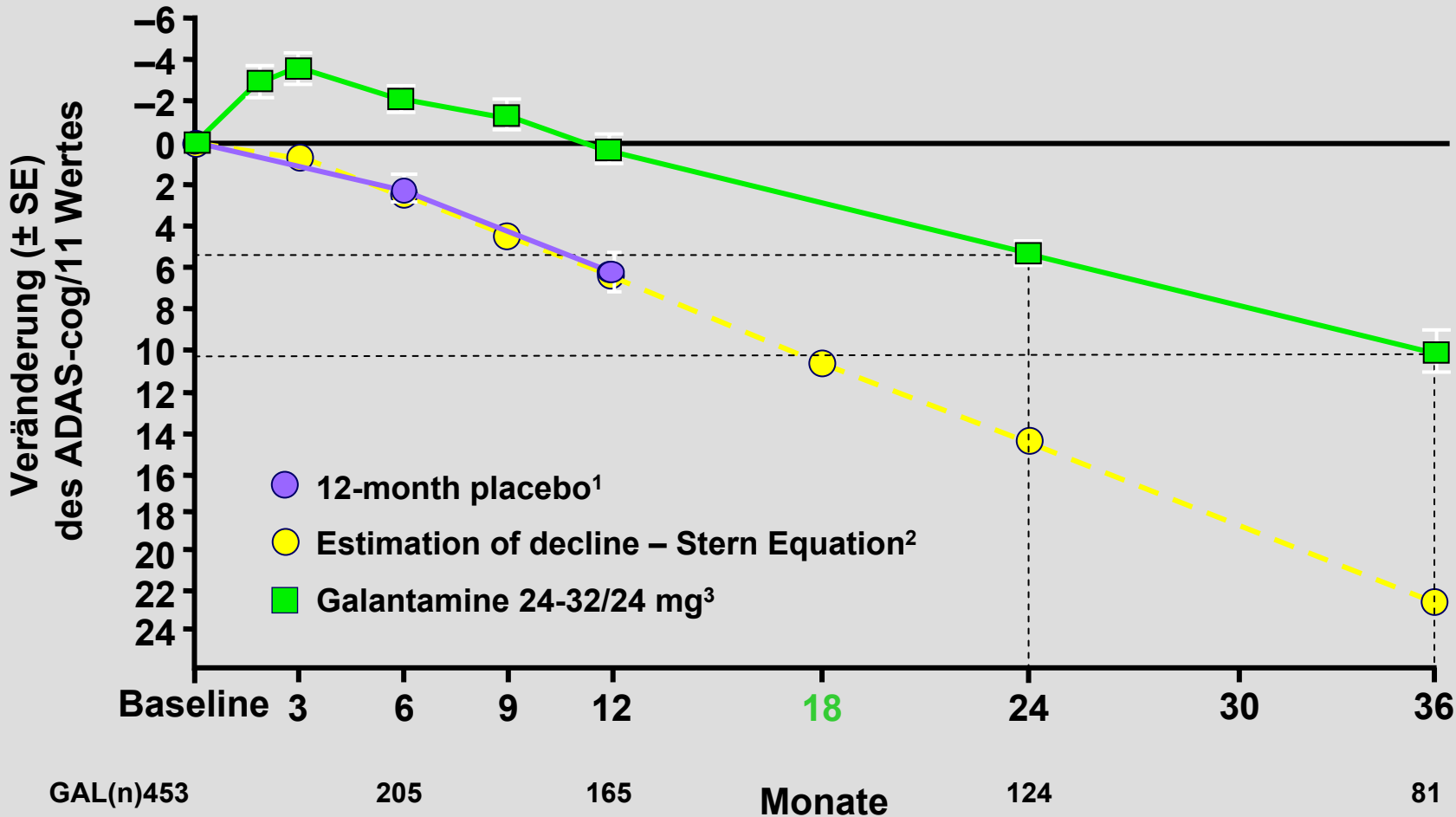
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.001$ vs Placebo

Corey-Bloom et al. 1999

Klinische Daten von Galantamin

Langzeitwirksamkeit: Studie GAL-USA-9

36 Monats-Daten



1. Torfs K, Feldman H. Poster presented at the 7th International World Alzheimer Congress; 9–18 July 2000; Washington, DC.
2. Stern RG et al. *Am J Psychiatry*. 1994;151:390-396.
3. Raskind M., Truyen L. International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer therapy (Geneva, April 3-6 2002)

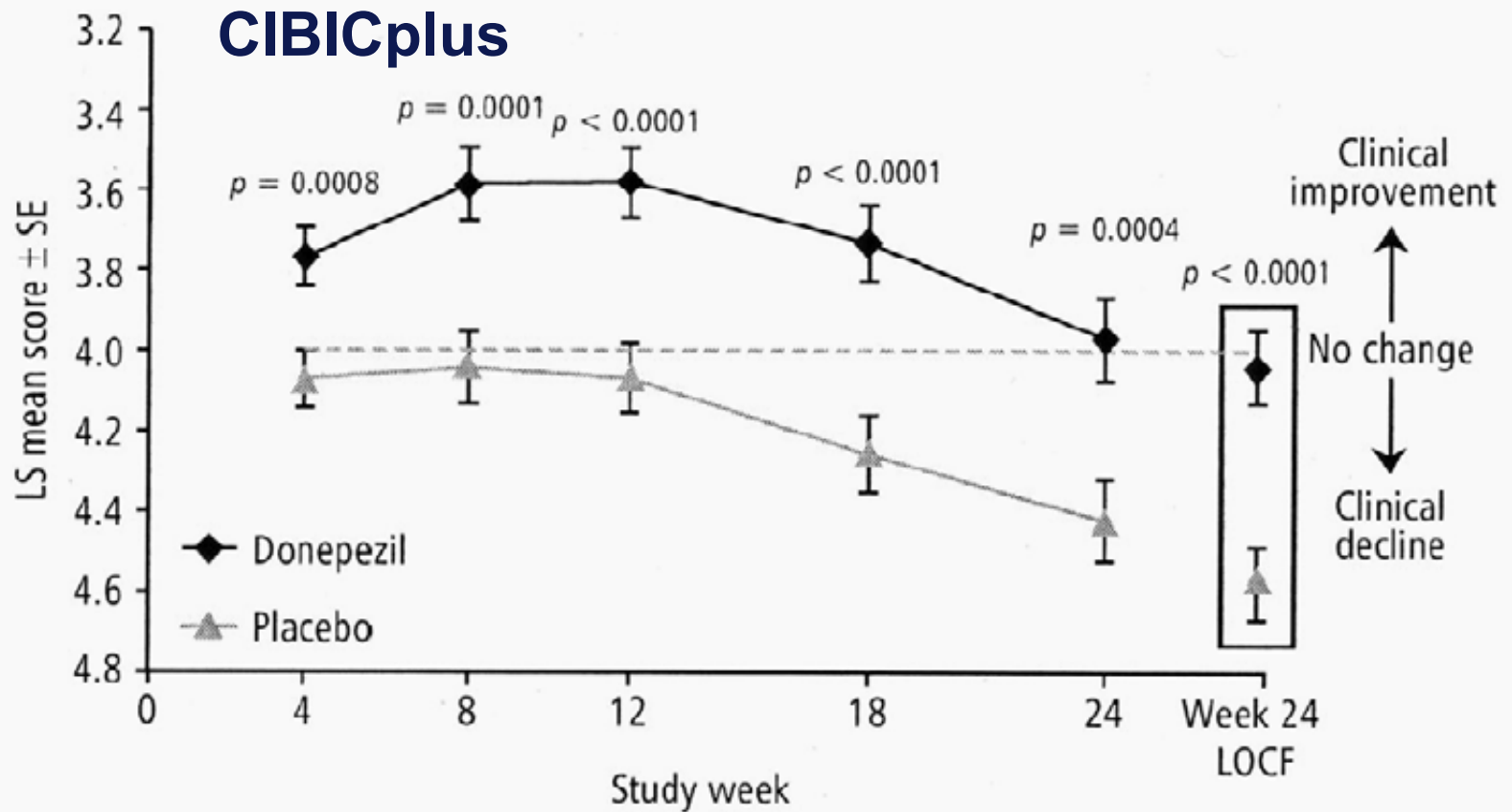
MSAD-Studie

Moderate to Severe Alzheimer's Disease

**Donepezil bei
mittelschwererer bis schwererer
Alzheimer-Krankheit
(MMST 5 – 17)**

(Feldman 2001 und 2003)

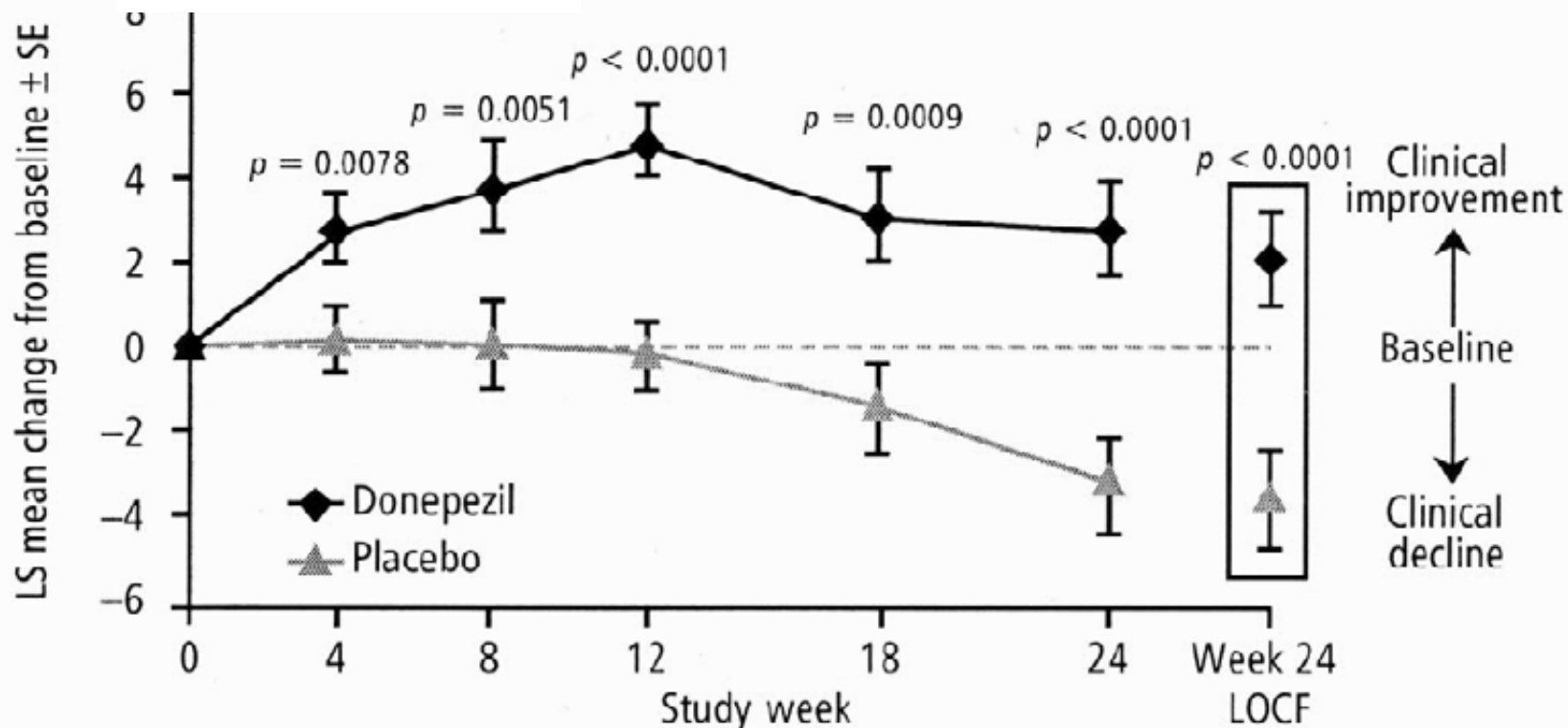
MSAD: Globalurteil



Donepezil	n=133	115	125	120	120	(140)
Placebo	n=137	119	129	127	126	(146)

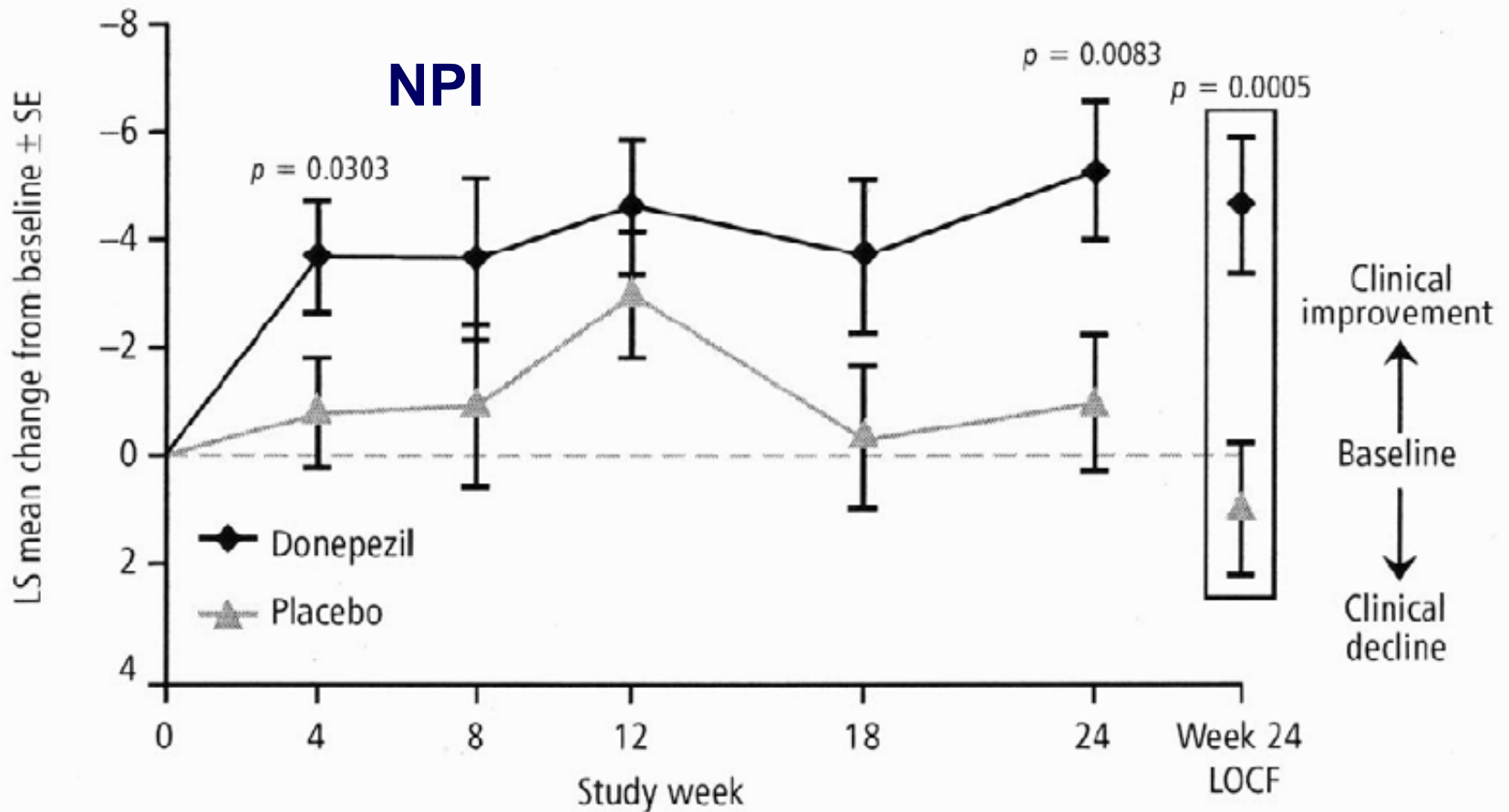
MSAD: Kognition

SIB



Donepezil	n=139	130	115	123	119	120	(139)
Placebo	n=145	139	119	128	128	126	(145)

MSAD: Verhalten



Donepezil	n=138	130	114	124	118	119	(138)
Placebo	n=144	138	116	128	128	125	(144)

MSAD: Zusammenfassung

- Donepezil nahm einen signifikanten Einfluß auf Kognition, Globalfunktionen und Verhalten bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Krankheit.
- Durch Donepezil konnten die Pflegepersonen signifikant entlastet werden.
- Donepezil wurde auch von Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Alzheimer-Krankheit gut vertragen.
- Diese Daten zeigen, daß Donepezil auch bei fortgeschrittener Alzheimer-Krankheit wirksam ist.

Der Einfluss von AChE-Hemmern auf dementielle Verhaltensstörungen: Bisherige Ergebnisse

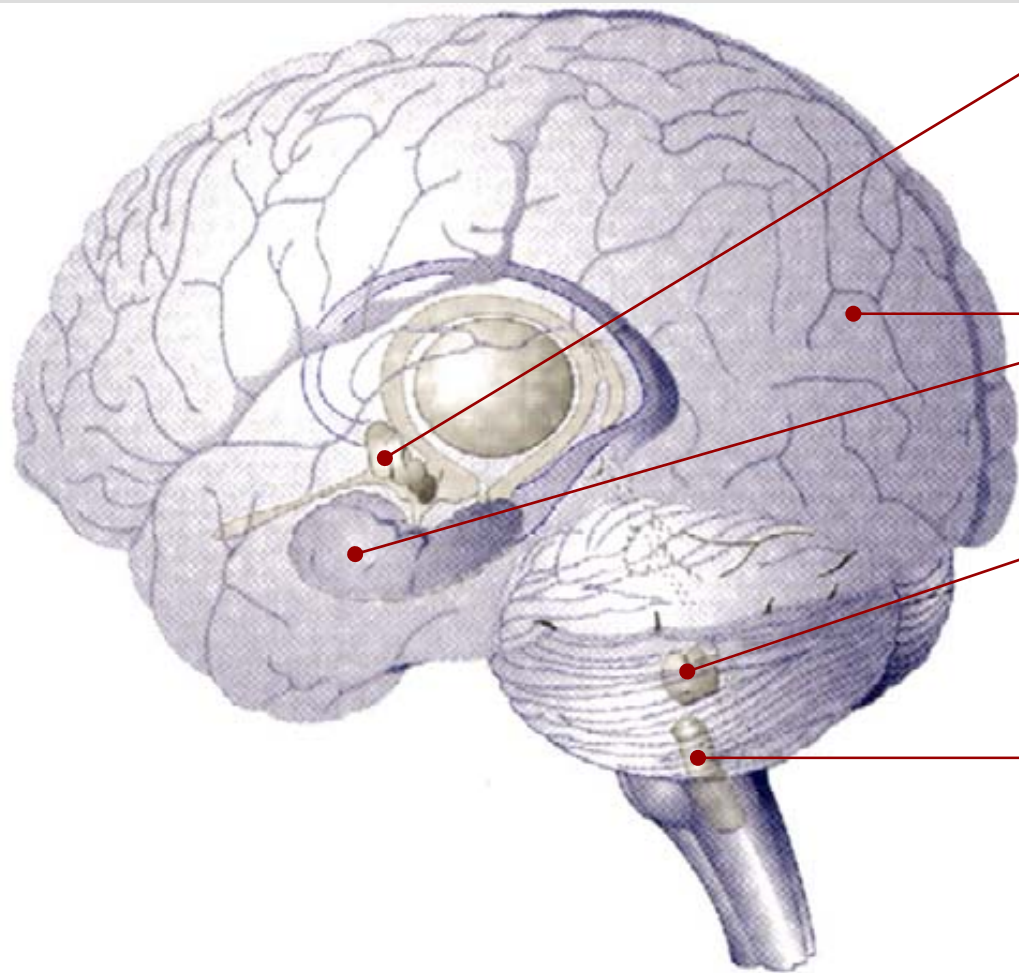
- AChE-Inhibitoren können die Heimunterbringung verzögern
- Positive Wirkung auf das Verhalten – verminderte Einnahme neuroleptischer Medikamente: Rivastigmin
- Bei mittelschwerer bis schwerer AD: Donepezil
- Kann bei leichter bis mittelschwerer AD der Entwicklung neuer Verhaltensprobleme „vorbeugen“: Galantamin
- Positive Wirkung auf das Verhalten bei DLB: Rivastigmin; VaD: Galantamin, Rivastigmin; PDD: Rivastigmin

Acetyl-Cholinesterase-Inhibitoren (AChEI)

Vorsicht bei Patienten mit:

- Atemwegserkrankungen
Asthma, obstruktive Lungenerkrankungen
- Magen-Darm-Erkrankungen
Magenulcus, chronische Diarrhoe
- Erkrankungen des Urogenitalsystems
- Herzerkrankungen
Bradykardie, Reizleitungsstörungen des Herzens
- neurologischen Erkrankungen
Epileptische Anfälle

Glutamaterge, cholinerge und andere Neurotransmitter-Systeme bei der Alzheimer Demenz (AD)



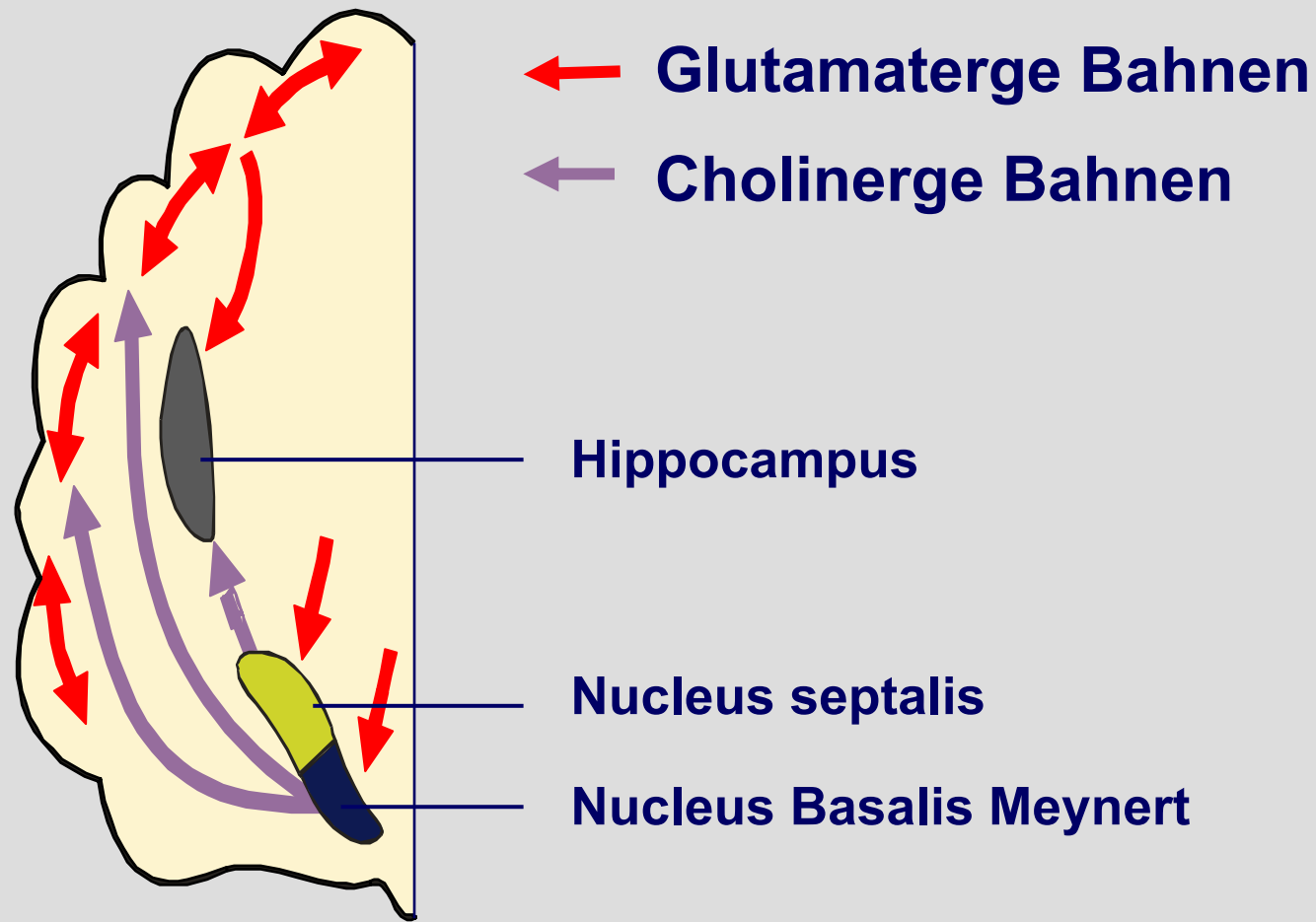
**Basales Vorderhirn
(Nucleus basalis Meynert)**
Neurotransmitter: Acetylcholin
Neuronenverlust: bis zu 80%

**Neokortex (Lamina III und V) und
Hippocampus (v.a. CA1)**
Neurotransmitter: **Glutamat**

Locus coeruleus
Neurotransmitter: Noradrenalin
Neuronenverlust: 50%–70%

Raphekerne
Neurotransmitter: Serotonin
Neuronenverlust: 20%–40%

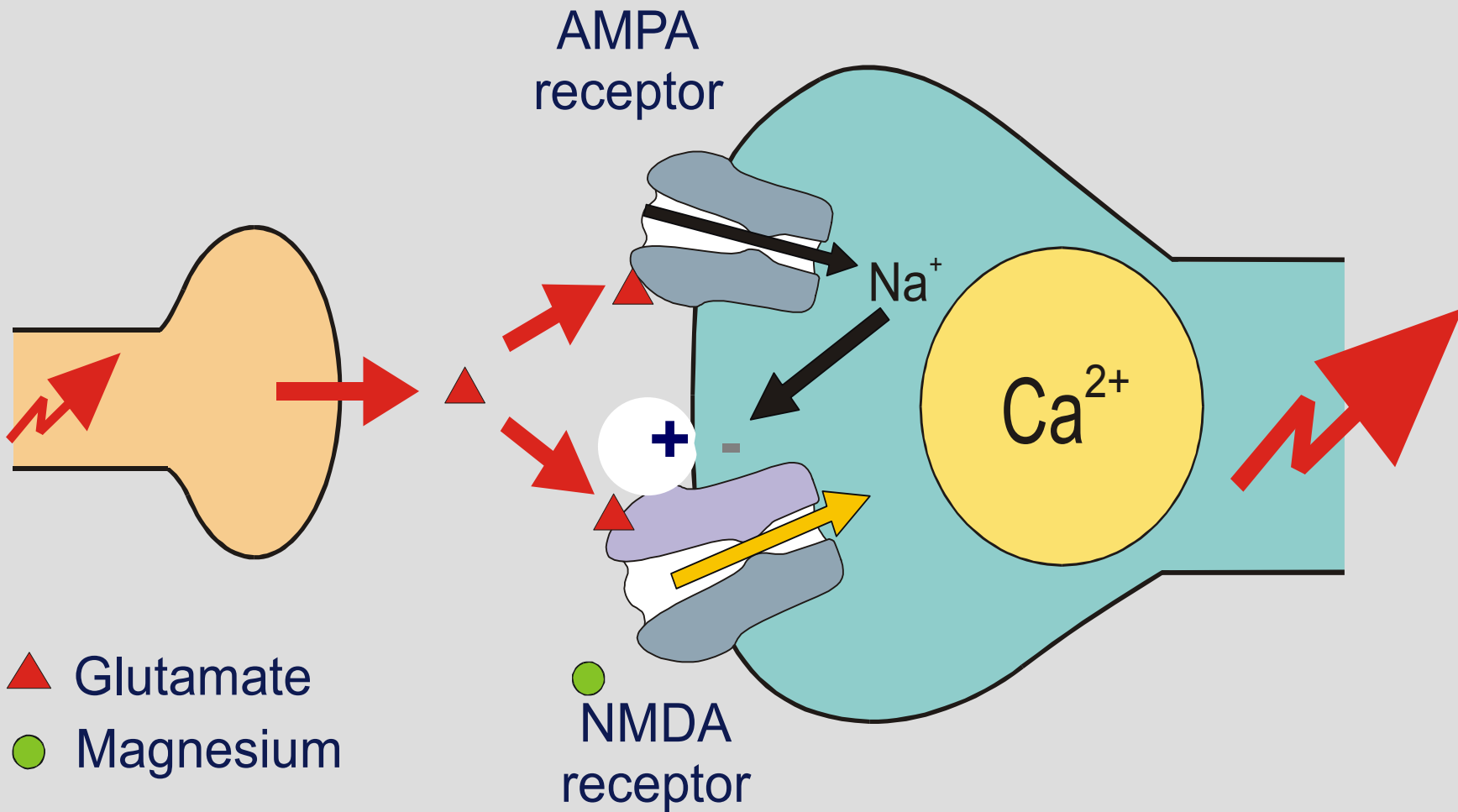
Interaktionen glutamaterger und cholinergischer Neurotransmission



NMDA-Rezeptor und Gedächtnis

- Glutamat ist bei 70% der exzitatorischen Neuronen vermittelnder Neurotransmitter.
- Die physiologische glutamaterge Neurotransmission am NMDA-Rezeptor ist u.a. Grundlage für die Lern- und Gedächtnisbildung über LTP (*long-term potentiation*).

NMDA receptors are involved in synaptic plasticity including learning



Gestörte Neurotransmission durch neurotoxische Kaskaden der AD

Punkt-
mutationen

Apolipo-
protein E4

Tau-Protein

β -Amyloid

„Umwelt“

Alter



Lokal:

**erhöhte glutamaterge
Neurotransmission**

Zellverlust, Diskonnektion

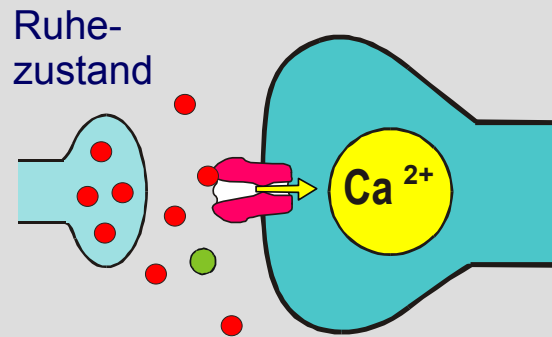


Global:

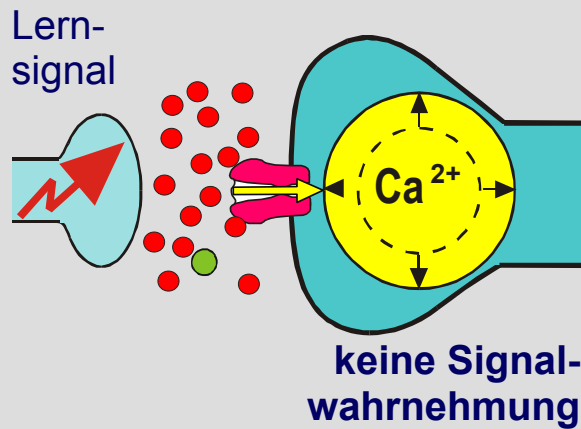
gestörte glutamaterge Neurotransmission

Gestörte glutamaterge Neurotransmission

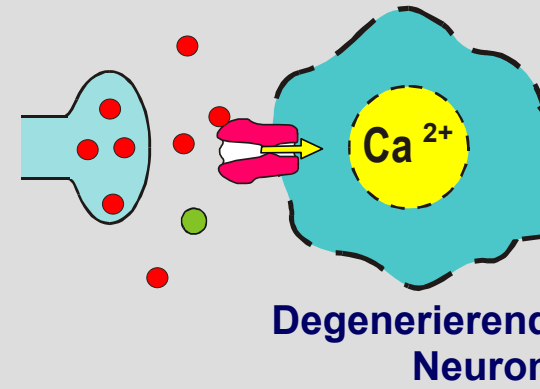
Pathologische Aktivierung von NMDA Rezeptoren



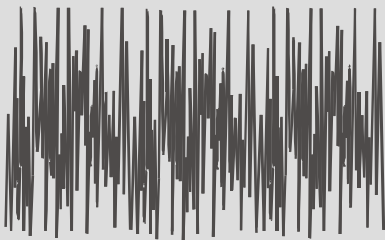
AD-Symptomatik



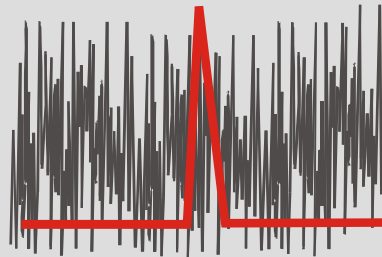
Chronische Neurodegeneration



Erhöhtes Rauschen



Lernsignal



Magnesium inzwischen ohne Filterfunktion

→ Calcium

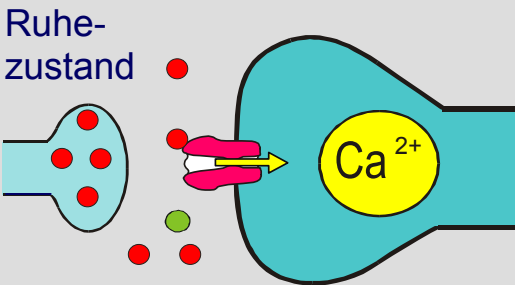
• Glutamat

● Magnesium

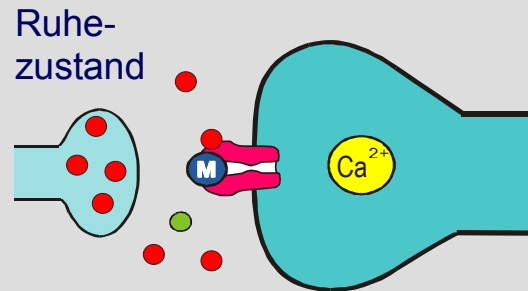
⌘ NMDA-Rezeptor

Wirkmechanismus des NMDA-Rezeptorantagonisten Memantine

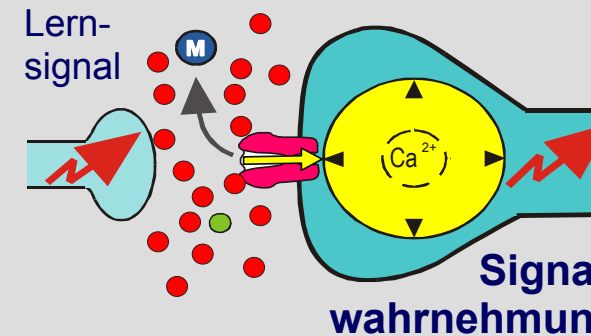
Pathologische Aktivierung von NMDA-Rezeptoren



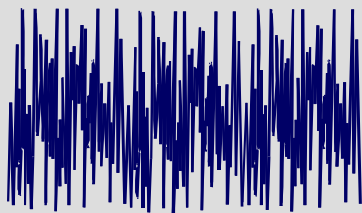
Neuroprotektive Effekte durch Memantine



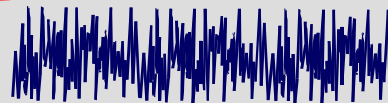
Memantine verbessert AD-Symptomatik



Erhöhtes Rauschen

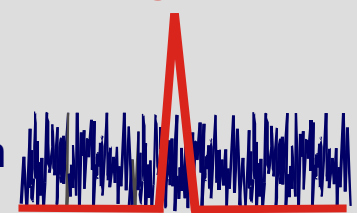


Memantine



Grundrauschen

Lernsignal



M Memantine

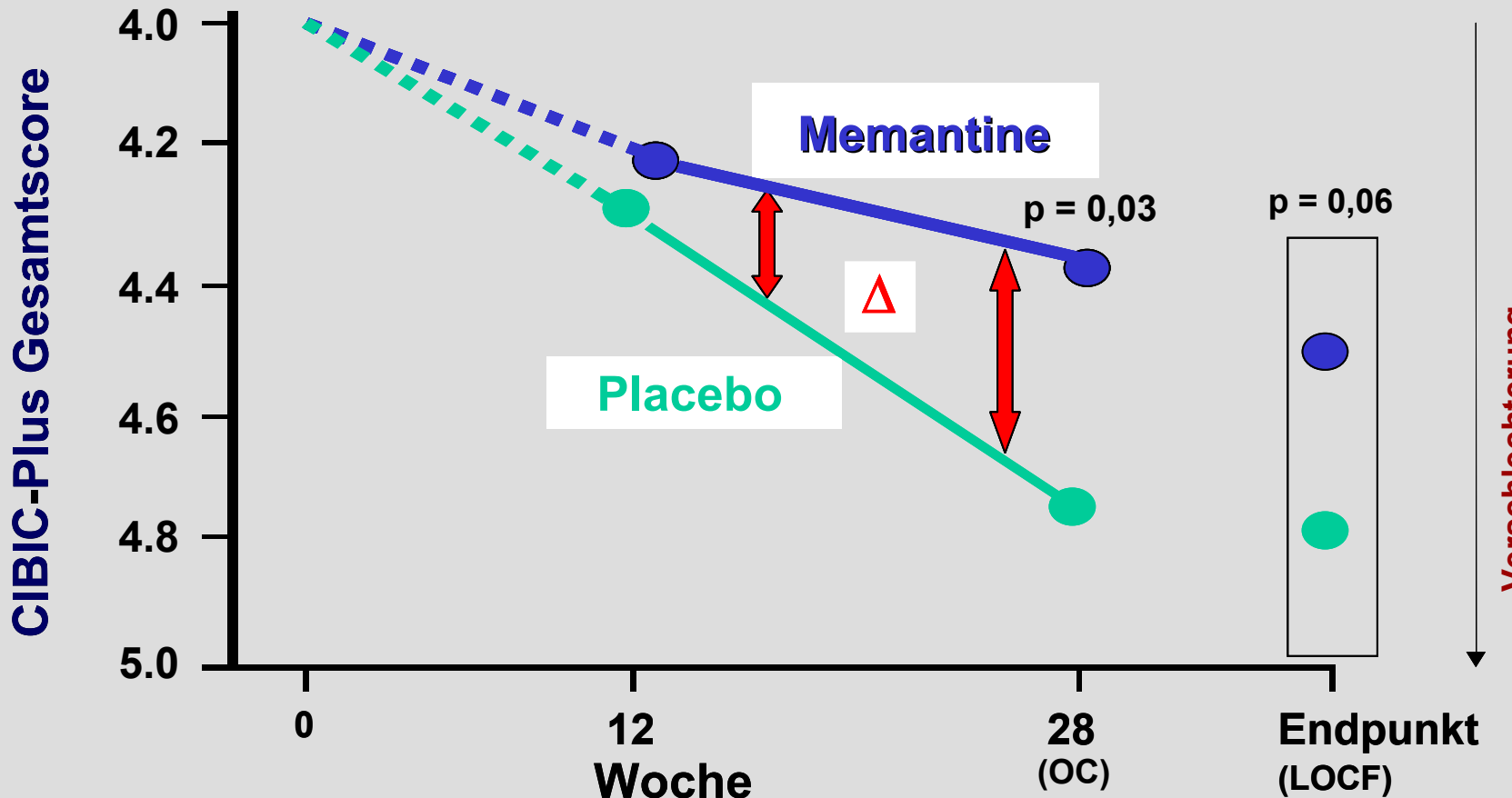
→ Calcium

• Glutamat

• Magnesium

• NMDA-Rezeptor

Einfluss von Memantine auf den klinischen Gesamteindruck



Vorschlechterung

Patientenzahl:

Memantine

126

107

97

118

Placebo

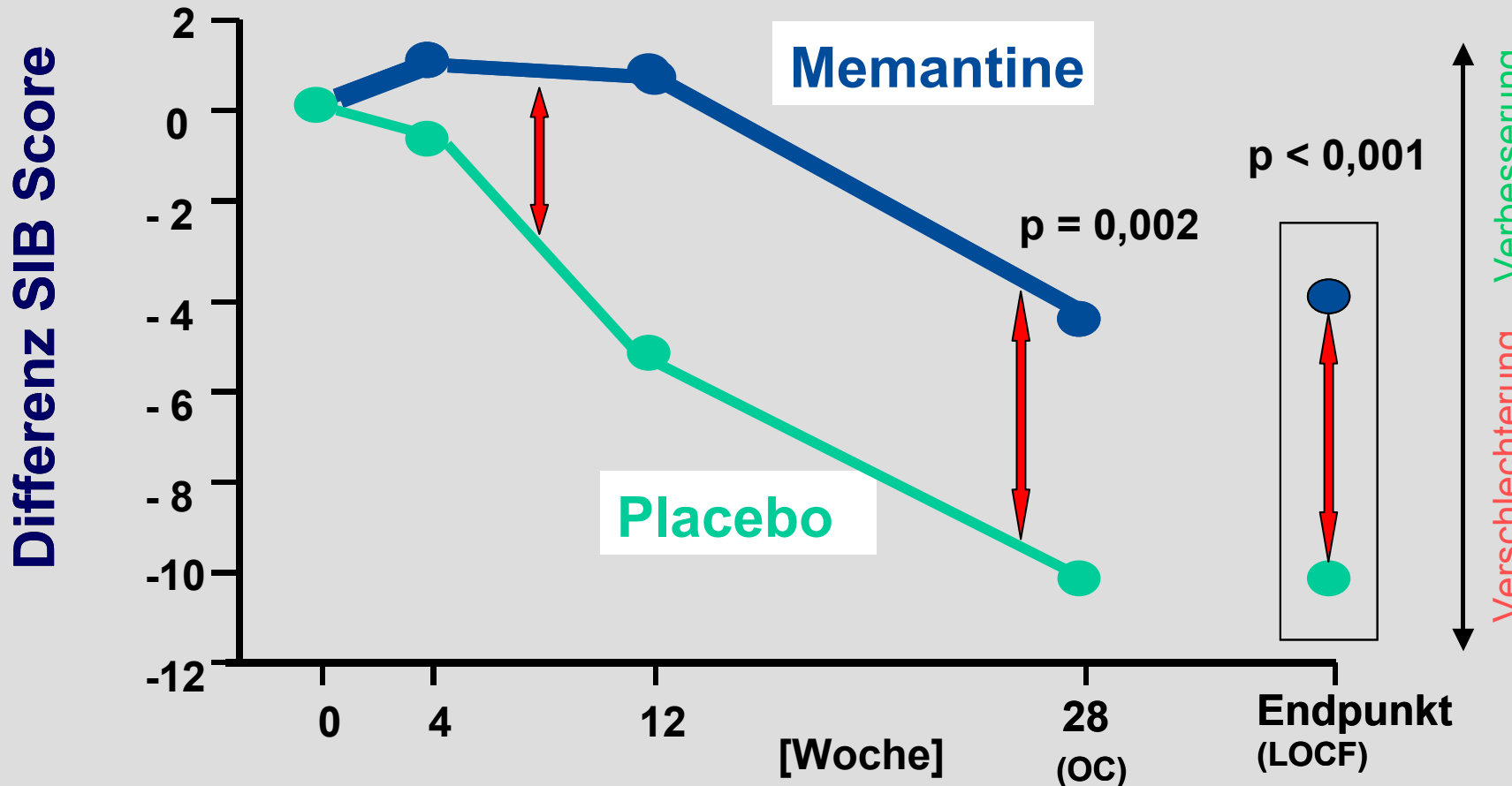
126

105

84

118

Einfluss von Memantine auf die Kognition



Patientenzahl:

Memantine

126

119

107

96

124

Placebo

126

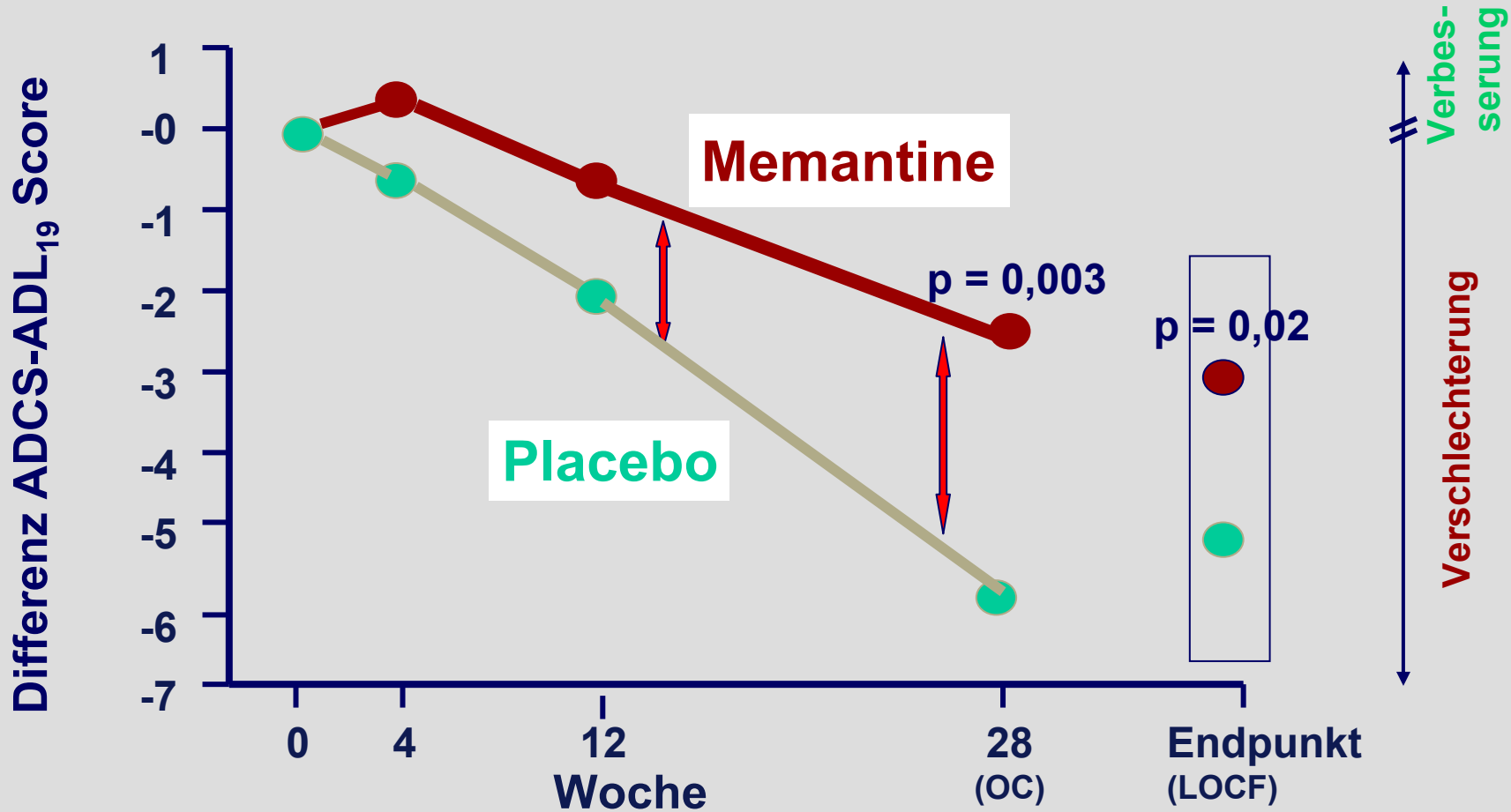
117

106

83

123

Einfluss von Memantine auf die Alltagsaktivitäten

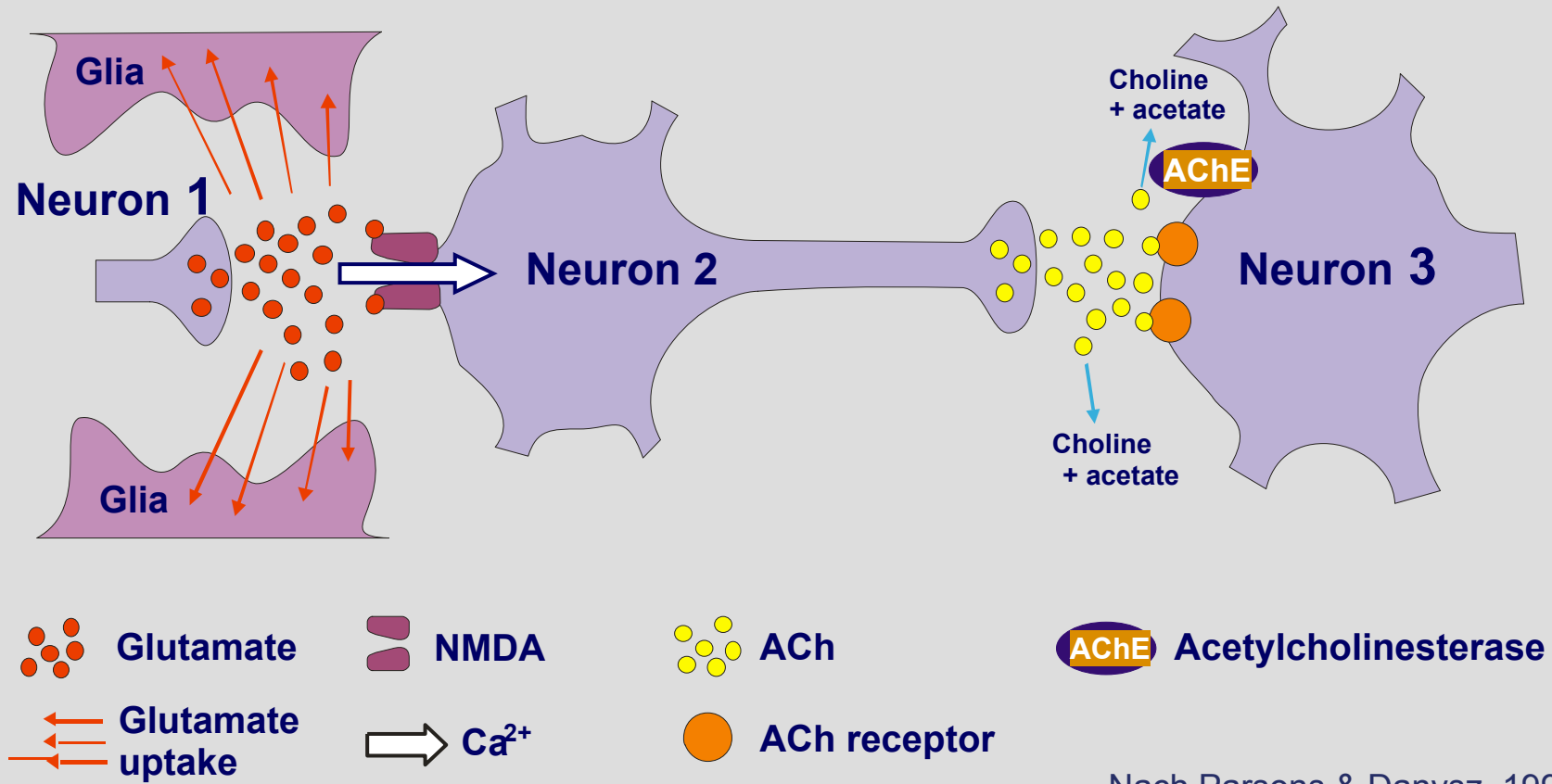


Patientenzahl:

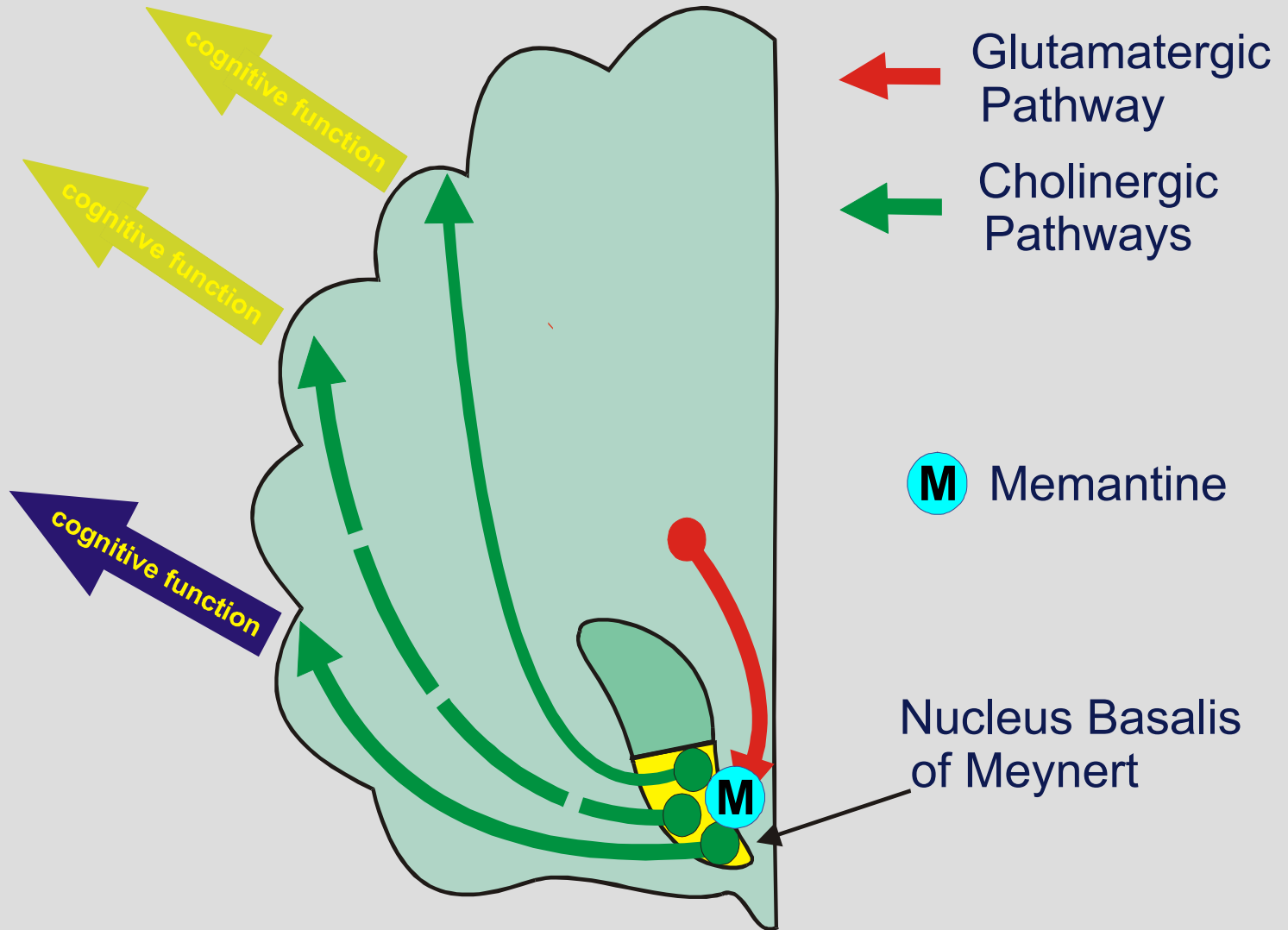
Memantine	126	119	107	97	124
Placebo	126	117	106	84	123

Pharmakologische Therapie der AD

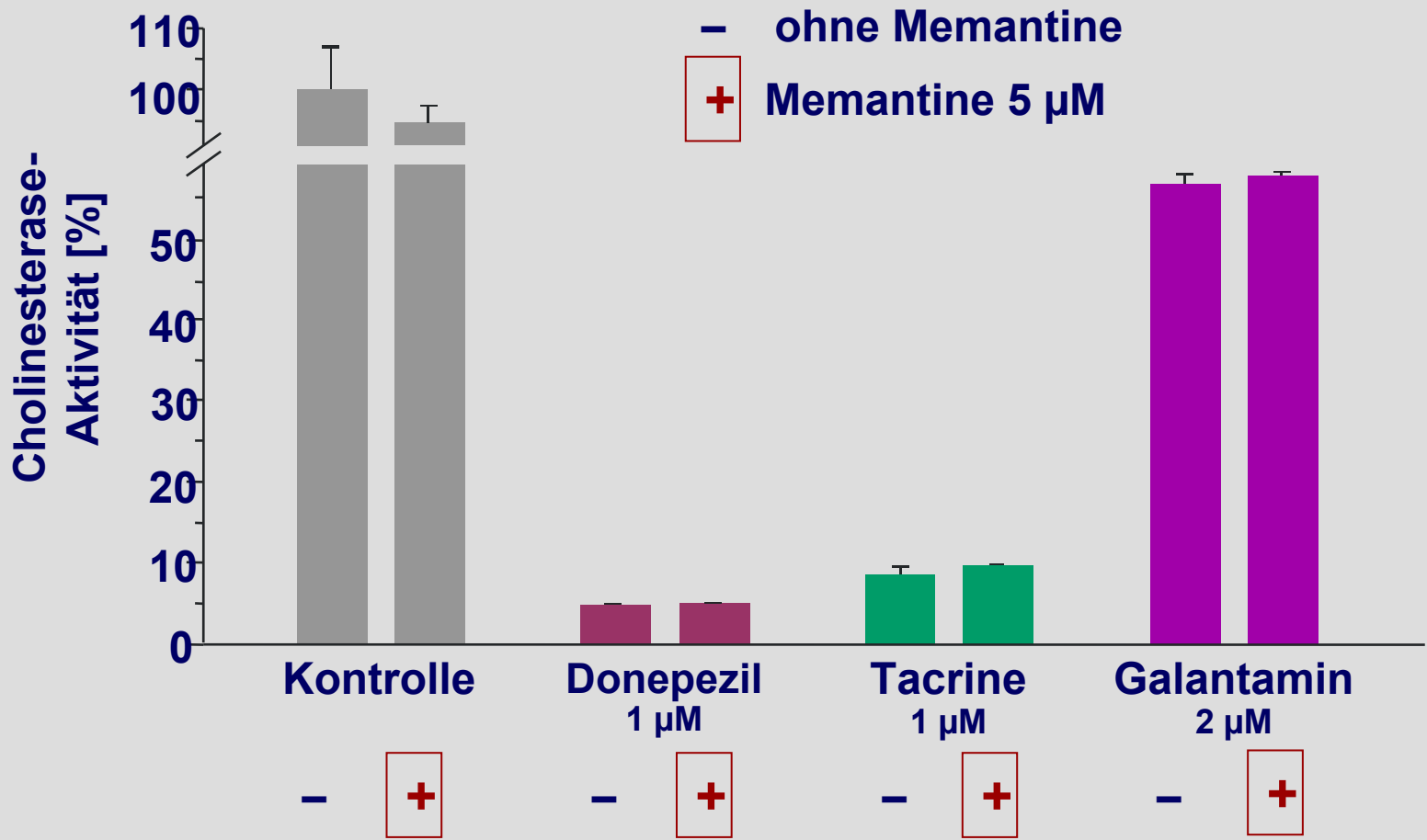
Wirken zwei Antidementiva (AChEI und NMDA-Rezeptormodulator) mit unterschiedlichem Wirkort in Kombination besser als nur eines ?



Memantine-AChE-Hemmer in Kombination: Neuroprotektion und Verbesserung der kognitiven Funktionen bei neurodegenerativen Erkrankungen



Einfluss von Memantine auf AChE-Hemmer

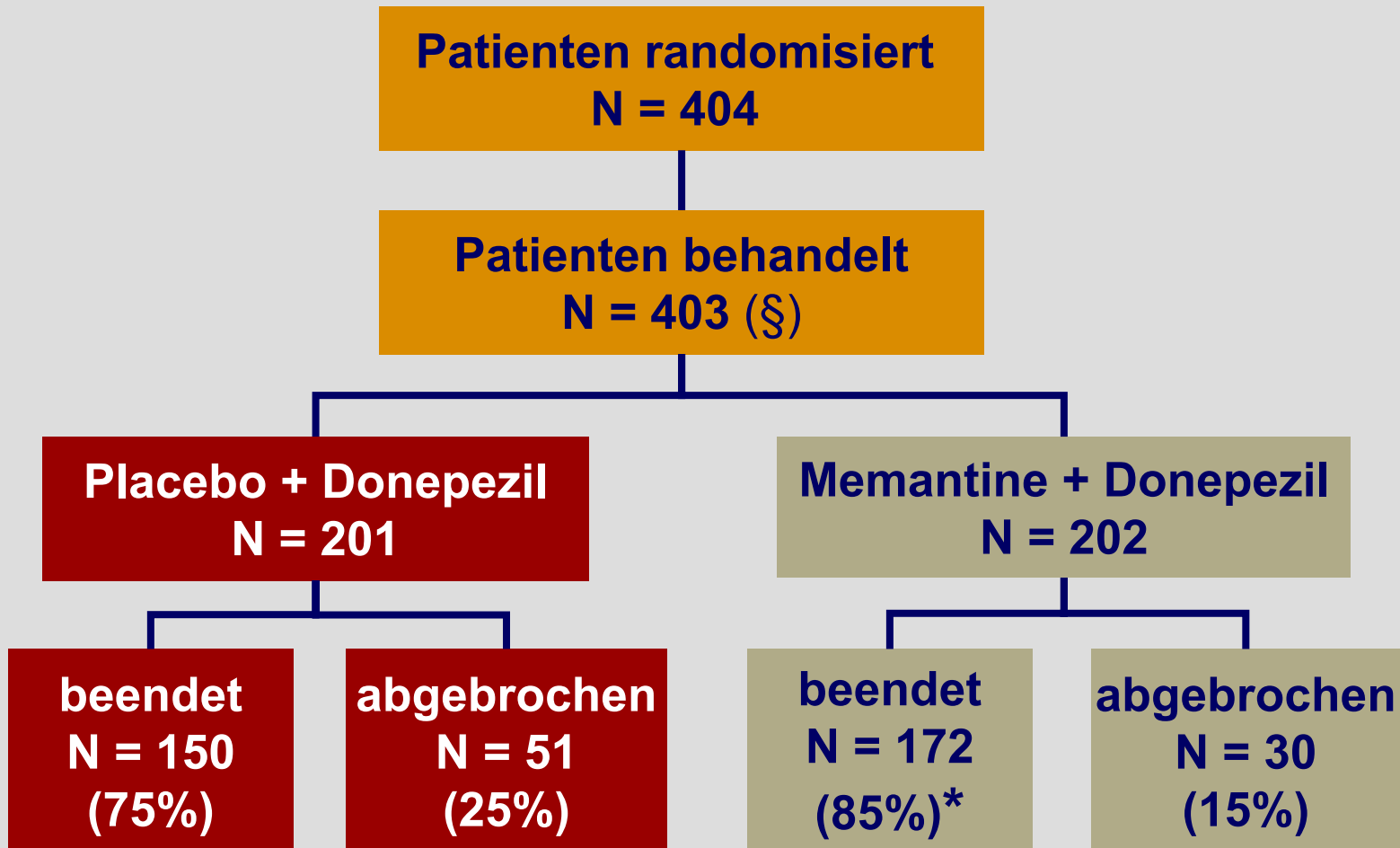


Memantine-Behandlung bei Donepezil-vorbehandelten Patienten mit mittlerer bis schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ

Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S. and Gergel I. for the Memantine Study Group

Journal of the American Medical Association (JAMA), 2004, 291: 317-324

Patientendisposition

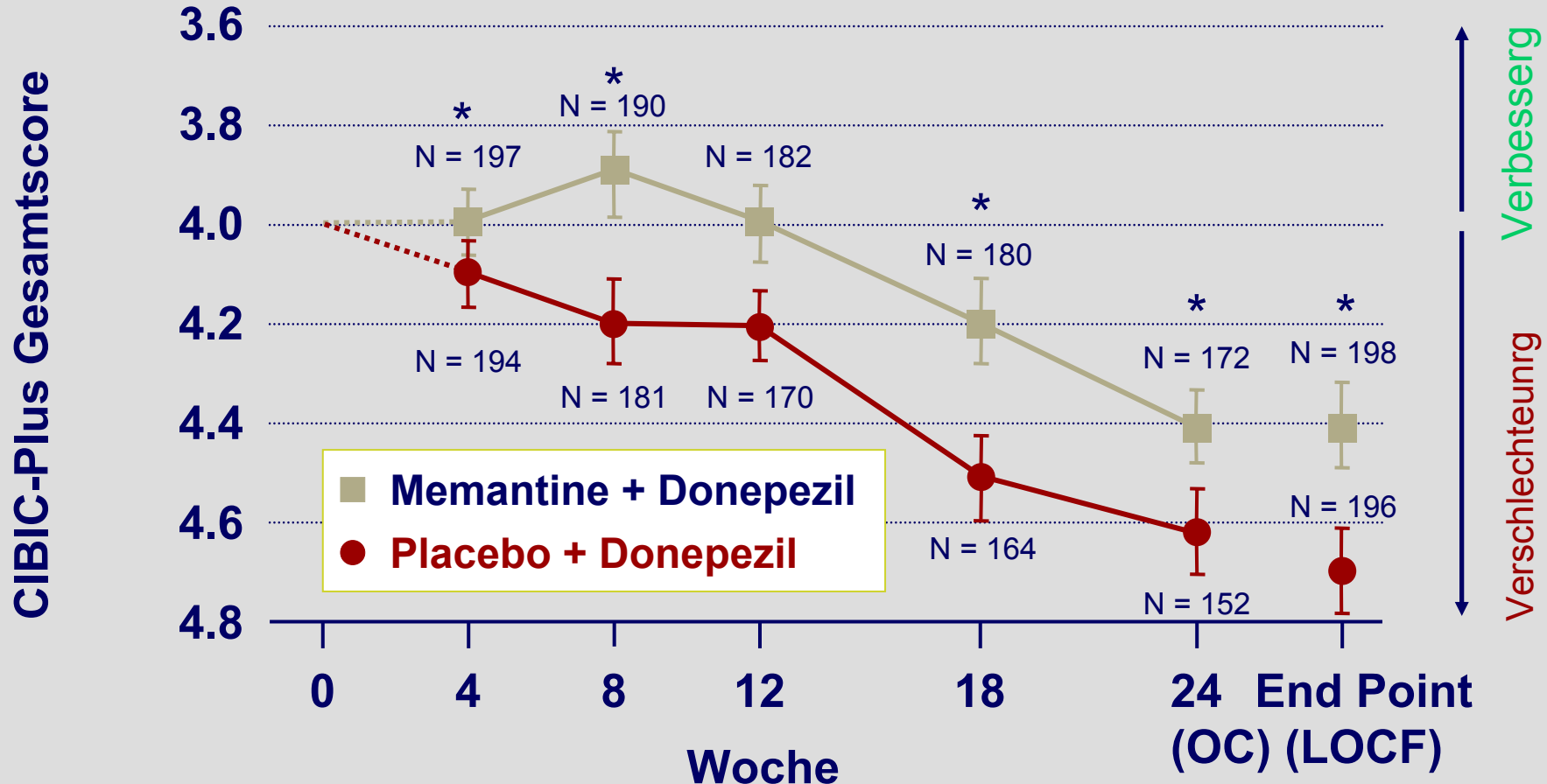


(§) Ein Patient schied aus, bevor er Studienmedikation bekam

* $p = 0.011$ versus Placebo/Donepezil (Completer)

Signifikant besserer klinischer Gesamteindruck unter Memantine

4.0 = keine Veränderung



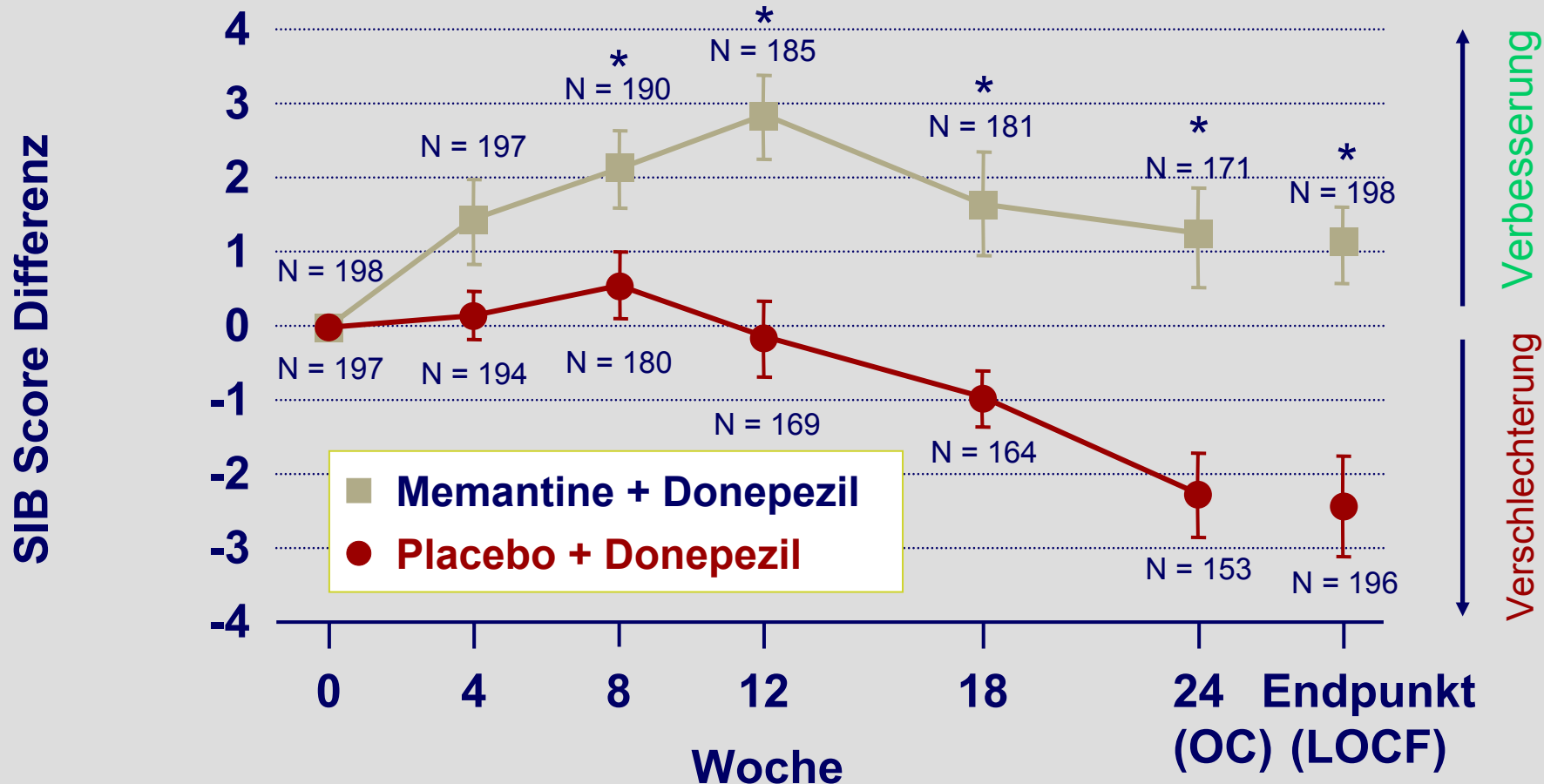
OC = Observed cases

LOCF = last observation carried forward

* p < 0.03

Anhaltende Verbesserung der Kognition (SIB) durch Memantine

Mittlere Veränderung zum Ausgangswert



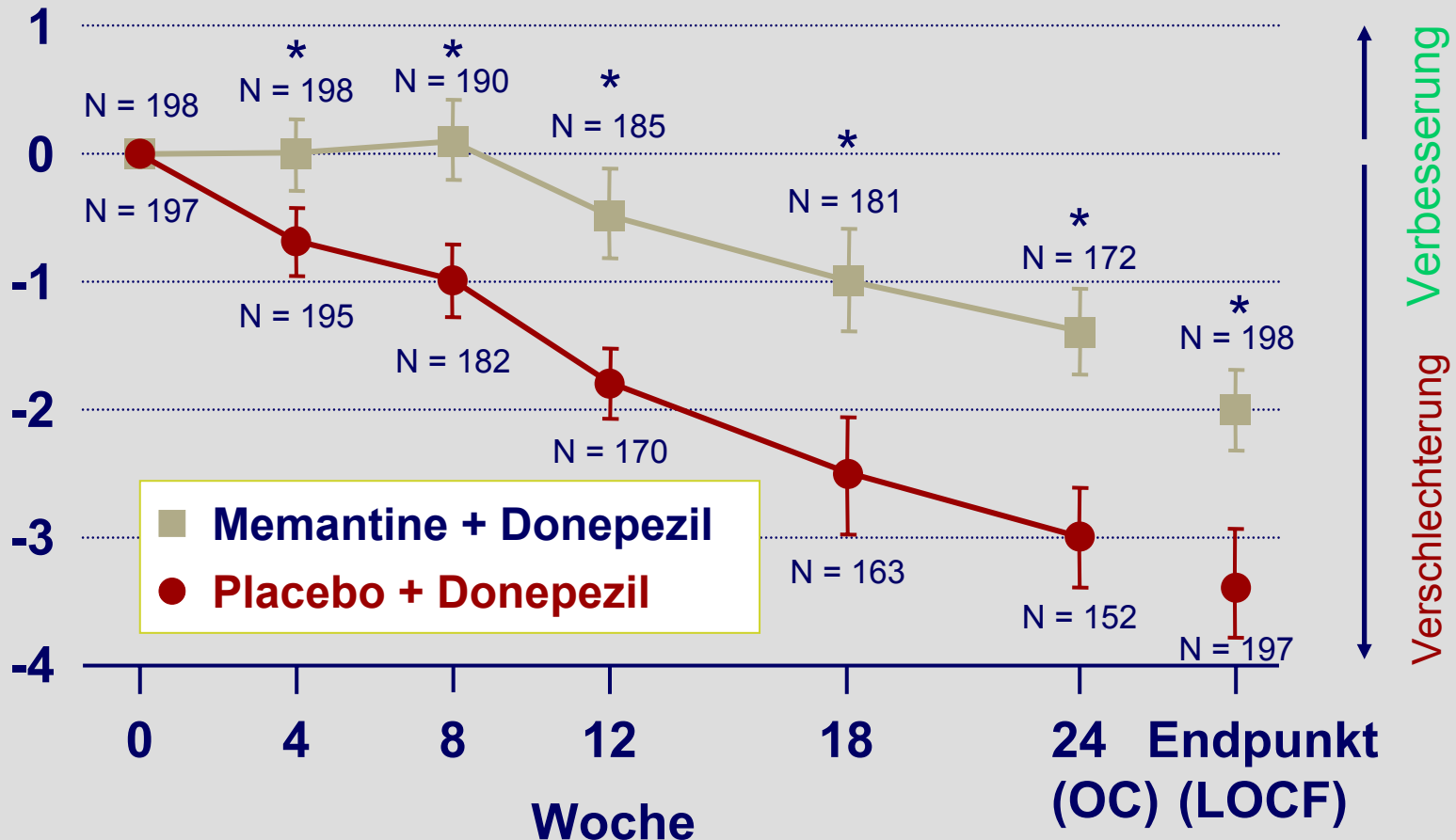
OC = Observed cases
LOCF = last observation carried forward

* $p \leq 0.03$

Signifikant längerer Erhalt der Alltagsaktivitäten durch Memantine

Mittlere Veränderung vom Ausgangswert

ADCS-ADL₁₉ Score Differenz



OC = Observed cases
LOCF = last observation carried forward

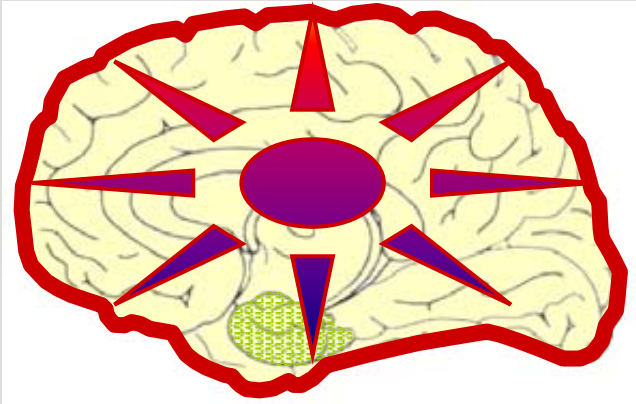
* $p \leq 0.03$

Zusammenfassung

- **Patienten mit m/s AD und mit bereits stabiler Donepezil-Therapie waren in der Kombinationstherapie mit Memantine den Patienten mit Donepezil alleine significant überlegen:**
 - **Kognition**
 - **Alltagskompetenz**
 - **Klinischer Gesamteindruck**
 - **Verhalten**
 - **Pflegeabhängigkeit**
- **Die kognitiven Verbesserungen blieben über den Untersuchungszeitraum bestehen**
- **Kombination Memantine/Donepezil war gut verträglich**
- **Diese Ergebnisse betonen den einzigartigen Wirkmechanismus des NMDA-Antagonisten Memantine**

Antidementive Wirkung auf verschiedene Neurotransmittersysteme bei AD

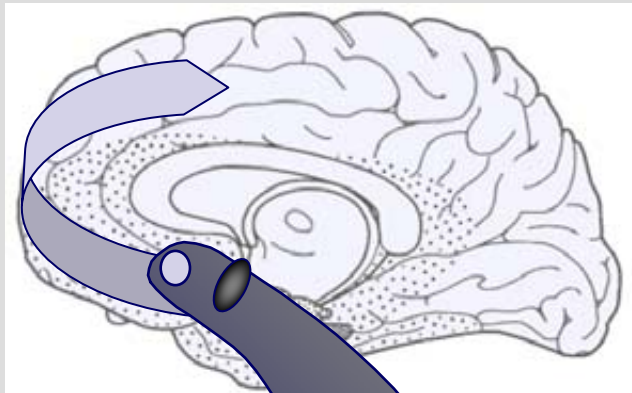
Memantine



Donepezil

Galantamin

Rivastigmin



Wie lange Behandlung mit Antidementiva ?

Solange ein Erfolg nachweisbar:

Nach 6 Monaten
Therapiekontrolle

- Tests
- Urteil Angehörige/
Pflegepersonal

Bei deutlicher
Verschlechterung

- Umstellung der Therapie
- Komedikation

Bei Verbesserung
oder Gleichbleiben

■ **Weiterbehandlung**

Zusammenfassung – Therapie dementieller Erkrankungen

- Therapeutische Intervention: je früher, umso effizienter
- Präventive Massnahmen werden immer wichtiger

