

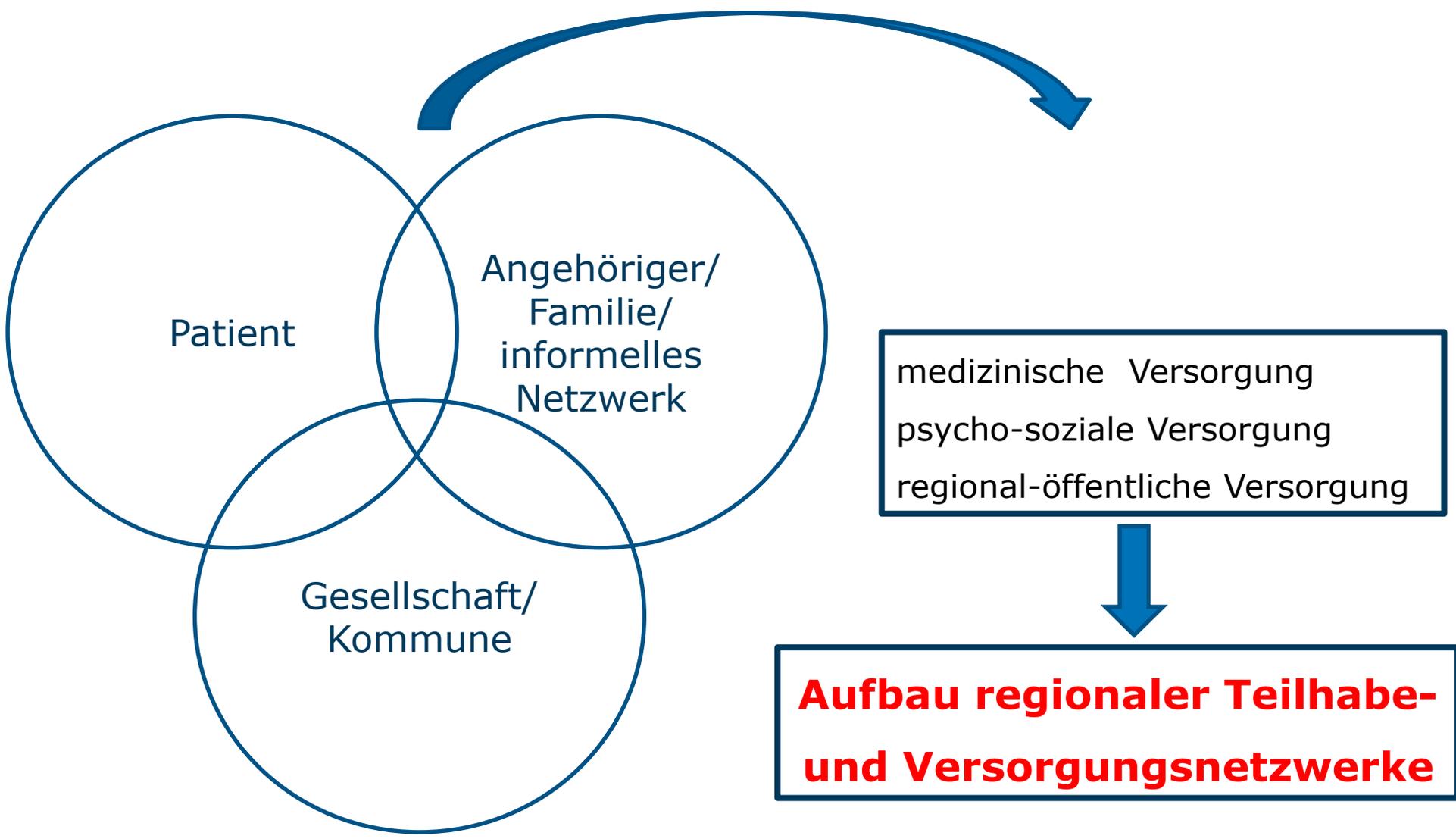
# **Prävention und Behandlung: wo stehen wir aus medizinisch- wissenschaftlicher Sicht?**

**Prof. Dr. med. Andreas Fellgiebel**

---

## **Interessenskonflikte: Vortragshonorare von Biogen und Shire (2018, 2020)**

## Demenz ist eine komplexe Erkrankung

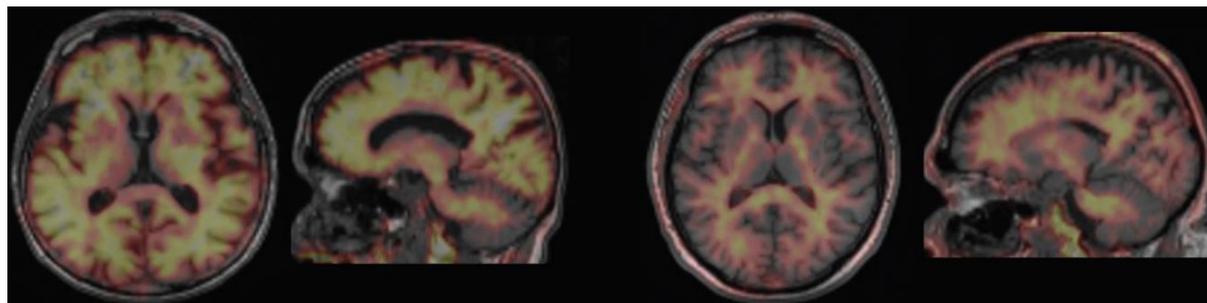


## Entwicklung Alzheimer-Erkrankung

Prävention!

Krankheits-  
modifikation

keine  
Symptome



5-15 Jahre

leichte  
Symptome

Kurzzeitgedächtnis, Merkfähigkeit

Wortfindung

Reizbarkeit, Depression

Aufmerksamkeit

Sozialer Rückzug, Apathie

Angst

1-4 Jahre

Demenz

zeitliche Orientierung

Affektlabilität

planendes Denken und Handeln

emotionale Indifferenz

räumliche Orientierung

Urteilsvermögen, abstraktes Denken

situative Orientierung

8-12 Jahre

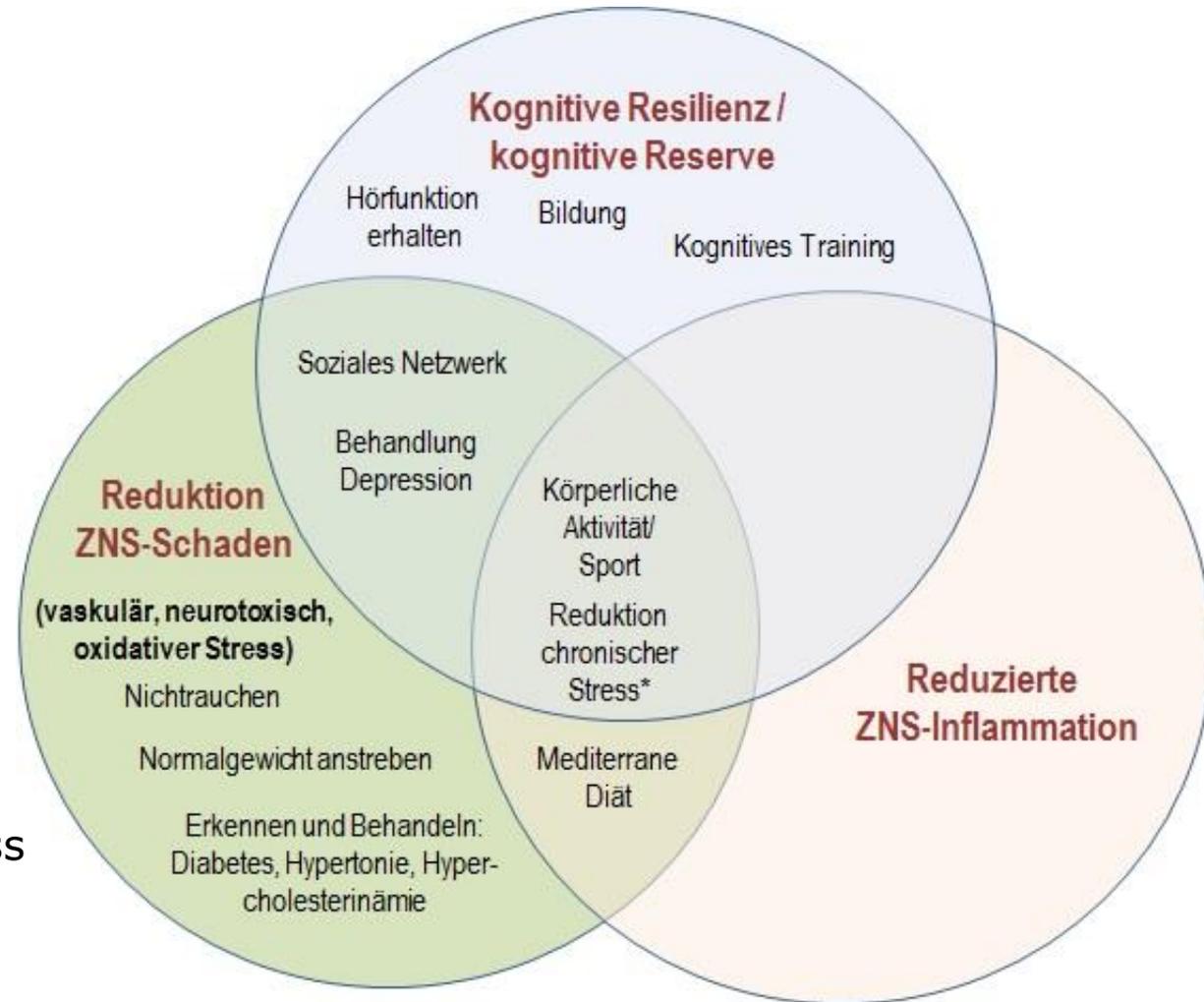


# Prävention

## Prävention wirkt!

## Modifizierbare Risiko- Faktoren machen 1/3 des Demenzrisikos aus!

- Körperliche Aktivität
- Bildung
- Geistige Aktivität
- Reduktion Gefäßrisiko
- Soziales Netz!
- Mediterrane Diät
- Reduktion chronischer Stress
- Hörfunktion!



Modifiziert nach: Livingston et al. *Lancet* 2017;390(10113):2673-2734; Livingston et al. *Lancet* 2020 Published online [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)  
s. auch: Fellgiebel *Nervenarzt*. 2018;89(7):773-778

## Prävention wirkt!

## Modifizierbare Risiko- Faktoren machen 1/3 des Demenzrisikos aus!

- Körperliche Aktivität
- Bildung
- Geistige Aktivität
- Reduktion Gefäßrisiko
- Soziales Netz!
- Mediterrane Diät
- Reduktion chronischer Stress
- **Hörfunktion!**

	Relative risk for dementia (95% CI)	Risk factor prevalence	Communality	Unweighted PAF	Weighted PAF*
<b>Early life (&lt;45 years)</b>					
Less education	1.6 (1.3-2.0)	40.0%	61.2%	19.4%	7.1%
<b>Midlife (age 45-65 years)</b>					
Hearing loss	1.9 (1.4-2.7)	31.7%	45.6%	22.2%	8.2%
Traumatic brain injury	1.8 (1.5-2.2)	12.1%	55.2%	9.2%	3.4%
Hypertension	1.6 (1.2-2.2)	8.9%	68.3%	5.1%	1.9%
Alcohol (>21 units/week)	1.2 (1.1-1.3)	11.8%	73.3%	2.1%	0.8%
Obesity (body-mass index $\geq 30$ )	1.6 (1.3-1.9)	3.4%	58.5%	2.0%	0.7%
<b>Later life (age &gt;65 years)</b>					
Smoking	1.6 (1.2-2.2)	27.4%	62.3%	14.1%	5.2%
Depression	1.9 (1.6-2.3)	13.2%	69.8%	10.6%	3.9%
Social isolation	1.6 (1.3-1.9)	11.0%	28.1%	4.2%	3.5%
Physical inactivity	1.4 (1.2-1.7)	17.7%	55.2%	9.6%	1.6%
Diabetes	1.5 (1.3-1.8)	6.4%	71.4%	3.1%	1.1%
Air pollution	1.1 (1.1-1.1)	75.0%	13.3%	6.3%	2.3%

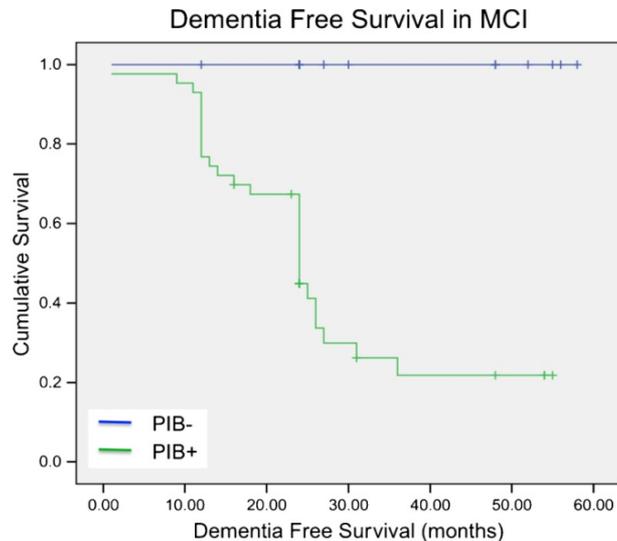
Data are relative risk (95% CI) or %. Overall weighted PAF=39.7%. PAF=population attributable fraction. \*Weighted PAF is the relative contribution of each risk factor to the overall PAF when adjusted for communality.

**Table 1: PAF for 12 dementia risk factors**

Livingston et al. *Lancet* 2020 Published online [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6) ; s. auch: Fellgiebel 2018, *Nervenarzt* ;89(7):773-778

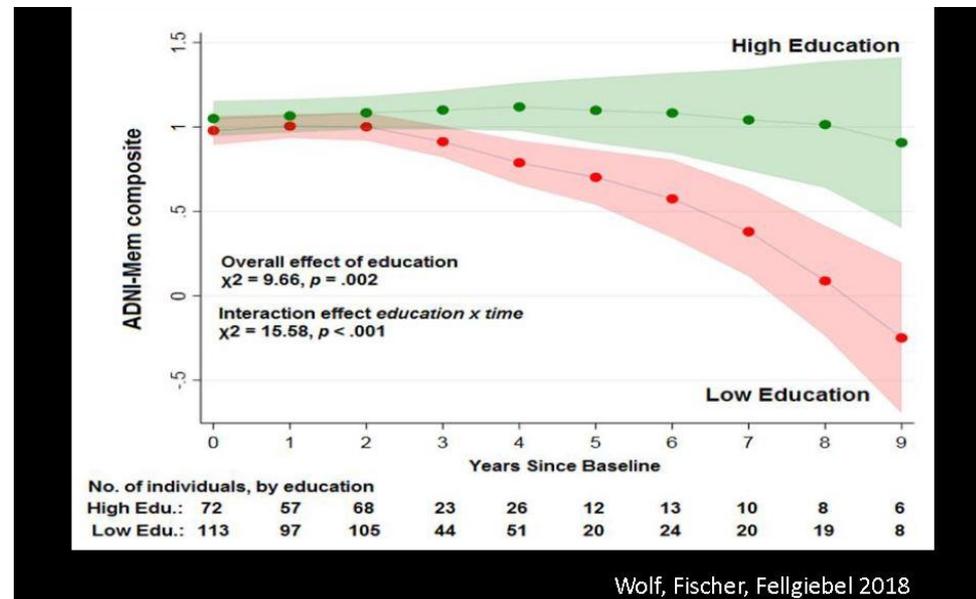
## Effekt von Bildung auf Alzheimer-Entwicklung

Keine Entwicklung einer Alzheimer-Demenz ohne (Amyloid-)Plaques



2013 *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;40:104-14

Bildung reduziert die Entwicklung von Gedächtnisstörungen bei kognitiv Gesunden mit pathologischem zerebralem Amyloid deutlich



*Impact of Resilience on the Association Between Amyloid- $\beta$  and Longitudinal Cognitive Decline in Cognitively Healthy Older Adults.* Wolf D, Fischer FU, Fellgiebel A. 2019  
*J Alzheimers Dis.*;70(2):361-370

# Frühe Behandlung

## Patienten und Angehörige leiden von Beginn an!

### Patienten stehen unter chronischem Stress:

- **erhöhte Depressionsraten auch bei MCI**, insbesondere amnestic MCI
- Depressive aMCI Patienten zeigen schnellere Demenzentwicklung!

*Dlugaj et al. J Alzheimers Dis. 2015;45(1):159-74*

*Kida et al. J Alzheimers Dis. 2016;51(2):405-15*

*Mourao et al. Int J Geriatr Psychiatry. 2016;31(8):905-11, Metaanalyse*

*Defrancesco et al. J Alzheimers Dis. 2017;59(4):1439-1448*

### Partner stehen auch schon bei MCI unter chronischem Stress:

#### Depressionsprävalenz 23% (CES-D score $\geq 16$ )

*Syst. Review: Seeher et al. Alzheimers Dement. 2013;9(3):346-55*

Höhere Cortisolspiegel sind mit stärkerem kognitivem Abbau bei Amyloid-positiven kognitiv gesunden Älteren (preclinical AD) assoziiert .

*Pietrzak et al. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2017;2(1):45-52*

**Psychologische Interventionen** bei MCI-AD (Metaanalyse, 6 Studien, n = 439, MW Alter 77 Jahre, MW **MMSE Interventionsgruppe: 24.8**)

Interventionen: Psychoedukation, KVT, IPT, Tai Chi, Qigong

*Ortega et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD009125.*

## **Stressmodulation!**

### ***Positiver Effekt auf Wohlbefinden, QoL und kognitiven Abbau***

**Cortisol-level Serum:** *Lehallier et al. JAMA Neurol. 2016;73(2):203-212*

**Cortisol-level CSF:** *Popp et al. Neurobiol Aging. 2015;36(2):601-7*

**Achtsamkeit und Meditation:** *Rev Neurosci. 2018;29(7):791-804*

### **Körperliche Aktivität/ körperliches Training**

#### ***Positiver Effekt auf Wohlbefinden und kognitiven Abbau***

*de Souto Barreto P et al. DSA MAPT Study Group. J Sci Med Sport. 2018;21(1):52-57*

**Meta-analyse:** *Song et al. Int J Nurs Stud. 2018;79:155-164*

### **Depressionsbehandlung**

#### ***Förderung resilienter Mechanismen***

*Bartels et al. Am J Psychiatry. 2018;175(3):232-241*

## Angehörige

### Identifikation der Stressoren

- Praktische Betreuungsaufgaben
- Verhaltensänderungen
- Beziehungsverlust, partnerschaftliche Konflikte, Rollenwechsel
- Bedürfniskonflikte
- Finanzielle Belastung
- Arbeitsbezogene Konflikte
- Familienbezogene Konflikte

### Beratungs-, Unterstützungs- und Behandlungsangebote

Psychoedukation, Kommunikation, Selbstsorge, Entspannung

**Schon die Teilnahme an einer Angehörigengruppe wirkt stressreduzierend!**

*Chien et al. 2011 Int J Geriatr Psychiatry;26(10):1089-98*

### Dyadische Perspektive!

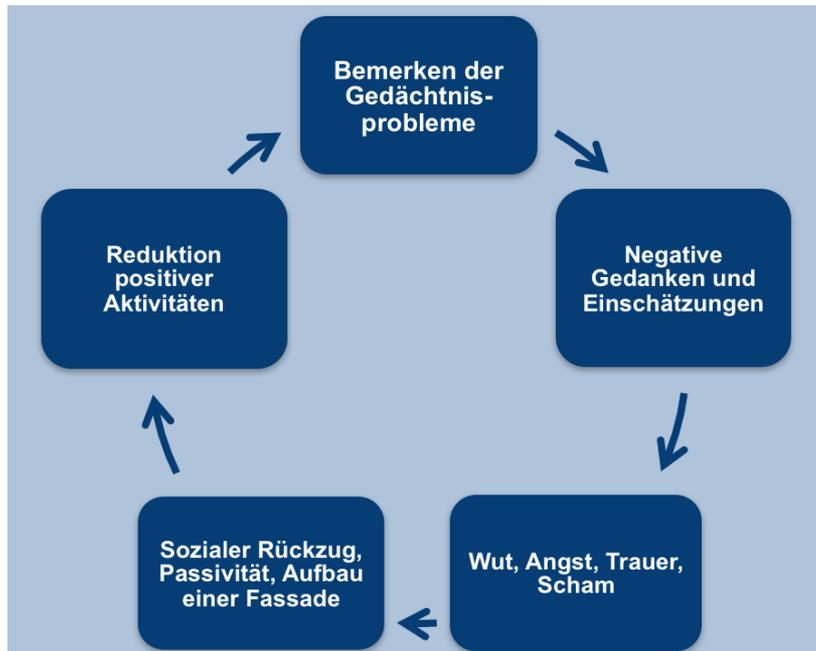
[Wuttke-Linnemann A, Baake R, Fellgiebel A](#) 2019 J Alzheimers Dis; 68(4):1325-1337

**Dyadic Wind of Change: New Approaches to Improve Biopsychological Stress Regulation in Patients with Dementia and Their Spousal Caregivers**

## Ambulante Psychotherapiegruppe für Patienten mit MCI / leichter Demenz und ihre Partner

(MMSE MW 24, Range: 23-27)  
seit 2003

### ▪ Teufelskreis Gedächtnisprobleme durchbrechen



### ▪ Partnerschaft stärken, aktiv teilnehmen

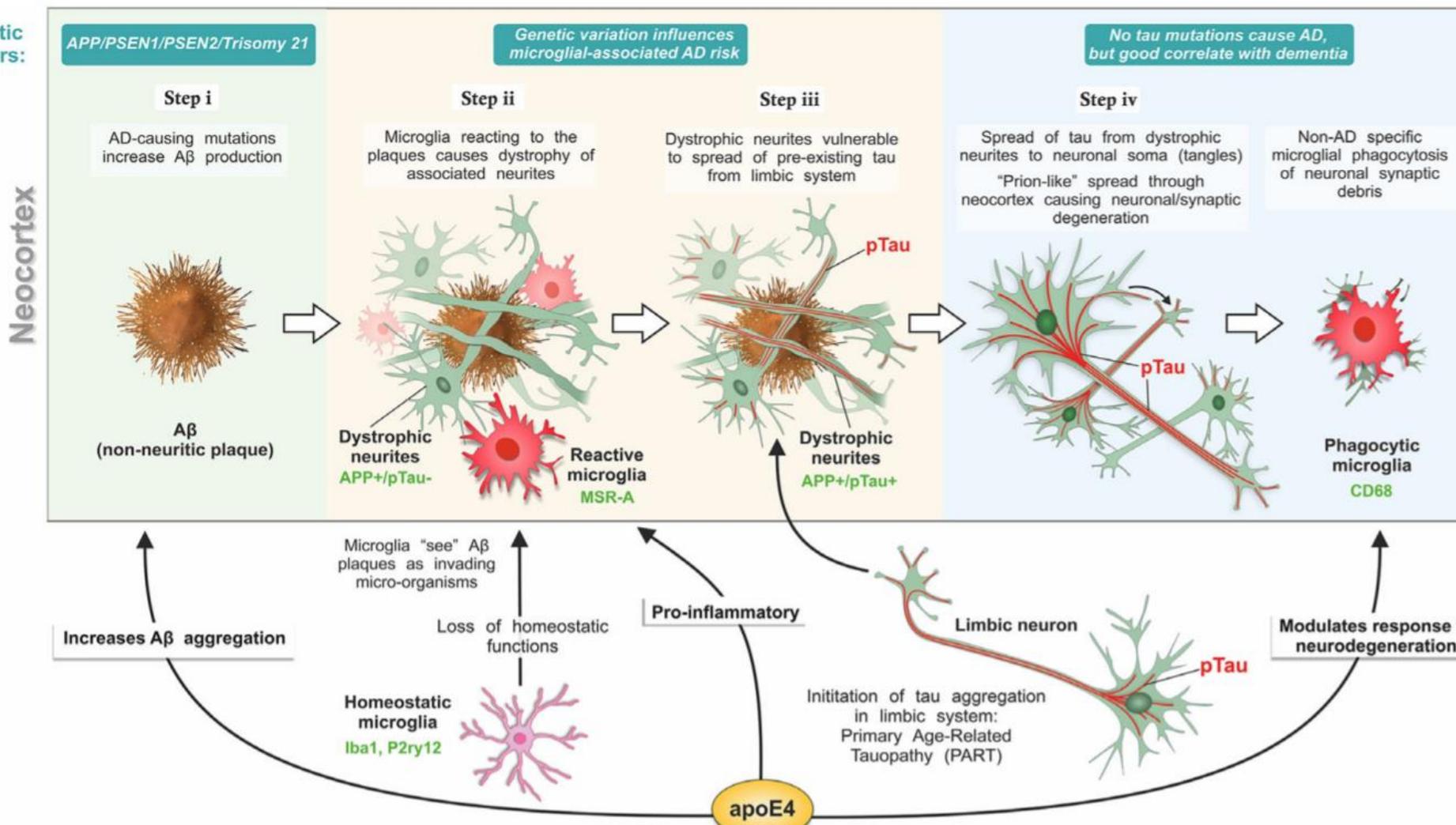


# **Neue Medikamente**

# **Krankheitsmodifikation**

## Entwicklung Alzheimer Pathologie

Genetic Factors:



## Was wir bereits gelernt haben:

Erfolge lassen sich bei **leicht betroffenen Patienten** erwarten (MCI, leichte Demenz, klinisch asymptomatische mit Hirnpathologie).

Die zur modifizierende Pathologie muss nachgewiesen sein (z.B. Amyloid).

## Wovon wir ausgehen können:

Unterschiedliche Verlaufstypen der neurodegenerativen Erkrankungen haben unterschiedliche Hirnpathologie(-muster) – und sprechen wahrscheinlich unterschiedlich an auf Krankheits-modifizierende Medikation.  
*Qiu Y et al. Neurology 2019*

Der Wirkungsbereich der Krankheits-modifizierenden Medikation liegt in der **Sekundär-Prävention**, die Effektstärke wird eher gering (bis moderat) sein.

# **Angriffspunkte für neue Medikamente:**

## **B-Amyloid**

## **Tau**

Apolipoprotein E (apoE)/ Lipide / Lipoprotein Rezeptoren

Neurotransmitter Rezeptoren

Neurogenesis

## **Inflammation**

## **oxidativer Stress**

Zelltod

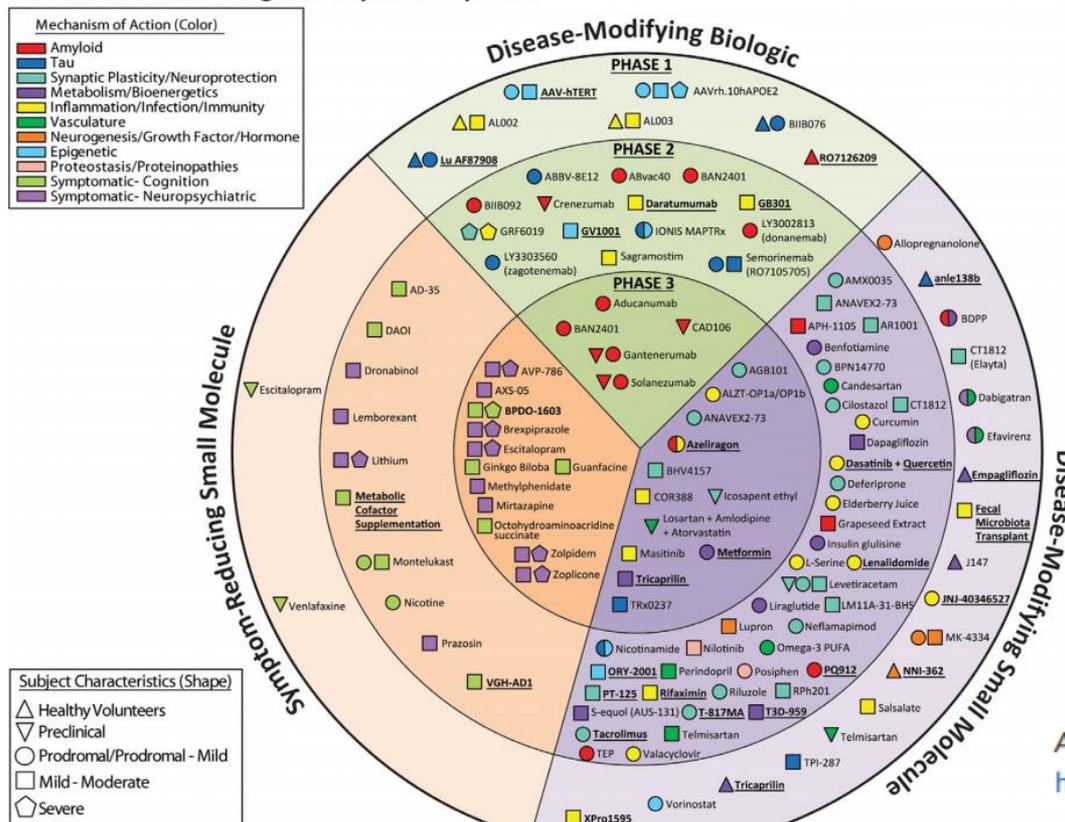
proteostasis/proteinopathies, metabolism/bioenergetics, vasculature, growth factors/hormones, synaptic plasticity/neuroprotection, epigenetics

## Pipeline:

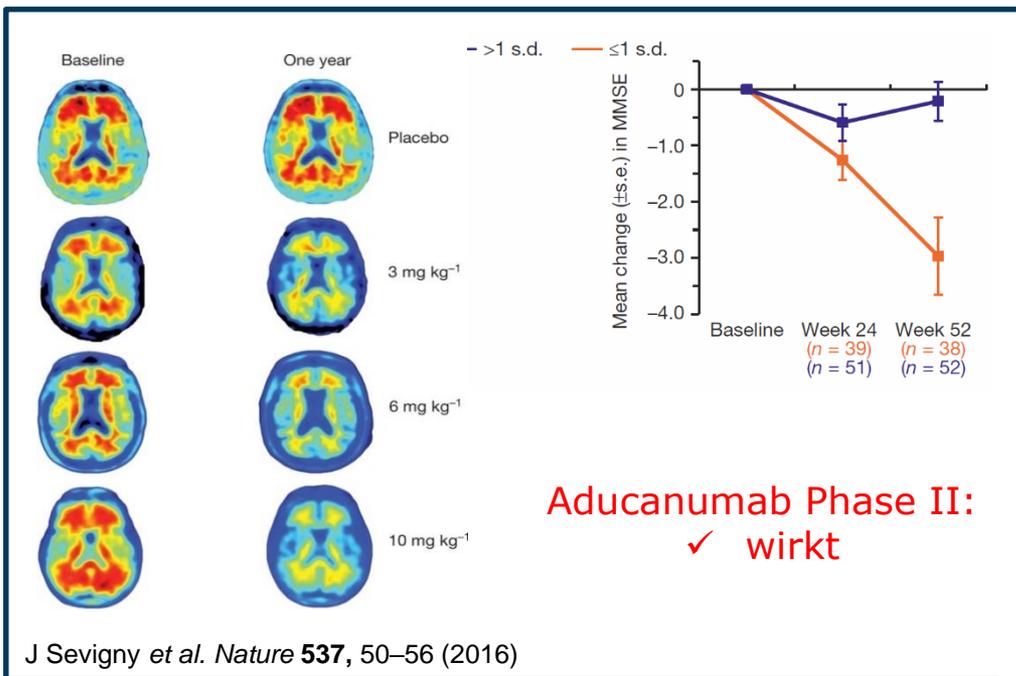
2020 gibt es 121 klinische Studien zur medikamentösen Behandlung der Alzheimer Erkrankung (clinicaltrials.gov).

Zur Durchführung der momentan rekrutierenden Studien werden 31.314 Patienten/Probanden benötigt.

2020 Alzheimer's Drug Development Pipeline

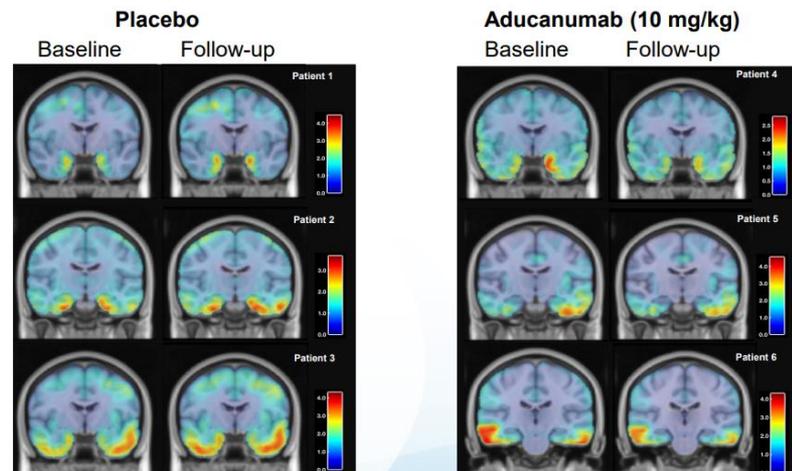


# Krankheits-modifizierende Behandlung



CTAD 2019, San Diego, CA, USA  
December 5, 2019

## Tau-PET

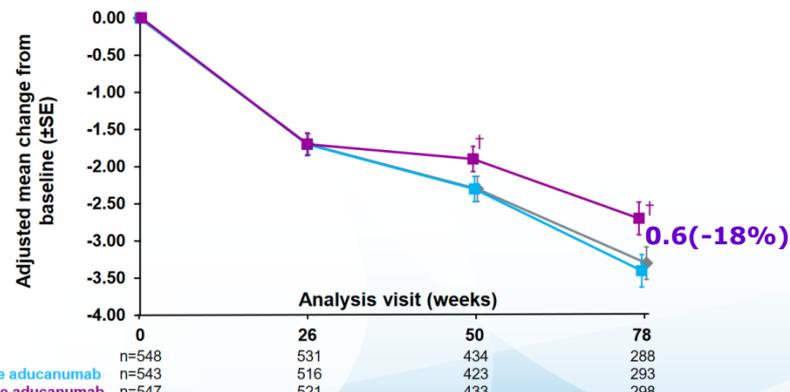
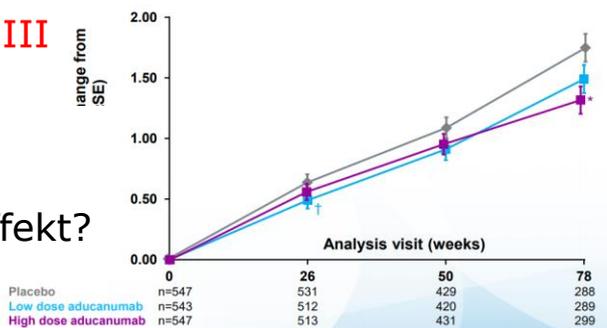


EMERGE: Longitudinal change from baseline in MMSE

EMERGE: Longitudinal change from baseline in

**Aducanumab Phase III  
? wirkt**

EMERGE vs.  
ENGAGE:  
Kumulativer Dosisseffekt?



# Krankheits-modifizierende Behandlung

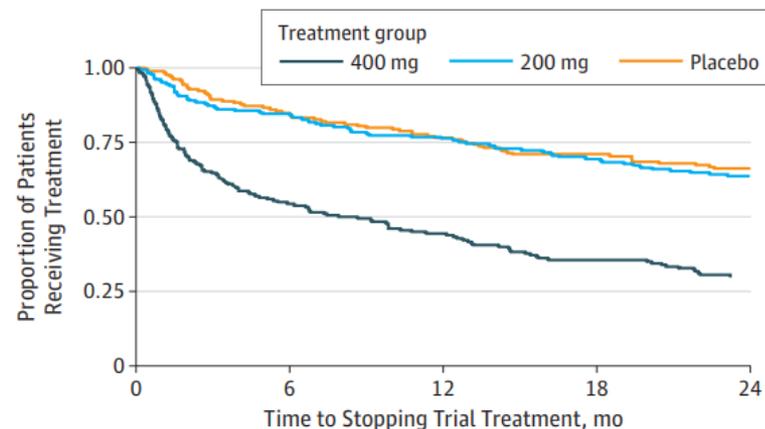
JAMA Neurology | **Original Investigation**

## Minocycline at 2 Different Dosages vs Placebo for Patients With Mild Alzheimer Disease A Randomized Clinical Trial

*JAMA Neurol.* 2020;77(2):164-174. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3762

Minocycline ist ein **entzündungshemmendes Tetracycline**, das die Blut-Hirn-Schranke überwindet und proinflammatorische Microglia hemmt. In vitro: schützt gegen A $\beta$ -induzierten Zelltod, hemmt A $\beta$ -Fibrillierung. In transgenen Mäusen: verhindert A $\beta$  Ablagerung and Zelltod; reduziert Tau Phosphorylierung insoluble tau... ; schützt hippocampale Neurogenese unter Anwesenheit von A $\beta$ , reduziert Interleukin and TNF.

Minocycline hydrochloride, **400 mg, was poorly tolerated, with 28.8% of participants (53 of 184) completing 2 years of treatment**, significantly fewer than in the 200-mg group (61.9% [112 of 181]) or the placebo group (63.7% [114 of 179];  $P < .001$ )



# Krankheits-modifizierende Behandlung

JAMA Neurology | **Original Investigation**

## Minocycline at 2 Different Dosages vs Placebo for Patients With Mild Alzheimer Disease A Randomized Clinical Trial

*JAMA Neurol.* 2020;77(2):164-174. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3762

Characteristic	Patients No. (%)		
	Minocycline Hydrochloride, 400 mg (n = 184)	Minocycline Hydrochloride, 200 mg (n = 181)	Placebo (n = 179)
Age, y			
<65	22 (12.0)	22 (12.2)	21 (11.7)
65-74	68 (37.0)	66 (36.5)	66 (36.9)
≥75	94 (51.1)	93 (51.4)	92 (51.4)
Age, mean (SD), y	74.3 (8.0)	74.1 (8.4)	74.6 (8.1)
sMMSE score <sup>a</sup>			
24-26	100 (54.3)	97 (53.6)	96 (53.6)
27-30	84 (45.7)	84 (46.4)	83 (46.4)
sMMSE score, mean (SD) <sup>a</sup>	26.4 (1.9)	26.5 (1.9)	26.4 (1.8)

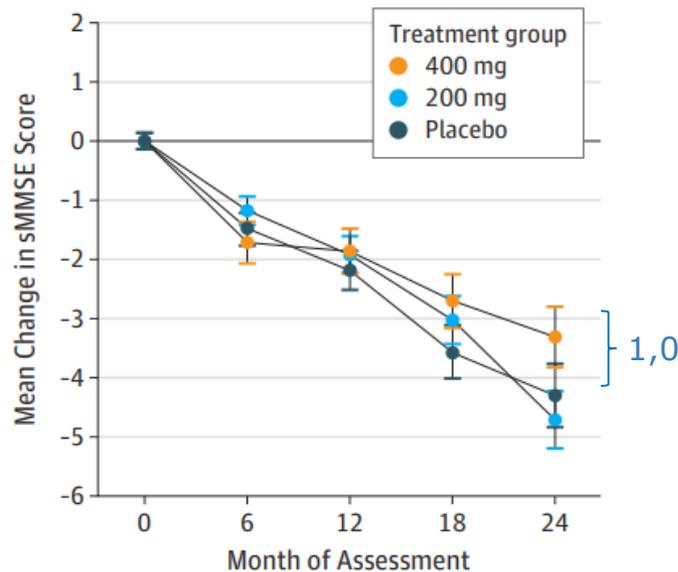
# Krankheits-modifizierende Behandlung

JAMA Neurology | **Original Investigation**

## Minocycline at 2 Different Dosages vs Placebo for Patients With Mild Alzheimer Disease A Randomized Clinical Trial

*JAMA Neurol.* 2020;77(2):164-174. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3762

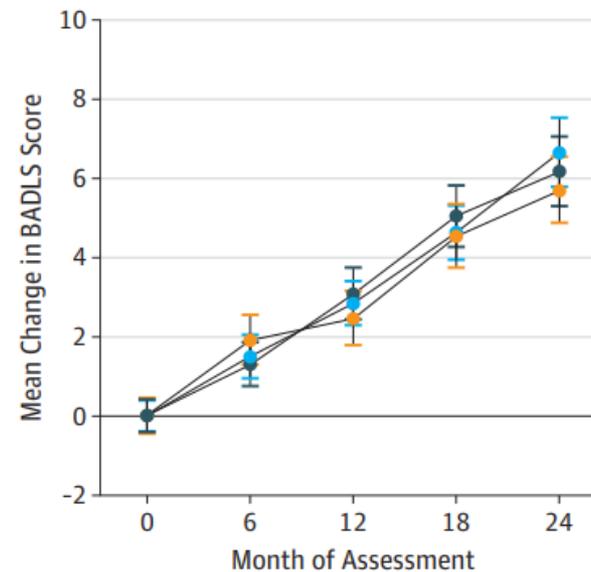
**A** Change in sMMSE score from baseline to month 24



No. of observations

400 mg	183	159	139	127	119
200 mg	181	172	158	146	144
Placebo	178	167	156	147	140

**B** Change in BADLS score from baseline to month 24



No. of observations

400 mg	183	159	140	128	118
200 mg	181	172	157	146	142
Placebo	177	164	155	148	137

## Versorgungsbedarfe Demenz entlang des Erkrankungsverlaufes

	Allgemeine Maßnahmen/ vor der Erkrankung	Frühes Erkrankungsstadium	Fortschreitender Verlauf	Am Ende des Lebens
	<b>Medikamentöse Krankheits-Modifikation</b>			
Medizinische Versorgung	Prävention (Lebensstil, Risikofaktoren, Resilienz), Schulungen (Ärzte, Pflege, MFAs)	Frühe Diagnostik, medizinische Therapie, Sekundär-Prävention	Patentenzentrierte Behandlung, Behandlung von Ko-Morbiditäten, Komplikationen, Sekundär- Prävention Patienten und Angehörige	Patentenzentrierte Behandlung, palliative Versorgung
Psycho- soziale Versorgung	Entstigmatisierung, Vorsorgevollmacht, Patientenverfügung	Beratung und Begleitung von Patienten und Angehörigen, Bestimmung Versorgungsbedarf, Stärkung Resilienz	Stärkung Resilienz, Umgang mit Demenz-bedingten Belastungen, Ressourcen- orientierte Aktivierung, Organisation und Finanzierung Hilfen	Organisation und Finanzierung Hilfen, Unterstützung/Entlastung für Angehörige
Regional- öffentliche Versorgung	Information über Krankheitsbild, Präventions- , Diagnose-, Therapie- und Versorgungsmöglichkeiten	Vorhaltung Pflegestützpunkte, Vorhaltung Case Management, medizinische Versorgung, ambulante Dienste, Ehrenamt, Ansprechpartner für Organisation und Finanzierung Hilfen und Entlastung, Inklusion, Partizipation, Wohnen		Unterstützung ambulante Palliativversorgung, Hospizplätze

## Zusammenfassung und Fazit

Demenzen sind komplexe Erkrankungen, die einer multidimensionalen, patientenzentrierten Behandlung unter Einbeziehung der mitbetroffenen Angehörigen bedürfen.

Eine Weiterentwicklung effektiver medizinischer Versorgung kann nur im Rahmen regionaler Teilhabe- und Versorgungsnetzwerke erfolgen - in kommunaler Verantwortung (hohe psychosoziale Bedarfe! vorgehaltene Angebotsstruktur, unterschiedliche regionale Strukturen).

Medizin, Pflege, Psychologie, Sozialarbeit und Wissenschaft:

Es besteht **Nachholbedarf in Wissenschaft und Versorgung** bzgl.

- Diagnostik/ früher Diagnostik, verbunden mit früher Therapie und bedarfsgerechter psychosozialer Begleitung (ambulantes Case Management)
- ambulante, nicht-medikamentöse Verhaltensmodulation (z.B. Pflegeexperten)
- Begleit- und Behandlungsangebote für Angehörige
- Effektivität präventiver Möglichkeiten (auch Schulung von Ärzten und Information der Bevölkerung über gesicherte Effektivität)
- bessere Unterstützung der Hausärzte, patientenzentrierte Behandlung bei großen Unterschieden der Bedarfe (interindividuell und im Behandlungsverlauf) leisten zu können (nicht nur Schulungsangebote)

## Zusammenfassung und Fazit II

Entwicklung wirksamer und nützlicher krankheitsmodifizierender Medikamente im Sinne von primär- oder sekundär-präventiver Behandlungen – bei gleichzeitiger Entmystifizierung („zukünftige Heilungsmöglichkeiten der Demenz“).