

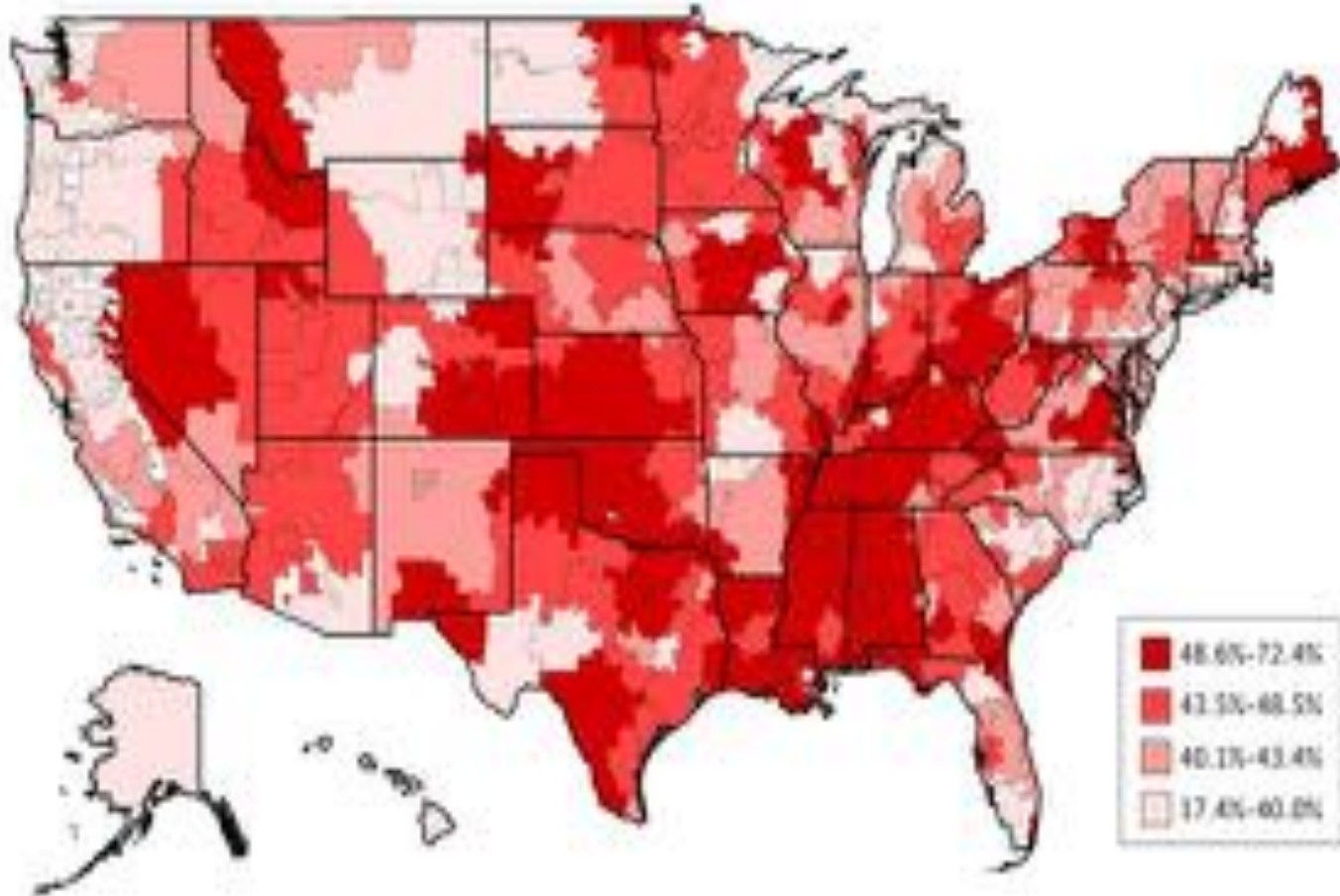
Realität der Behandlung der Parkinsondemenz

Mantri S et al., JAMA Neurol. 2019 Jan 1;76(1):41-9 (62).

- Von 268.407 Medicare-Versicherten mit IPS (78,9±7,5 Jahre) erhielten 73.093 (27,2 %) mindestens ein Antidementivum.
- Donepezil (63,0%), gefolgt von Memantin (41,8 %) und Rivastigmin (26,4%)
- 64.017 Versicherten mit IPS, die einen ACholE-Hemmer erhielten, wurden 28.495 (44,5%) mit mindestens einem potentes Anticholinergikum behandelt

Realität der Behandlung der Parkinsondemenz

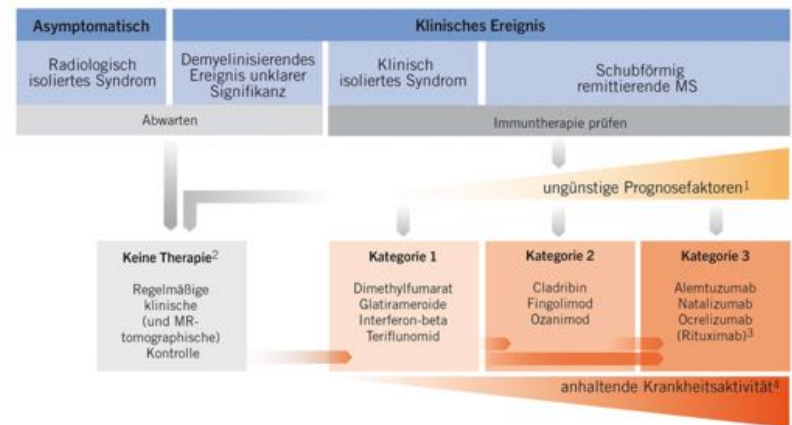
Mantri S et al., JAMA Neurol. 2019 Jan 1;76(1):41-9 (62).



Fazit für Klinik und Praxis

Auch gute, teure und beeindruckende Studien nützen nichts, wenn es keine guten, vermittelnden Leitlinien für den klinischen Alltag gibt

Indikation	CIS ¹	RRMS ¹	SPMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-)aktive Verlaufsform	1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	3. Wahl - Experimentelle Verfahren
	Milde/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon β 1a im - Interferon β 1a sc - Interferon-β 1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon β 1a im - Interferon β 1a sc - Interferon β 1b sc - PEG-IFN β 1a sc - Teriflunomid (- Acetaminof) ² (- Rilpiv) ²	mit aufgewachten Schüben - Interferon β 1a sc - Interferon β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²
Schubtherapie	2. Wahl - Plasmaseparation			
	1. Wahl - Methylprednisolonpuls			





Neues zu Diagnostik und Therapie der Alzheimerkrankheit

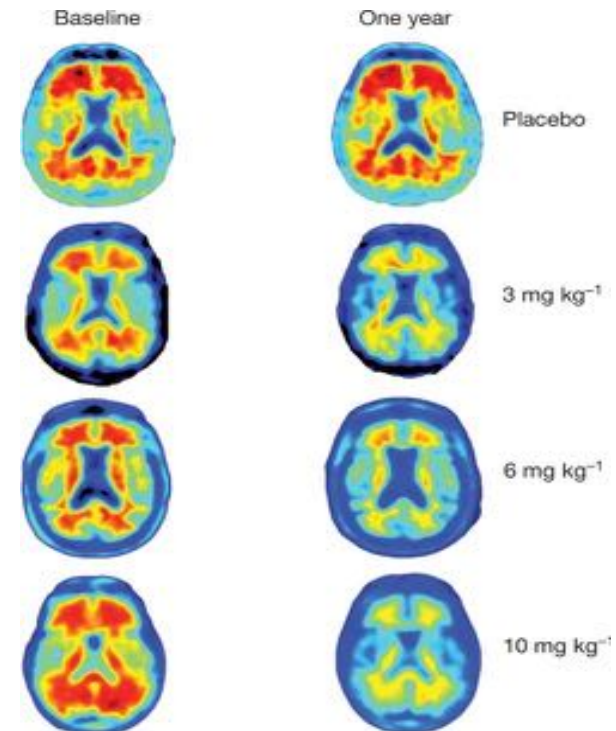
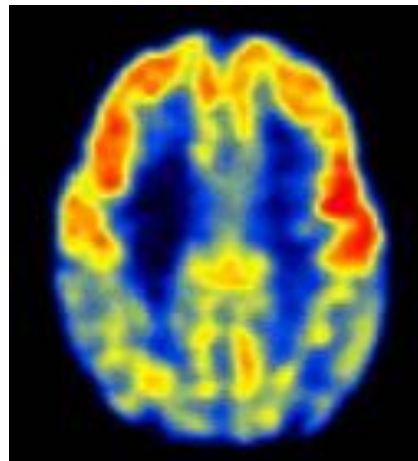
Thomas Duning

*Klinik für Neurologie
Institut für klinische Neurophysiologie
und Neurologische Frührehabilitation*

Klinikum Bremen Ost

Gliederung

1. Update: Diagnostik der frühen Alzheimerdemenz
2. Pharmakotherapie
3. Ausblick Diagnostik



Epidemiologie der Demenz



Anteil der
Demenzkranken an
Verstorbenen in 2011

*Stat. Bundesamt; wegweiser-
demenz.de 2012*

Diagnosekriterien der Alzheimerdemenz

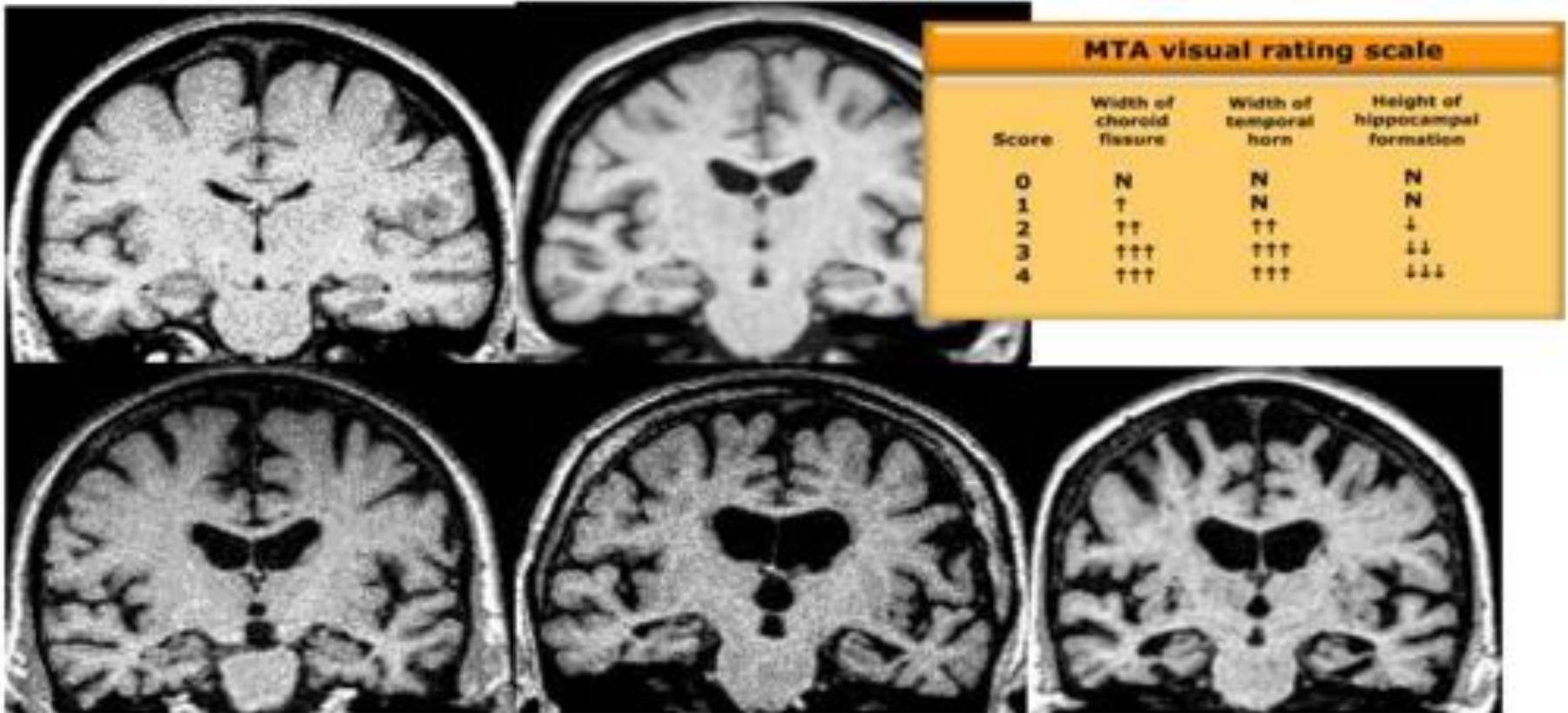
1. Gedächtnisstörungen
2. plus Defizite in weiterer kognitiver Domäne
3. Alltagsrelevante Beeinträchtigungen
4. Progredient verlaufend
5. Ausschluss anderer Ursachen



Biomarker der Erkrankung sind nicht bekannt/nicht etabliert

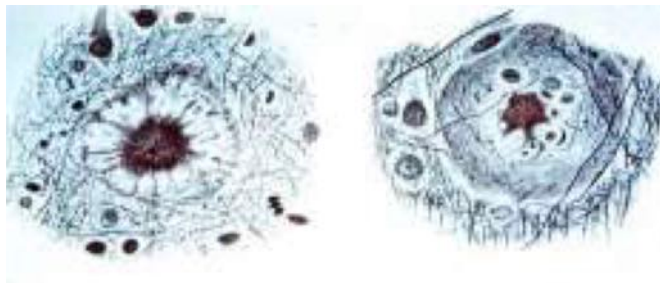
Kriterien für die Alzheimerdemenz

Erste Biomarker der Alzheimererkrankung



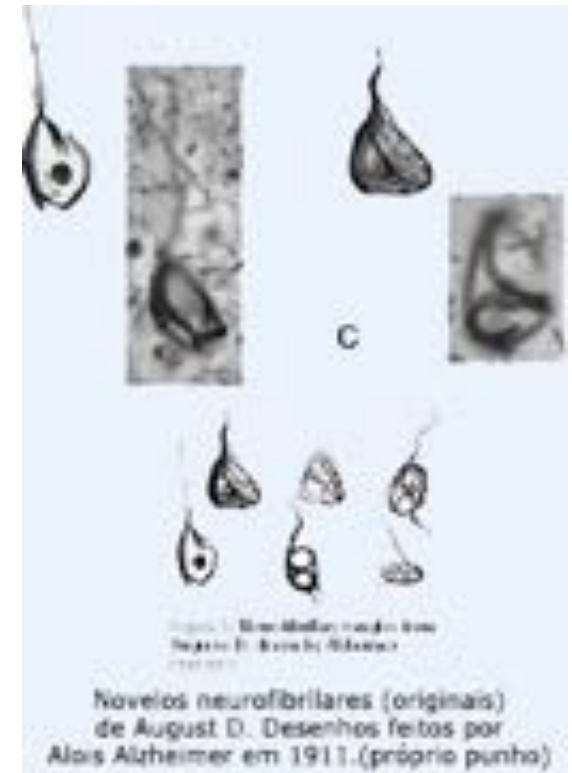
Kriterien für die Alzheimerdemenz

Weitere Biomarker?

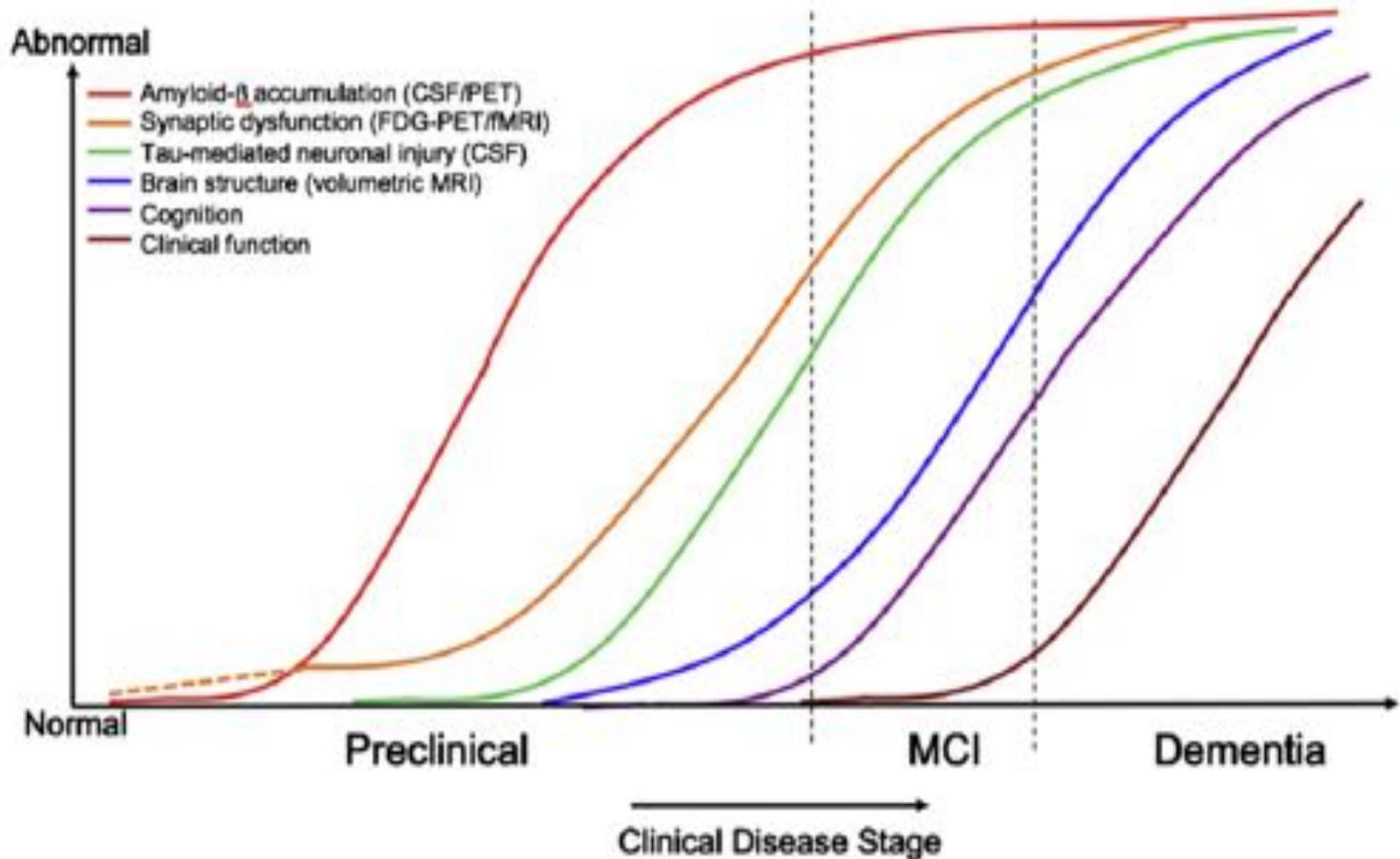


„Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“

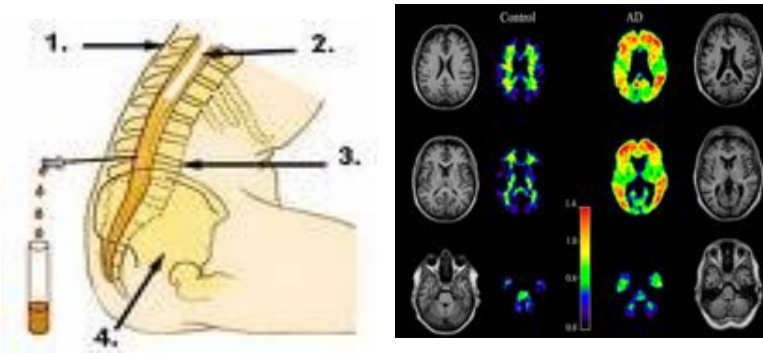
Alzheimer A.; Allgemeine Zeitschrift der Psychiatrie, 1907



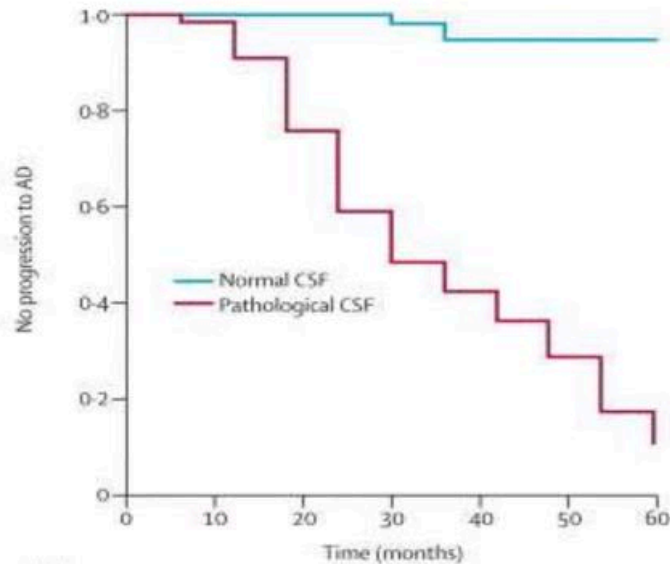
Kriterien für die Alzheimerdemenz



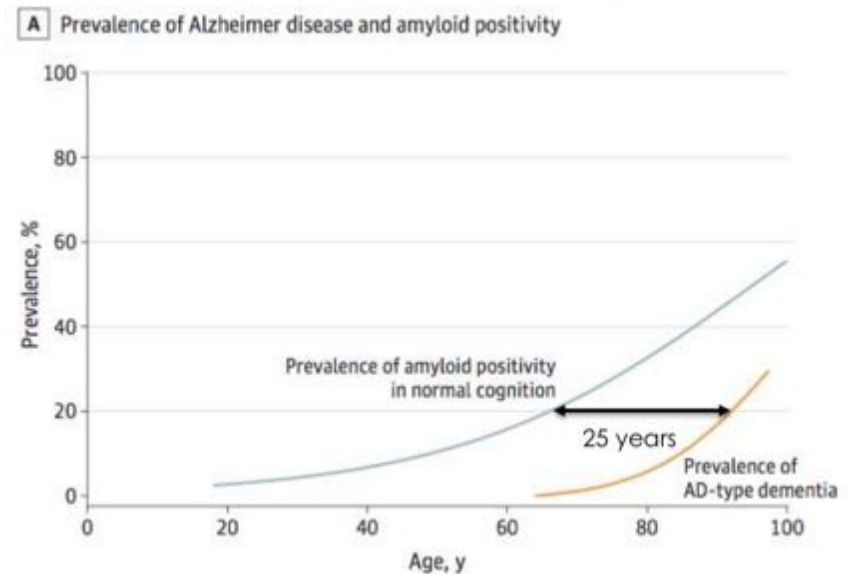
Kriterien für die Alzheimerdemenz



Gesamt-Tau Protein
Phospho-Tau Protein
 β -Amyloid 40
 β -Amyloid 42



Numbers at risk	0	10	20	30	40	50	60
Total	134	131	111	87	74	55	31
Normal CSF	67	66	62	56	47	40	28
Pathological CSF	67	65	49	31	27	15	3



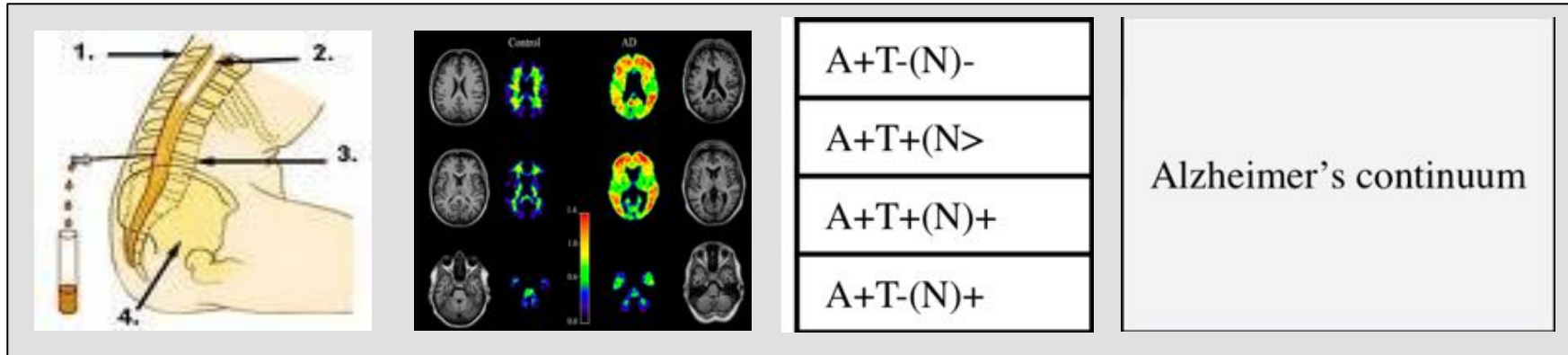
A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

Jack et al. Alzheimer's & Dementia 2018

A = Amyloid-Biomarker	Liquor-Amyloid oder Amyloid-PET
T = Tau-Biomarker	Liquor p-Tau oder Tau-PET
N = Biomarker f. Neurodegeneration	FDG-PET, strukturelles MRT oder Liquor-Tau

Individuell und unabhängig von einem klinisch definierten Diagnoseschema anwendbar

Kriterien für die Alzheimererkrankung



Grad 1: Keine klinischen Symptome

Grad 2: Subjektive kognitive Defizite, normale Tests

Grad 3: Kognitive Tests ↓, aber keine Alltagsrelevanz

Grad 4: Leichte Demenz

Grad 5: Mittelschwere Demenz

Grad 6: Schwere Demenzsymptome

Der klassische Alzheimer- Erkrankte

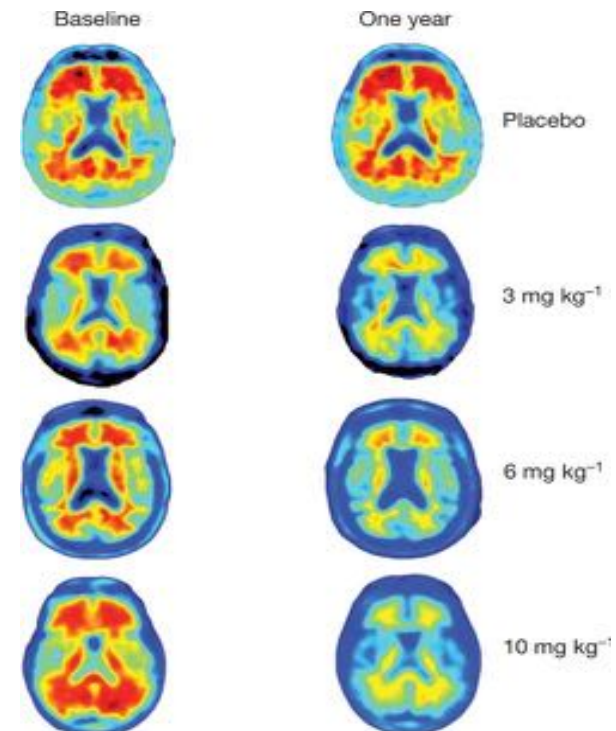
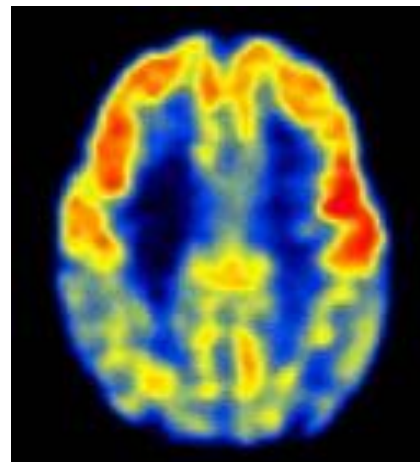


Aktuelle Revision der S3-Leitlinie



Gliederung

1. Diagnostik der Alzheimerdemenz
2. Update Pharmakotherapie
3. Ausblick Diagnostik



Aktuelle Alzheimerforschung



Bild MENO Bild+

BRUSTKREBS - DAS GESUNDHEITSPORTAL VON BILD

Bild +

SEINE PATIENTIN IST GEHEILT

Dieser Arzt operiert Demenz weg

NEU ZUM 1. SEPTEMBER

Car-Sharer parken kostenlos

Carsharing profitiert per Gesetz von Sonderparkplätzen und kostenfreiem Parken. Außerdem sollen Staubsauger EU-weit sparsamer

ANGEBORENER HERZFEHLER

Das Herz von Baby Julian hörte 3 Mal auf zu schlagen

Es war so knapp! Mit Glück und ärztlichem Geschick konnte der Junge aus Berlin gerettet werden. Sein



Alzheimer-Heilung möglich! Was Ihr Arzt nicht erzählt...

Was Ihnen Ihr Arzt nicht erzählt: Alzheimer Heilung ist möglich!

Noch immer werden übermäßig viele [Medikamente](#) wie teure Cholinesterase-Hemmer, beispielsweise Aricept oder Exelon, verordnet, deren gezielte Wirksamkeit mehr als zweifelhaft erscheint.

Bereits 2005 veröffentlichte ein Forscherteam an der Universität Birmingham, England, entsprechende Ergebnisse im Lancet. Ebenso wenig wie die im Kontrollzeitraum von zwei Jahren verabreichten Placebos konnten diese den Erkrankungsverlauf auch nur im mindesten aufhalten, zeichneten sich aber durch schwerwiegende Nebenwirkungen aus.



Themenverzeichnis



Das **Geheimnis**
des **Alters**



Naturmittel gegen
Arthrose



Alzheimer:
Heilung ist möglich!



Antibiotika:
Anwendung und Ver-
schreibung fragwürdig



Chemotherapie:

NEUE MITTEL GEGEN DAS VERGESSEN

Alzheimer – jetzt gibt es Hoffnung!

PHARMAZEUTISCHE
PZ ZEITUNG online

Alzheimer

Neuer Antikörper weckt Hoffnungen

Von Christina Hohmann-Jeddi / Die Behandlung mit dem Antikörper Aducanumab führt bei Patienten mit frühen Formen von Alzheimer zu einer deutlichen Abnahme der charakteristischen β -Amyloid -Plaques.

 **Augsburger Allgemeine**

ANTIKÖRPER "ADUCANUMAB"

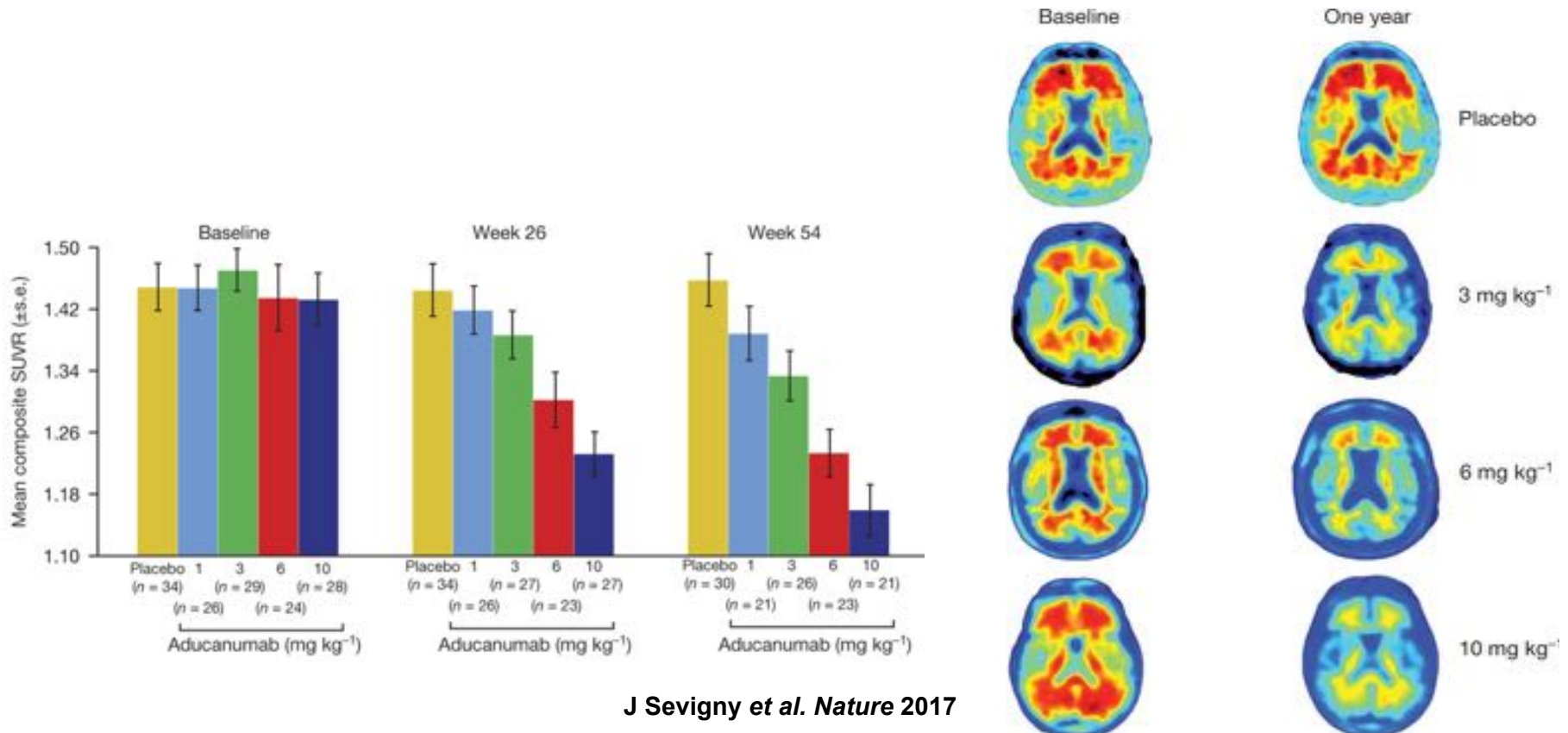
Neue Alzheimer-Therapie weckt Hoffnungen

Die Behandlung von Alzheimer schreitet voran. Mit Antikörpern kann man die typischen Eiweißablagerungen im Gehirn reduzieren, behaupten Forscher in einer Studie.



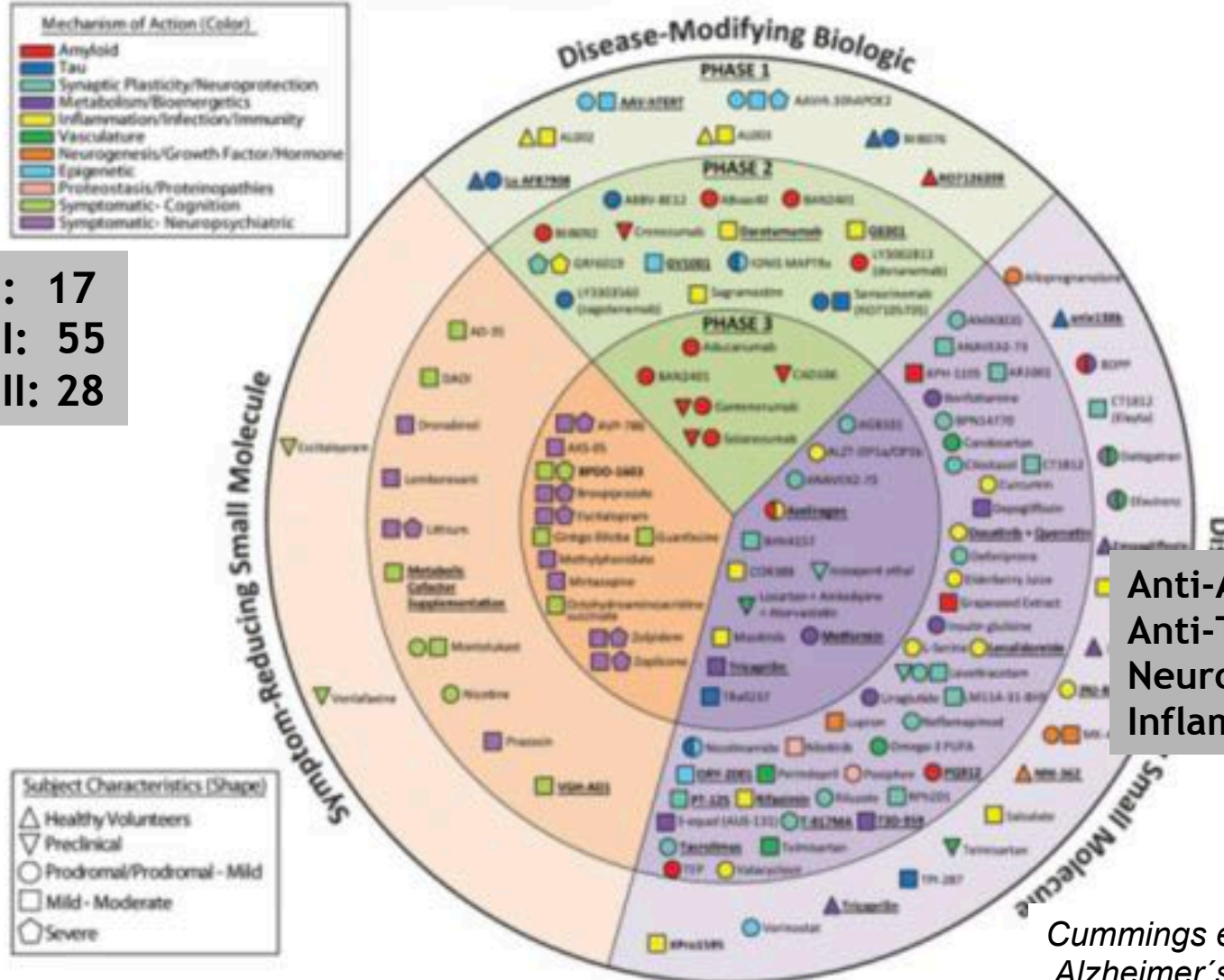
Aducanumab – Die Prime-Studie

- **Menschlicher** IgG1 monoklonaler AK gegen Konformationsänderungen von A β aus gesunden älteren Patienten
- Reduziert lösliche Oligomere von fibrillärem A β



Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien

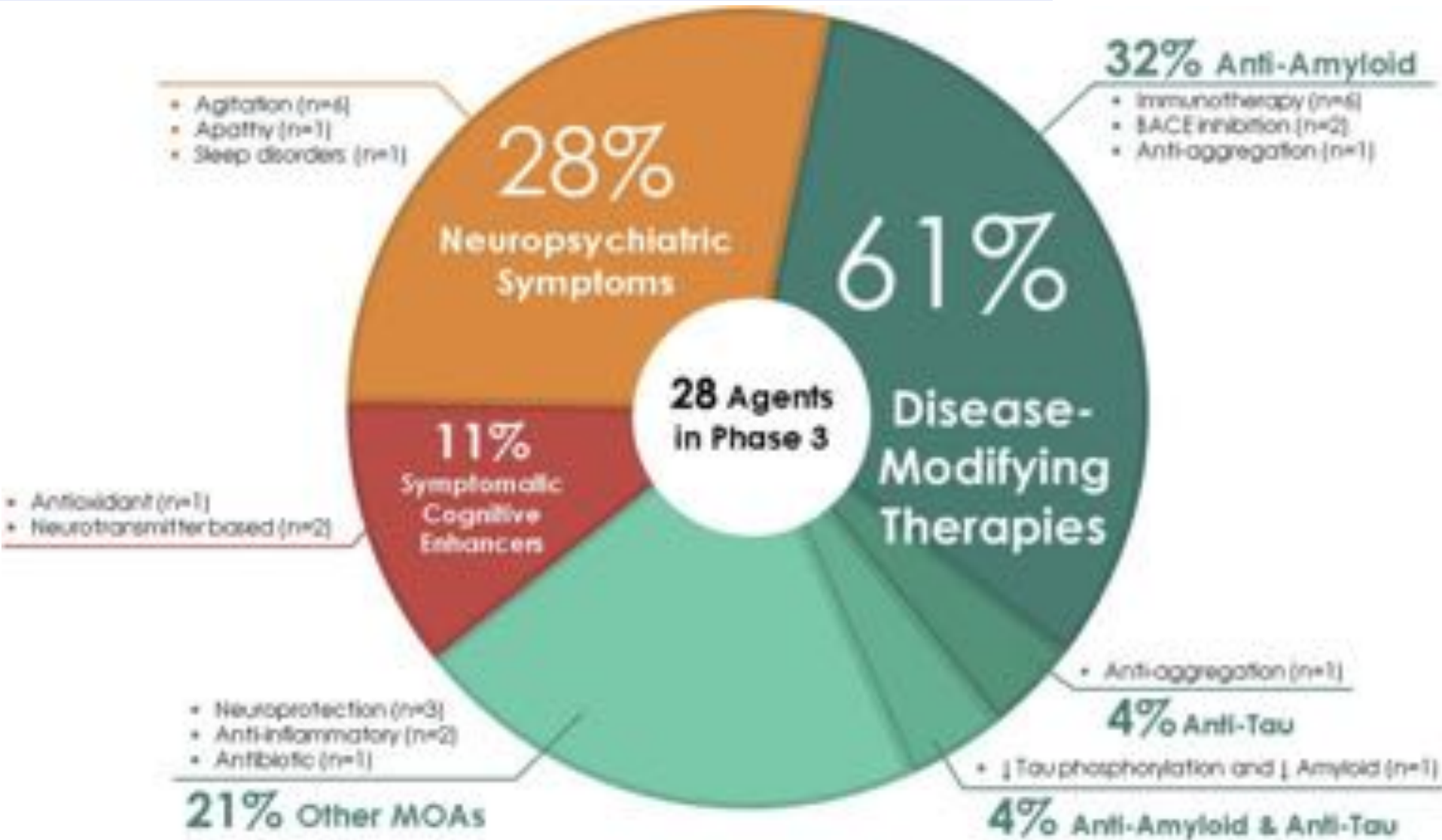
2020 Alzheimer's Drug Development Pipeline



Phase I: 17
Phase II: 55
Phase III: 28

Anti-Amyloid: 29
Anti-Tau: 10
Neurotransmitter: 12
Inflammation: 14

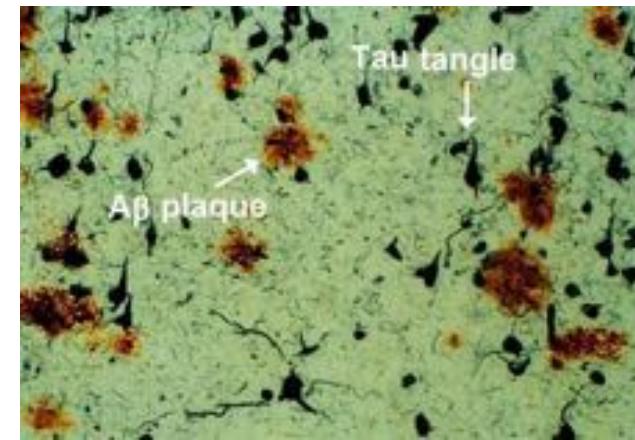
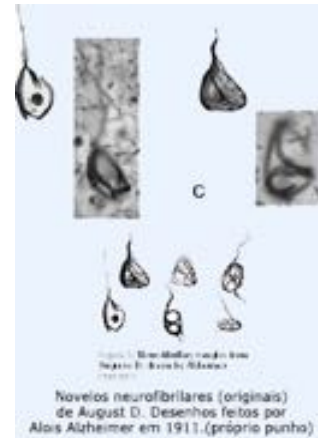
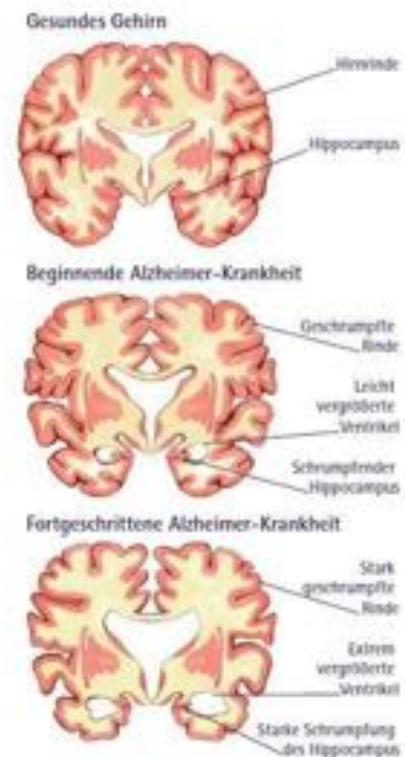
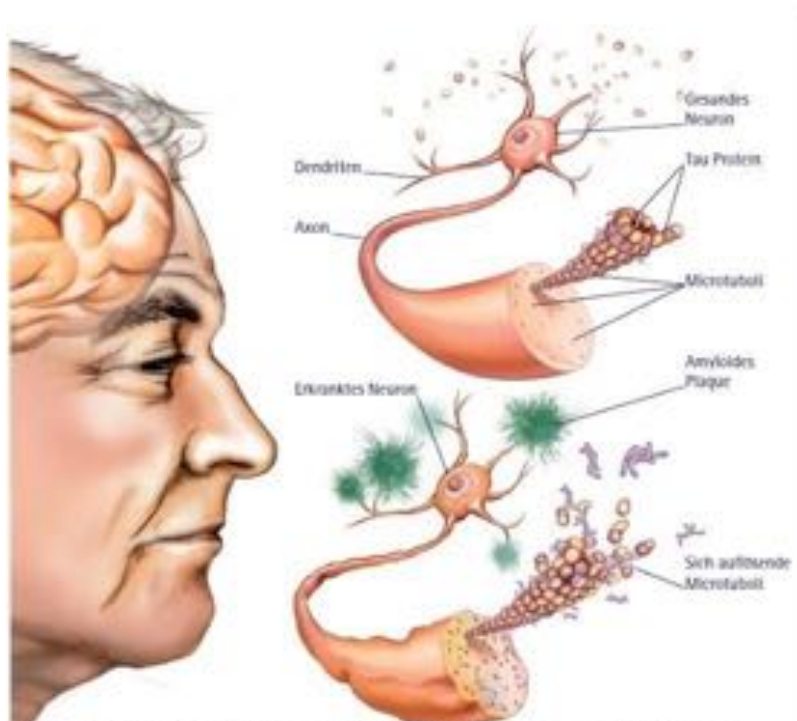
Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien



Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien

1. Krankheitsmodifizierende Medikamente
 - Immuntherapie (Antikörper gegen Amyloid- und Tau-Protein)
 - „Small molecules“ (z.B. Glukagon-like Rezeptor Agonist, Sekretasehemmer)
2. Symptom-reduzierende Medikamente

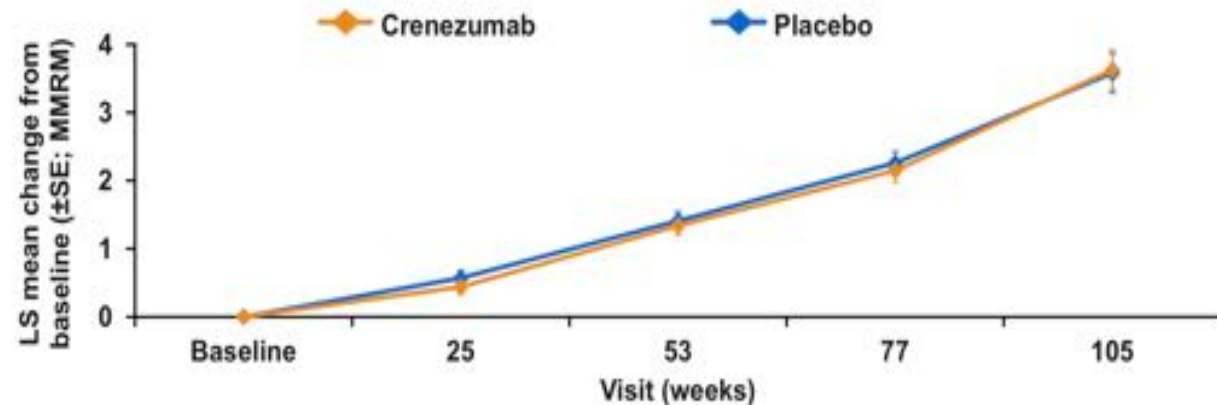
Das Gehirn – Alzheimer Krankheit



1. Krankheitsmodifizierende Medikamente

- Immuntherapie (Antikörper gegen Amyloid- und Tau-Protein)
- „Small molecules“ (z.B. Glukagon-like Rezeptor Agonist, Sekretasehemmer)

- Gantenerumab
- BAN2401
- Solanezumab
- Crenezumab
- Aducanumab



	Baseline	25	53	77	105
Crenezumab (n)	402	384	373	240	69
Placebo (n)	407	387	371	253	68

Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien

1. Krankheitsmodifizierende Medikamente

- Immuntherapie (Antikörper gegen Amyloid- und Tau-Protein)
- „Small molecules“ (z.B. Glukagon-like Rezeptor Agonist,

Marktbericht > Biogen

ETR: IDP

273,30 EUR +13,30 (5,12 %) ↑

6. Dez., 17:35 MEZ · Haftungsausschluss

1 Tag

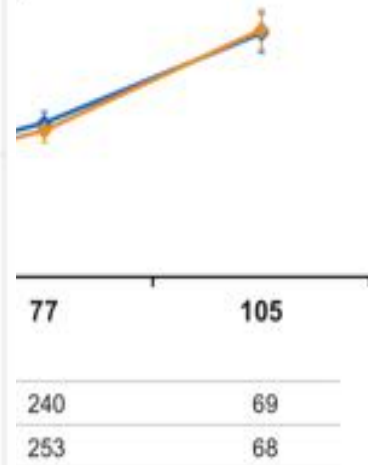
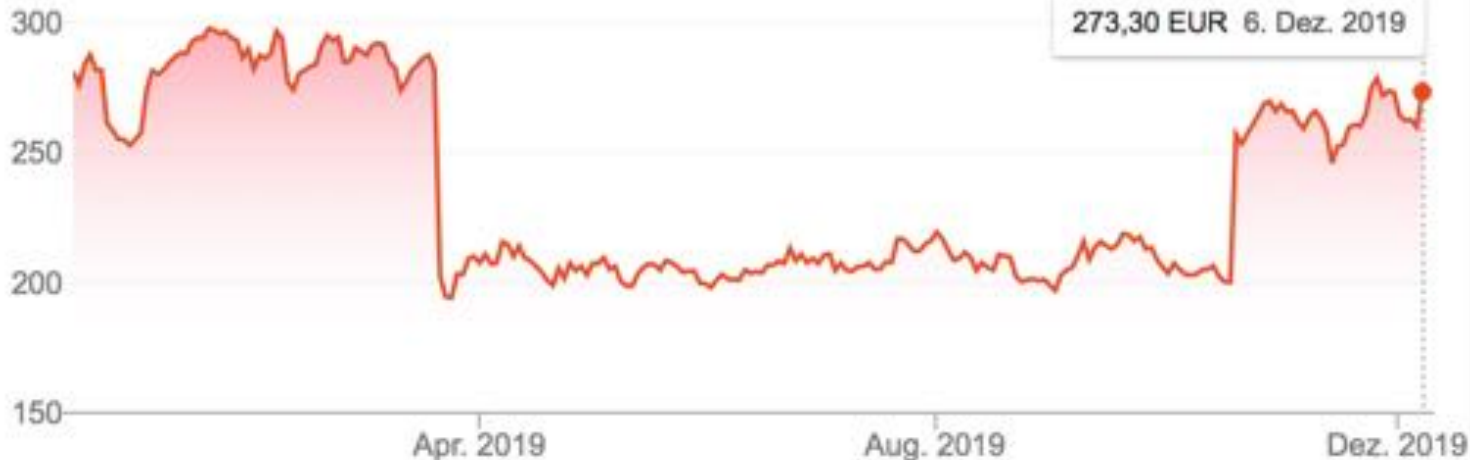
5 Tage

1 Monat

1 Jahr

5 Jahre

Max.



Aducanumab Phase 3 studies EMERGE and ENGAGE

Studies	Two 18-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 studies
Geography/ sample size	3285 patients at 348 sites in 20 countries
Population	<ul style="list-style-type: none">• Early Alzheimer's disease (MCI due to Alzheimer's disease + mild Alzheimer's disease dementia)• MMSE 24-30, CDR-G 0.5, RBANS \leq 85, with confirmed amyloid pathology
Doses	<ul style="list-style-type: none">• Two dosing regimens (low and high) and placebo; randomized 1:1:1
Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none">• CDR-SB at 18 months
Other endpoints	<ul style="list-style-type: none">• Secondary: MMSE, ADAS-Cog 13, ADCS-ADL-MCI• Sub-studies: amyloid PET, tau PET, CSF disease-related biomarkers

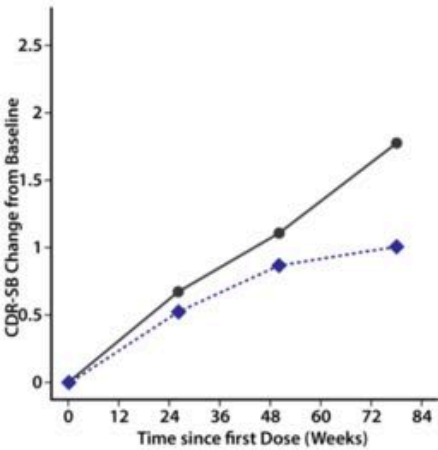


Countries with active sites included:
Australia, Austria, Belgium, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Italy, Japan, the Netherlands, Poland, Portugal, South Korea, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom, United States

Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien

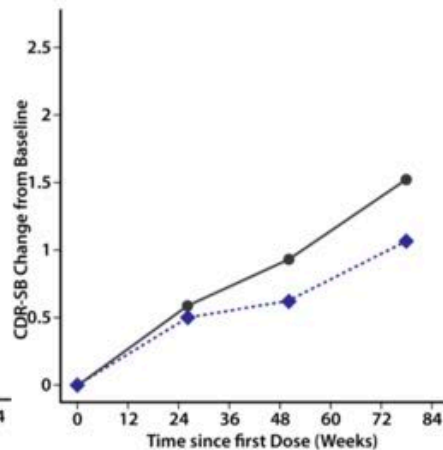
CDR-SB

EMERGE



Wk 0	Wk 26	Wk 50	Wk 78
546	532	437	297
147	146	146	127

ENGAGE



Wk 0	Wk 26	Wk 50	Wk 78
545	522	460	336
116	116	114	97

	% Reduction vs. Placebo ^a p-value	
	Low dose (N=329)	High dose (N=340)
MMSE	3% 0.872	-23% 0.032
ADAS-Cog13	-10% 0.410	-25% 0.038
ADCS-ADL-MCI	-20% 0.117	-46% 0.0002

Aducanumab-Zulassung durch die FDA;

Zulassung bei der EMA beantragt

Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien

Cell Research

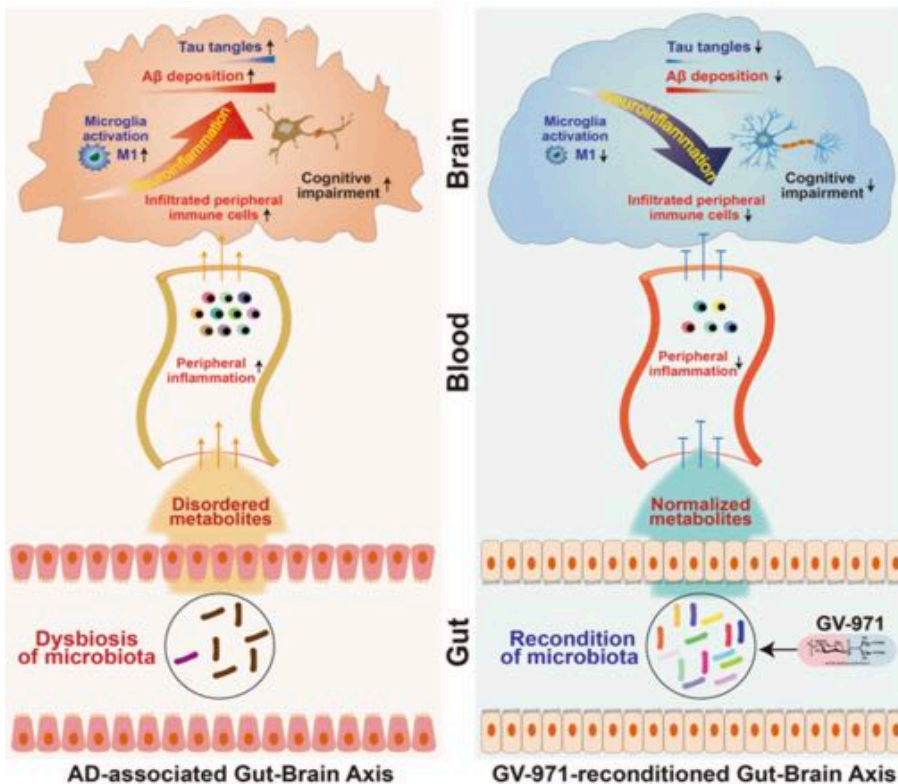
www.nature.com/cr
www.cell-research.com



ARTICLE OPEN

Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression

Xinyi Wang¹, Guangqiang Sun¹, Teng Feng¹, Jing Zhang¹, Xun Huang², Tao Wang³, Zuoquan Xie², Xingkun Chu¹, Jun Yang¹, Huan Wang², Shuaishuai Chang³, Yanxue Gong¹, Lingfei Ruan³, Guanqun Zhang¹, Siyuan Yan³, Wen Lian³, Chen Du¹, Dabing Yang¹, Qingli Zhang⁴, Feifei Lin⁴, Jia Liu⁴, Haiyan Zhang², Changrong Ge¹, Shifu Xiao³, Jian Ding² and Meiyu Geng²



GV-971:

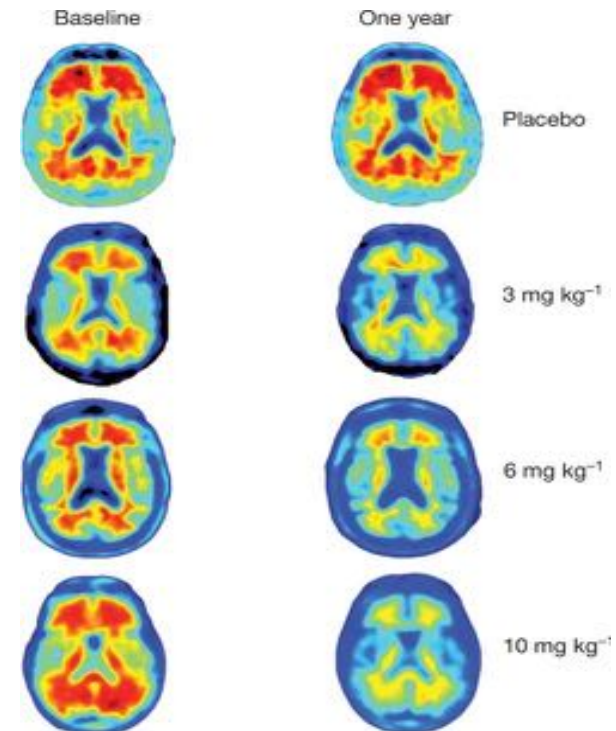
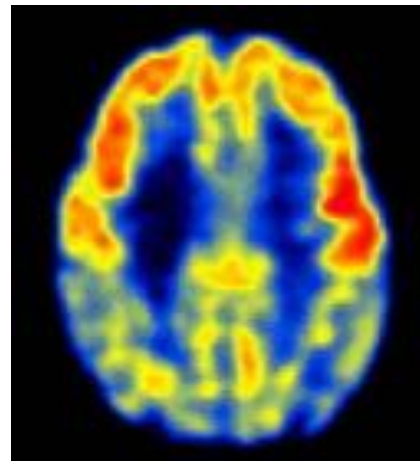
Phase III abgeschlossen, in China zur Alzheimertherapie zugelassen!

.... has demonstrated solid and consistent cognition improvement in a phase 3 clinical trial in China...

Wang et al. Cell Reserach 2019

Gliederung

1. Diagnostik der Alzheimerdemenz
2. Update Pharmakotherapie
- 3. Ausblick Diagnostik**



Das „Muss“ der Demenz-Diagnostik

1. Labordiagnostik

Minimum:

Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), BZ, TSH, CRP, GOT, Gamma-GT, Kreatinin, HST, Vitamin B12, Vitamin B1 und B6, Diff-BB, HbA1c.

Anti-TPO und Anti-TG-AK



2. Bildgebung

MRT (oder CCT)

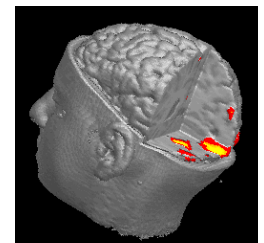
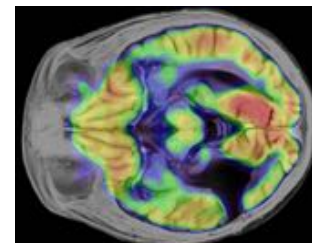
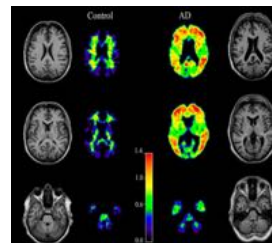
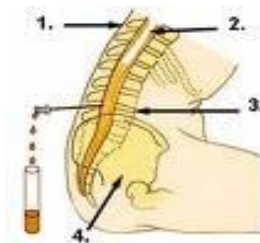


3. Neuropsychologische Testung

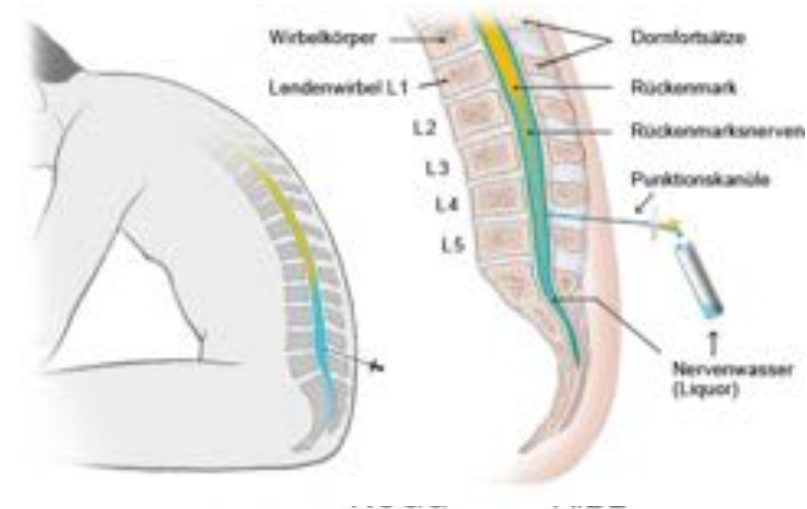
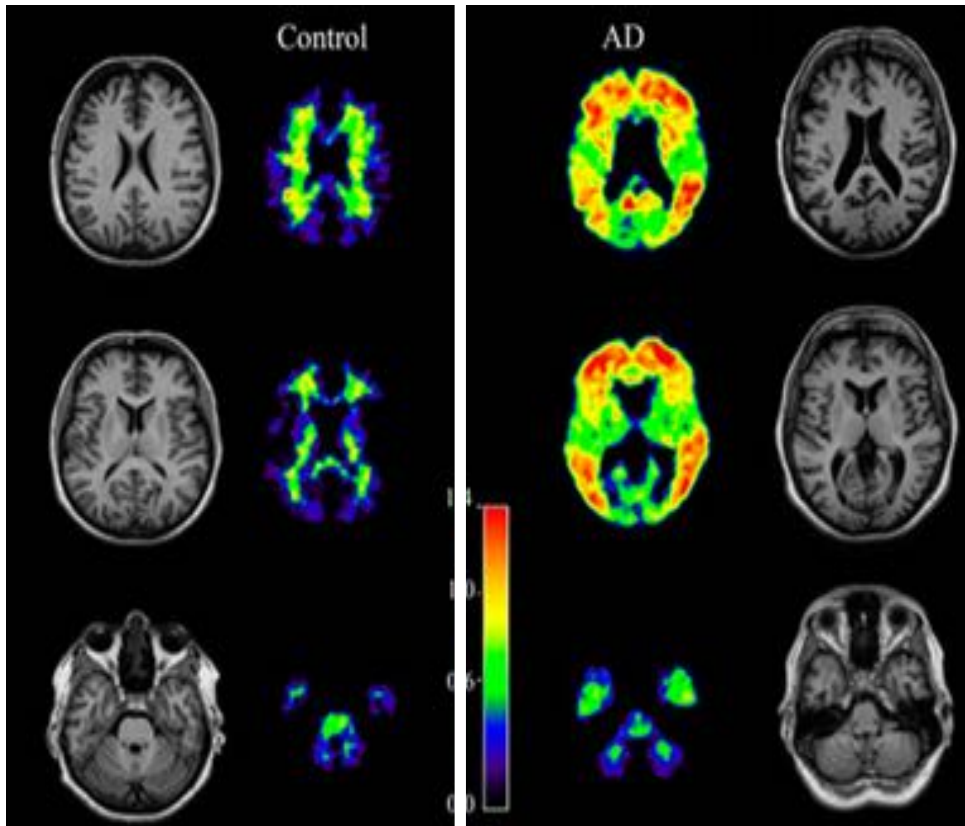
MMST, DemTect, TFDD, MoCA, Uhrentest,...



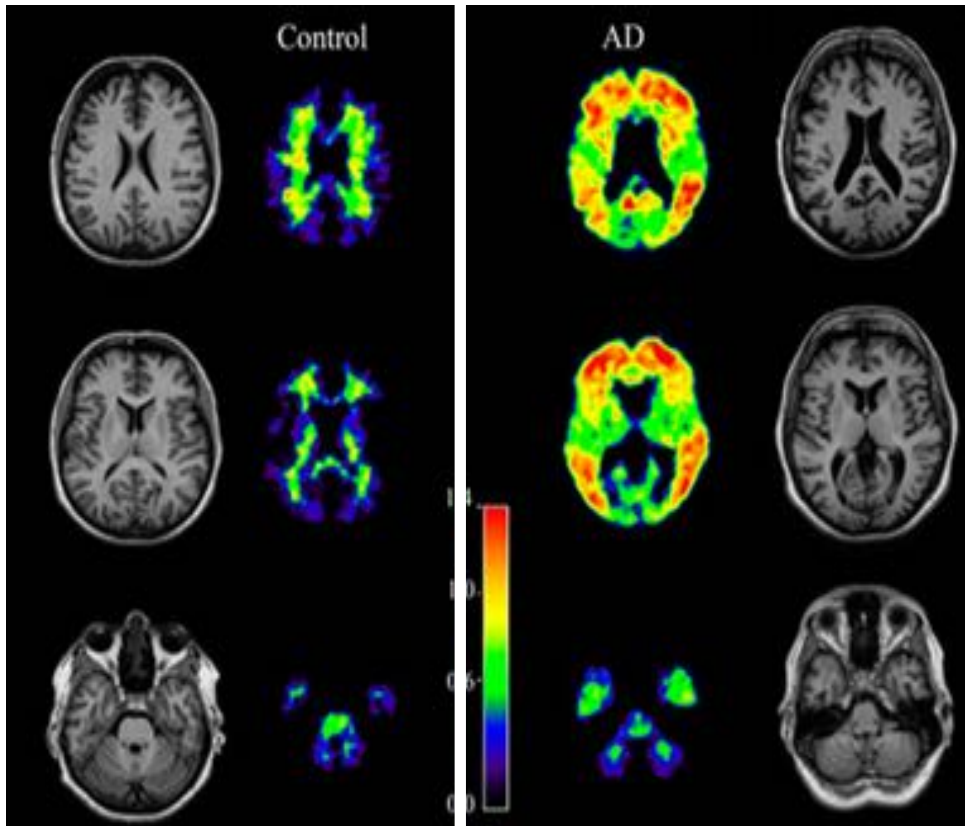
Die Diagnose einer beginnenden Demenz basierend auf Kurztests ist kritisch!



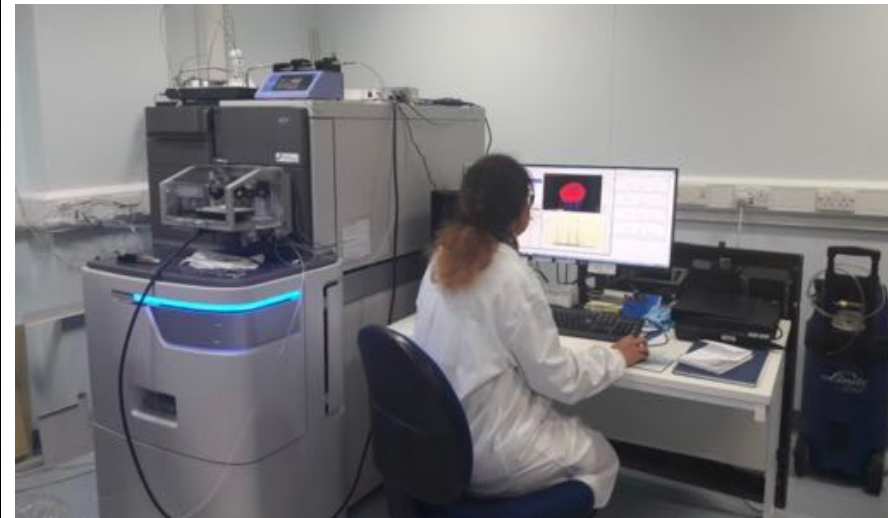
Neue und genauere Diagnosemethoden



Neue und genauere Diagnosemethoden



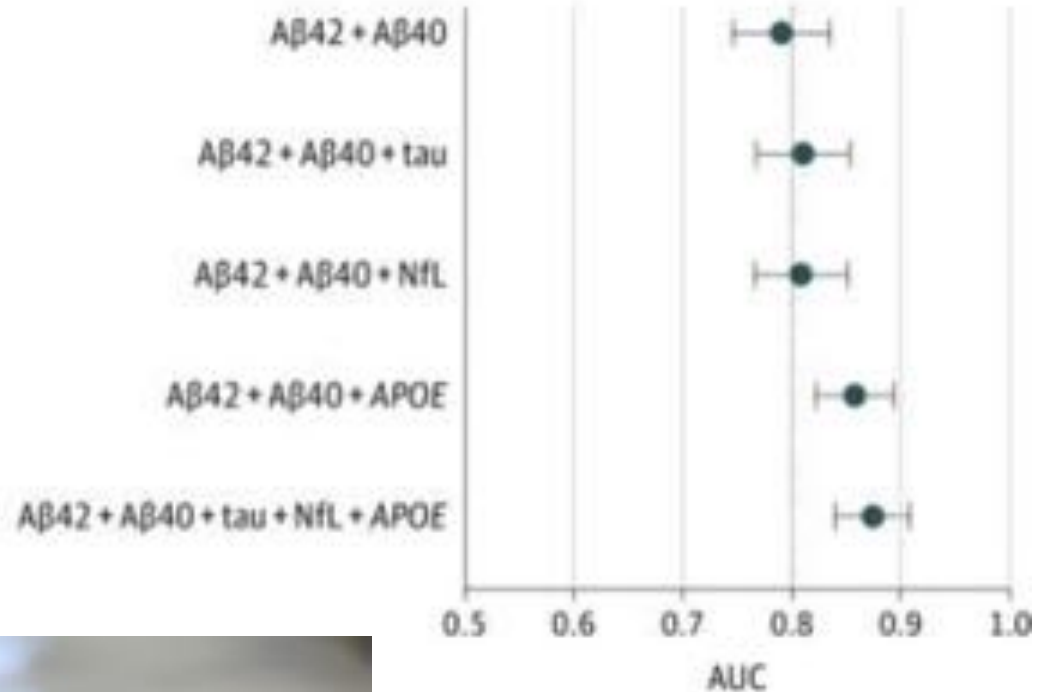
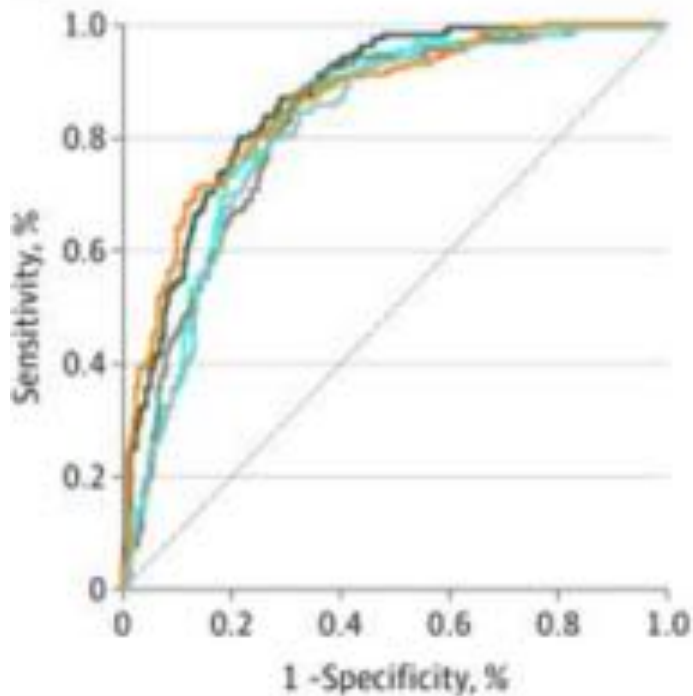
Gesunder Pittsburgh Alzheimerpatient



Nakamura et al., Nature 2018

Neue und genauere Diagnosemethoden

D Older participants



Klinische Typen der Demenzen

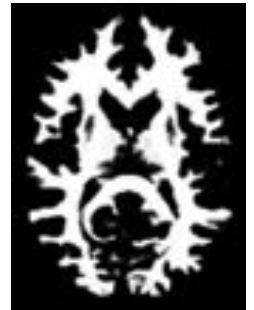
Kortikale Demenz: Alzheimer Demenz

Teilleistungsstörungen („Werkzeugstörungen“)

- Aphasie, Apraxie, mnestiche Defizite, gestörte Visuokonstruktion

Subkortikale Demenz:

- Störungen des Antriebs, psychomotorische Verlangsamung, Aufmerksamkeitsstörungen



Diagnostik der frühen Alzheimer-Krankheit

Fazit

- Demenz ist keine Krankheit, sondern ein Symptomkomplex
- Man benötigt ein Minimum an Diagnostik, um die führende Ätiologie zu klären
- Die Diagnose ist eine klinische!

Grundpfeiler der Diagnose einer **frühen** Alzheimerkrankheit sind:

1. Klassische klinische (kognitive) Symptome
2. Passende Biomarker

Diagnostik der frühen Alzheimer-Krankheit

Fazit

Kausale Therapiestrategien sind v.a. Immuntherapien gegen die Amyloidpathologie

Zukünftige Blutuntersuchungen auf Biomarker werden kommen!

Eine Biomarker-Diagnostik ohne klinische Symptome ist auch in Zukunft nicht denkbar



Die sicherste Diagnose gelingt aktuell mit:

Klinischen Daten

(Alter und spezifische kognitive Defizite)

- + Nachweis einer Neurodegeneration
(MRT/{CCT} oder Liquor Tau-Protein)
- + Nachweis einer Amyloidpathologie (Liquor oder PET)



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Prof. Dr. med. Thomas Duning
Gesundheit Nord gGmbH
Klinikverbund Bremen

**Klinik für Neurologie mit Institut für klinische Neurophysiologie
und Neurologische Frührehabilitation**

GESUNDHEIT NORD
KLINIKVERBUND BREMEN

0170/34 38 291

thomas.duning@gesundheitnord.de