

# Psychopharmaka bei Demenz – warum viele Gift ist

Prof. Dr. Andreas Fellgiebel

03.02.2017

## Programm

- Anticholinerg wirksame Substanzen
- Benzodiazepine
- Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten bei Demenz  
(Antipsychotika)
- Antidementiva
- Ausblick: disease modifying drugs bei Alzheimer-Erkrankung

## Demenztherapie: wie und was?

### S3: Psychosoziale Intervention und medikamentöse Therapie

#### Kernsymptomatik

Kognition  
Alltagsaktivitäten

#### Verhaltenssymptome

Wahn, Halluzinationen  
Apathie, Depression

#### Behandlungsziele:

- a. Verbesserung oder **Nicht-Verschlechterung** von Kognition und Alltagsaktivitäten
- b. Verbesserung oder **Reduktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von** Verhaltenssymptomen

# Cave anticholinerge Medikamente bei alten Patienten!!

Research Article

## Rating The Delirogenic Potential of Drugs for Prediction of Side Effects in Elderly Psychiatric Inpatients

Gudrun Hefner<sup>1,2</sup>, Mohamed EE Shams<sup>3,4</sup>, Katharina Wenzel-Seifert<sup>5</sup>, Andreas Fellgiebel<sup>1</sup>, Tanja Falter<sup>2</sup>, Ekkehard Haen<sup>5</sup>,  
Christoph Hiemke<sup>1\*</sup> *J J Pharma Pharmacovigilance. 2015,*

A group of 69 inpatients

Age  $74.3 \pm 5.7$  years

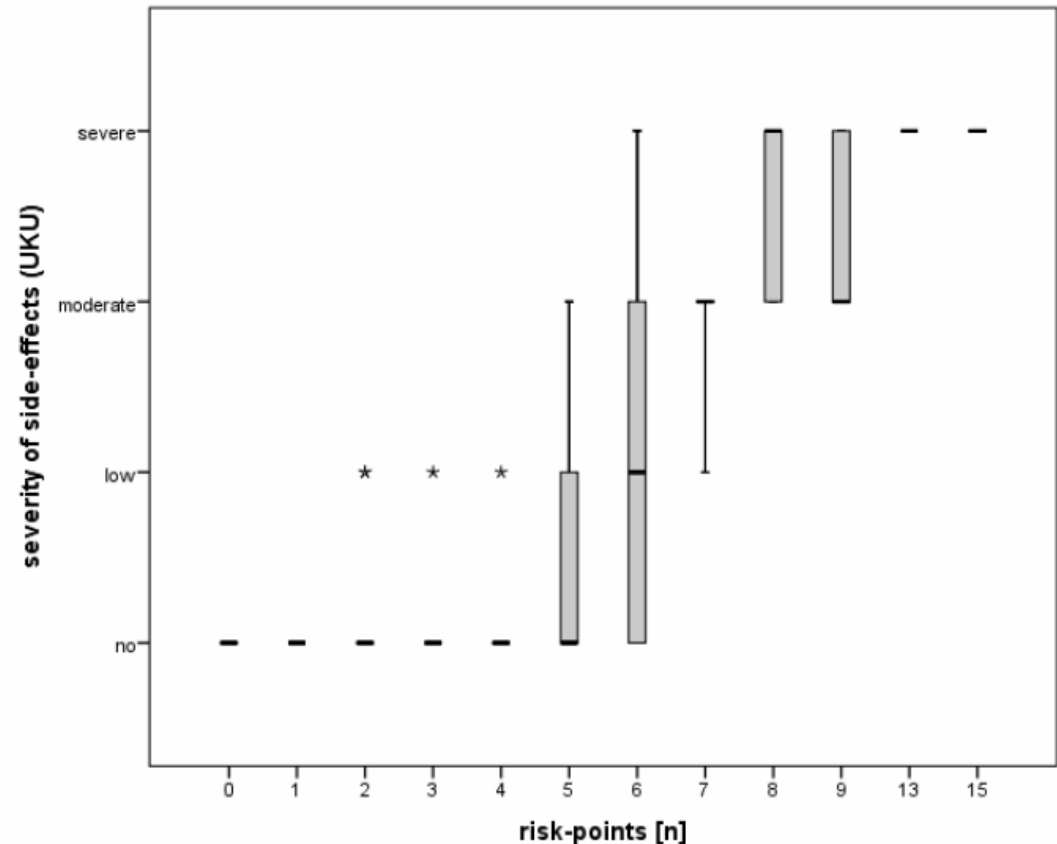
mean a risk score of  $4.6 \pm 2.8$

Risk scores correlated significantly with observed side effects.

Spearman correlation coefficient was 0.733 ( $P < 0.01$ , CI 95%).

An increased risk for side effects was found for a risk score of at least 5 (AUC= 0.893).

**Hohes Risiko anticholinerges Nebenwirkungen ab 5 Punkte!**



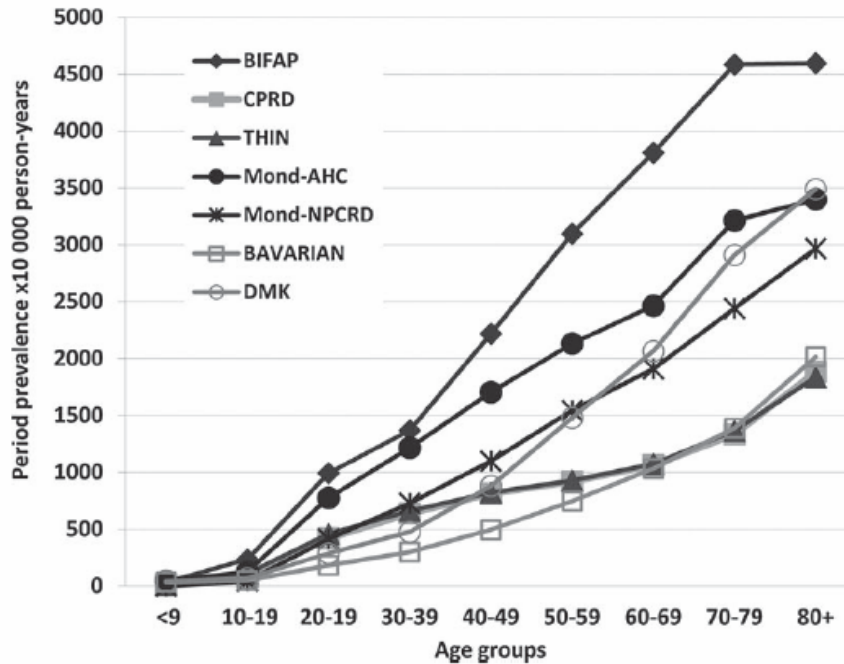
# Cave anticholinerge Medikamente alten Patienten!!

Drug	Risk-points	Drug	Risk-points	Drug	Risk-points
Alprazolam	1	Dipyridamole	1	Oxazepam	1
Amantadine	1	Donepezil	1	Oxcarbazepine	2
Amitriptyline	4	Doxepin	4	Oxybutynin	3
Amoxicillin	1	Duloxetine	1	Oxycodone	1
Ampicillin	1	Escitalopram	2	Paroxetine	3
Atropine	4	Fentanyl	1	Perphenazine	1
Baclofen	1	Flunitrazepam	1	Pethidine	1
Biperiden	4	Fluoxetine	2	Phenytoin	1
Bromazepam	1	Fluphenazine	1	Pimozide	2
Brotizolam	1	Flurazepam	1	Prazepam	1
Captopril	1	Fluvoxamine	1	Prednisone	1
Carbamazepine	2	Furosemide	1	Procyclidine	4
Celecoxib	1	Gentamicin	1	Promethazine	4
Cephalexin	1	Hydralazine	1	Quetiapine	2
Chlordiazepoxide	1	Hydrocodone	1	Ranitidine	2
Chlorphenamine	4	Hydroxyzine	4	Scopolamine	4
Cimetidine	2	Imipramine	4	Sertraline	1
Citalopram	2	Lansoprazole	1	Temazepam	2
Clemastine	4	Levofloxacin	1	Tetrazepam	1
Clindamycin	1	Levomepromazine	4	Theophylline	2
Clobazam	1	Lithium	2	Thioridazine	4
Clomipramine	4	Lorazepam	1	Tolterodine	4
Clonazepam	1	Lormetazepam	1	Topiramate	1
Clonidine	1	Maprotiline	4	Tramadol	1
Clorazepate	1	Medazepam	1	Triamcinolone	1
Clozapine	4	Metformin	1	Triamterene	1
Codeine	1	Methylprednisolone	1	Triazolam	1
Colchicine	4	Mirtazapine	2	Trihexyphenidyl	4
Dexamethasone	1	Morphine	1	Trimipramine	4
Diazepam	1	Nifedipine	1	Triprolidine	1
Digoxin	1	Nitrazepam	1	Valproic acid	1
Diltiazem	1	Nortriptyline	3	Vancomycin	1
Dimenhydrinate	4	Olanzapine	3	Warfarin	1
Dimetindene	1	Opipramol	4	Zaleplon	1
Diphenhydramine	3	Orphenadrine	4	Zolpidem	1
				Zopiclone	1

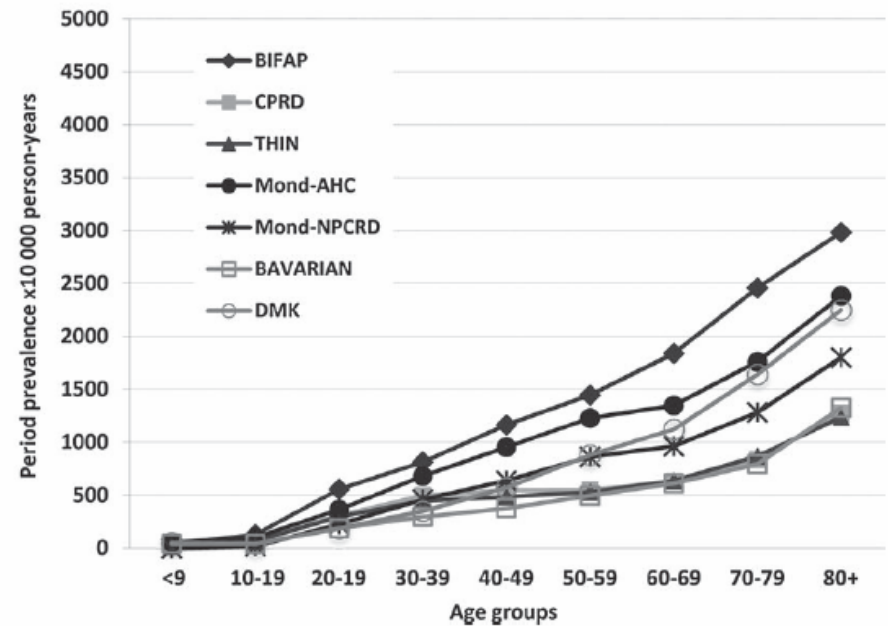
# Benzodiazepine

## BENZODIAZEPINES EXPOSURE IN HEALTHCARE

### A) FEMALES



### B) MALES



Prevalence use rates of BZDs by sex and age for 2008 in different databases. Crude rates

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2016; 25(Suppl. 1): 56–65  
Published online 7 July 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3825

ORIGINAL REPORT

Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project

- Benzodiazepine werden bei alten Patienten häufiger verschrieben
- In Deutschland gingen die Verschreibungen um 12% zurück (2001-2009)

## Benzodiazepine

Wahrscheinliche Ursachen für die häufigen Benzodiazepin-Verschreibungen bei Älteren:

- Wirken gut bei Agitation, Angst, Schlafstörung
- „Erst einmal Ruhe“ (Patient, aber auch Arzt)
- keine psychiatrische/ psychologische Aufarbeitung/Diagnostik notwendig

Probleme:

- Grundstörung wird oft nicht diagnostiziert/ behandelt (Depression, Angststörung, aber auch: Schlafhygiene!)
- Chronifizierung (z.T. Konditionierung) des Grundleidens
- Suchtgefahr
- Erhöhtes Risiko für: Kognitiven Abbau, Verstärkung kognitiver Defizite, Demenzentwicklung

Patienten mit hoher Benzodiazepineinnahme (min. 5x empfohlene Tageshöchstdosis über min. 6 Mon, z.B. 50mg Diazepam/d) ohne relevante psychiatrisch-neurologische Komorbidität (zugelassen Angst und Depression) zeigen deutliche kognitive Defizite in allen kognitiven Domänen (mittleres Alter 44 Jahre).

*Huerta et al. 2016. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study.*

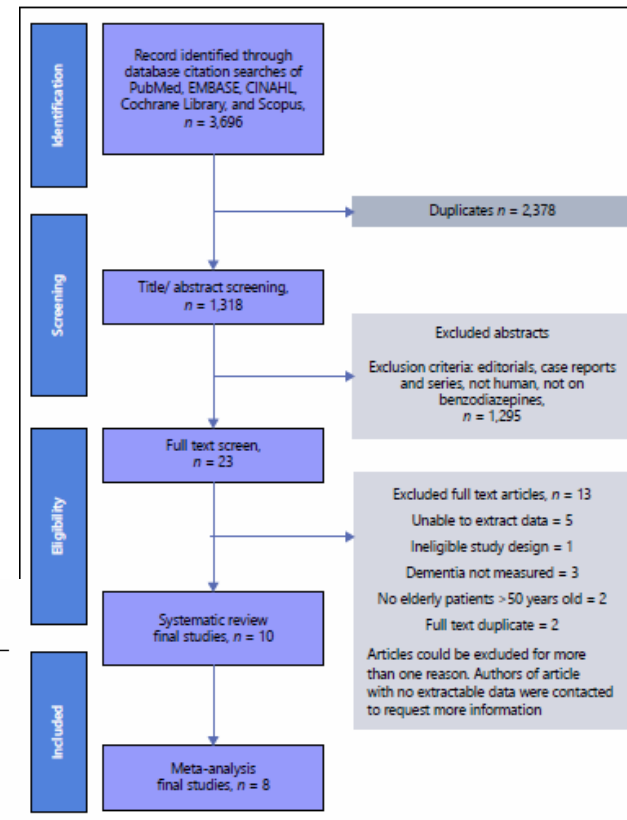


## Systematic Review

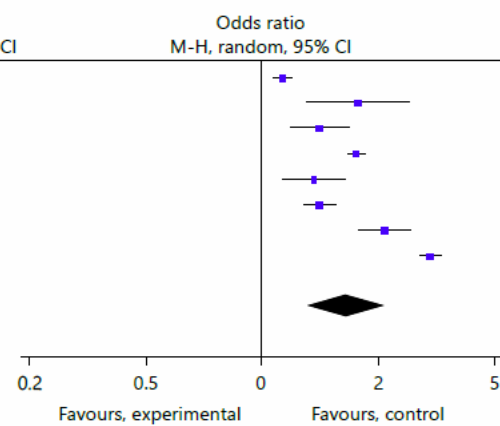
Neuroepidemiology 2016;47:181-191  
DOI: 10.1159/000454881

Received: October 7, 2016  
Accepted: December 1, 2016  
Published online: December 24, 2016

# Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis



Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, random, 95% CI	Odds ratio M-H, random, 95% CI
Imfeld, 2015	2,872	9,636	2,576	9,636	13.0%	1.16	[1.09, 1.24]
Lagnaoui, 2002	97	150	1,714	3,519	11.1%	1.93	[1.37, 2.71]
Shash, 2016	151	1,246	496	5,884	12.3%	1.50	[1.23, 1.82]
Shih, 2015	3,682	8,406	4,870	16,812	13.0%	1.91	[1.81, 2.02]
Billioti de Gage, 2012	233	467	741	1,810	12.3%	1.44	[1.17, 1.76]
Billioti de Gage, 2014	894	1,796	2,873	7,184	12.8%	1.49	[1.34, 1.65]
Wu, 2009	267	779	852	4,626	12.5%	2.31	[1.96, 2.73]
Wu, 2011	3,113	8,434	2,628	16,706	13.0%	3.13	[2.95, 3.33]



Total (95% CI) 30,914 66,177 100.0% 1.78 [1.33, 2.38]  
 Total events 11,309 16,750  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.17; Chi<sup>2</sup> = 534.13, df = 7 (p < 0.00001); I<sup>2</sup> = 99%  
 Test for overall effect: Z = 3.84 (p = 0.0001)

## **Regelmäßige Benzodiazepineinnahme erhöht das Demenzrisiko!**

### **Das gilt wahrscheinlich auch für die z-Substanzen!**

odds ratio [OR] 1.21, 95% confidence interval [CI] 1.13-1.29

*Gomm W et al. 2016. Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. J Alzheimers Dis. 2016;54:801-8.*

## Medikamentöse Therapie der Alzheimer-Demenz

### Kernsymptomatik

Kognition  
Alltagsaktivitäten

#### Leichte bis mittelschwere AD:

Acetylcholinesterase-Hemmer

**Donepezil** 5-10mg/d

**Galantamin** 16-24mg/d

**Rivastigmin** 6-12mg/d

(9,5-13,3mg mg Pflaster)

#### Mittelschwere bis schwere AD:

(MMSE 0-20)

**Memantin** 20mg/d

### Verhaltenssymptome

Wahn, Halluzinationen  
Apathie, Depression

Acetylcholinesterase-Hemmer  
und Memantin führen zu einer  
leichten Reduktion des Auf-  
tretens

Cave Antipsychotika!

**Verhaltenstherapeutische  
Intervention!**

# Demenz

## Psychopharmaka zur Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten

# Neuropsychiatrische Symptome/ „Verhaltensauffälligkeiten“ bei Demenz

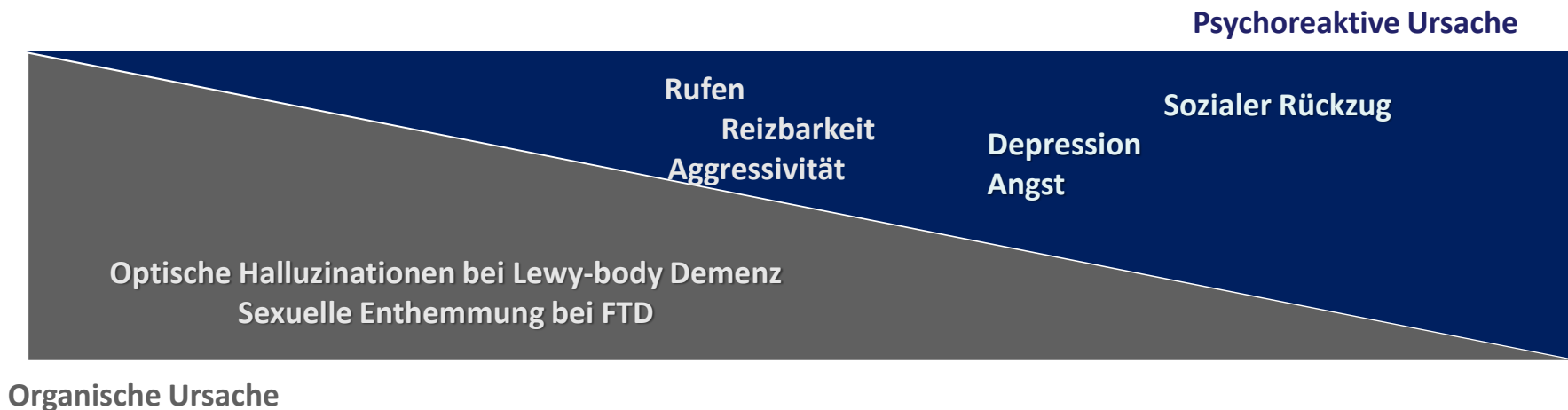
## „Plus“-Symptomatik

Unruhe/ Agitation  
Reizbarkeit / Erregung  
Aggressivität  
Enthemmung  
Wahnvorstellungen  
Halluzinationen  
Schlafstörung  
Motorische Unruhe /  
ziellooses Umherwandern

## „Minus“-Symptomatik

Sozialer Rückzug  
Apathie  
Depression  
Angst  
Emotionale Indifferenz

**Verhaltensstörungen bei Demenz sind unterschiedlich und oft multifaktoriell bedingt - sie können rein reaktiver Natur sein und der Ausdruck von nicht befriedigten Bedürfnissen des Patienten; können aber auch rein neurobiologisch im Rahmen der Neurodegeneration erklärbar sein**



## Neuropsychiatrische Symptome: Schmerz?

**Cave:**

**Verhaltensänderungen können Ausdruck  
akuter oder chronischer  
Schmerzen sein !!**



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT ZUM  
STUDIUM DES SCHMERZES e.V. (DGSS)**  
Sektion der International Association for the Study of Pain (IASP)

Prof. Dr. M. Zenz • Präsident der DGSS • Knappschaftskrankenhaus Langendreer  
Klinik für Anästhesiologie • In der Schornau 23-25 • 44892 Bochum

**Arbeitskreis „Alter und Schmerz“**  
Sprecher: Prof. Dr. Dr. H.D. Basler  
e-mail: basler@med.uni-marburg.de

**BEurteilung von  
Schmerzen bei Demenz  
(BESD)**

### Verhalten außerhalb der Pflege

- Verbale Äußerungen: Stöhnen, Klagen, Weinen, Schreien
- Gesichtsausdruck: Blick und **Mimik**
- Spontane Ruhehaltung

### Verhalten während der Pflege

- Ängstliche Abwehr bei Pflege
- Reaktionen bei der Mobilisation
- Reaktionen während der Pflege von schmerzhaften Zonen
- verbale Äußerungen während der Pflege

### Auswirkungen auf die Aktivität

- Appetit
- Schlaf
- Bewegungen
- Kommunikation / Kontaktfähigkeit

# Unterversorgung mit Schmerzmitteln bei Patienten mit Demenz

Untersuchung bei Pflegeheimbewohnern in Frankreich  
(n=6275, 86±8,2 J., 73,7% w):

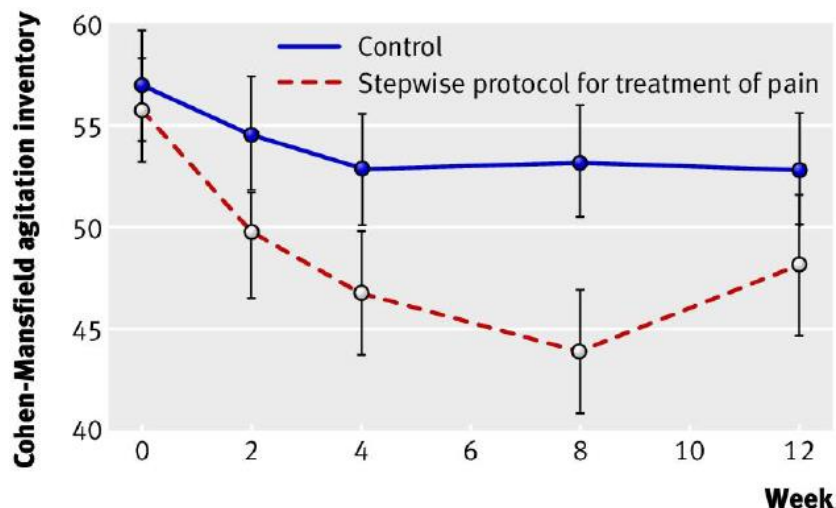
- Schmerzmittelgabe bei 42,3% der Menschen mit Demenz und bei 52% der Menschen ohne Demenz.
- Unabhängig vom Schmerzbeklagen bekamen die Menschen mit Demenz signifikant weniger Schmerzmittel (odds ratio 0.75; 95% confidence interval 0.66–0.85).

Souto Barreto et al (2013) Potential underuse of analgesics for recognized pain in nursing home residents with dementia: A cross-sectional study.



## Schmerzmittelgabe reduziert Agitation

- Pflegeheimbewohner mit moderater bis schwerer Demenz und signifikanten Verhaltensauffälligkeiten (n=352).
- Intervention: 8-wöchige stufenweise Gabe von Schmerzmitteln  
→ signifikante Reduktion von Agitation, neuropsychiatrischen Symptomen und Schmerz.
- Nach Absetzen der Schmerzmittel erneute Verschlechterung der Symptome.



Husebo et al (2011) Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial.

Fig 2 Cohen-Mansfield agitation inventory scores, with 95% confidence intervals

## Diagnostik und Therapie von Verhaltensstörungen nach STI (Serial Trial Intervention)

Erkennen einer Verhaltensänderung

- Abfolge von Assessments und Behandlungsversuche



1. Einschätzung der physischen Faktoren

- Körperliches Bedürfnis befriedigen



2. Einschätzung der Emotionalen Botschaft

- Affektives Bedürfnis befriedigen



3. Versuch:  
nichtmedikamentöse  
Maßnahmen



4. Versuch: Analgetika



5. Beratung oder Versuch:  
Psychopharmaka

## Auftreten kognitiver und nicht-kognitiver Symptome bei AD

### Kognitive Symptome

Merkfähigkeit  
„Kurzzeitgedächtnis“

Wortfindung

Aufmerksamkeit

zeitliche Orientierung

planendes Denken  
und Handeln

räumliche Orientierung

Urteilsvermögen,  
abstraktes Denken

situative Orientierung

### Neuropsychiatrische Symptome

#### Affektive Symptome

Traurigkeit, Depression

Angst

Reizbarkeit, Affektlabilität

emotionale Indifferenz

#### Verhalten

Einsamkeitserleben

sozialer Rückzug,  
Apathie

Agitation, Aggressivität

Enthemmung

Wahn,  
Halluzinationen

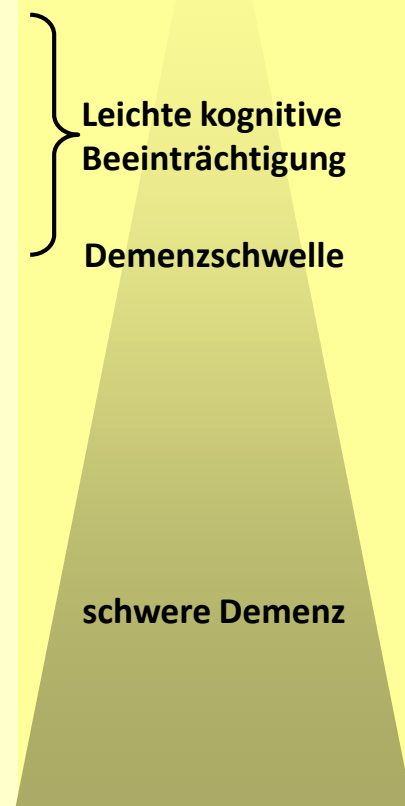
Zielloses Umherwandern

### Stadium

Leichte kognitive  
Beeinträchtigung

Demenzschwelle

schwere Demenz



# Filmbeispiel

## **Neuropsychiatrische Symptome bestimmen den Verlauf der Demenzerkrankungen !**

- Einweisung von Demenzpatienten in Gerontopsychiatrie
- Aufgabe der häuslichen Versorgung
- Lebensqualität von Patienten und Angehörigen

Neuropsychiatrische Symptome, aber auch Psychopharmaka beeinflussen die Lebensqualität des Demenzpatienten negativ.

*Wetzels et al. 2010*

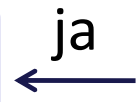
# Medikamentöse Therapie

## 1. Apathie und Depression

## 2. Agitation, Aggressivität, Wahn, Halluzinationen

# Medikamentöse Therapie der Apathie bei Alzheimer-Demenz

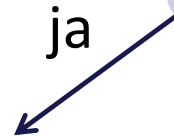
Psychopathologie, Verhaltensanalyse



Depression ?



Antidementivum ?



Antidepressivum/  
Kognitive Verhaltenstherapie

z.B.  
kurz wirksamer  
SSRI mit geringem  
Interaktionspotential  
(**Sertralin**, Citalopram,  
Escitalopram) oder  
Mirtazapin  
Reserve: Nortriptylin

Bupropion  
NA-, DA-reuptake-Inh.  
Pramipexol  
D2/D3-Agonist  
Amantadin  
NMDA-Antag. + dopaminerg

Antidementive  
Monotherapie  
(ChE-I od. Memantine)

# Aggression, Agitation, Wahn, Halluzinationen



## Warum Vorsicht bei Antipsychotika?

In **April 2005**, FDA notified healthcare professionals that patients with dementia-related psychosis treated with atypical antipsychotic drugs are at an **increased risk of death**. Since issuing that notification, FDA has reviewed additional information that indicates the risk is also associated with conventional antipsychotics.

FDA ALERT [6/16/2008]: FDA is notifying healthcare professionals that **both conventional and atypical antipsychotics are associated with an increased risk of mortality in elderly patients treated for dementia-related psychosis**.

**Antipsychotics are not indicated for the treatment of dementia-related psychosis.**

## The Efficacy and Safety of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials

J Alzheimers Dis. 2014;42(3):915-37.

16 doppel blinde, Placebo-kontrollierte Studien:

3.343 Patienten erhielten ein Antipsychotium, 1.707 Placebo

Statistisch signifikante Effekte auf das Verhalten (u.a. mittlerer NPI sinkt um 2,8 Punkte) im Vergleich zu Placebo. **Cave: klinische Relevanz?**

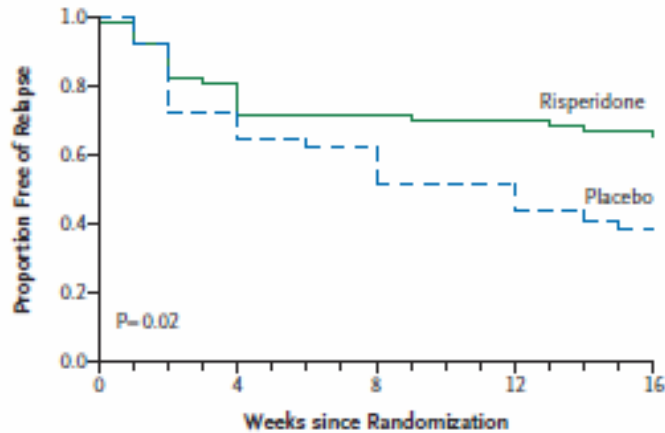
Signifikant ( $p < 0,05$ ) höhere Risiken in der Antipsychotikagruppe für:  
**Somnolenz** (OR = 2.95), **extrapyramidale Symptome** (1.74), **zerebrovasculäre AEs** (2.50), **Blasenentzündung** (1.35), **Ödeme** (1.80), **Gangstörung** (3.35), **Versterben** (1.52), bei leicht geringerem Risiko für Agitation (OR = 0.80,  $p = 0.03$ )

ORIGINAL ARTICLE

### Relapse Risk after Discontinuation of Risperidone in Alzheimer's Disease

N ENGL J MED 367;16 NEJM.ORG OCTOBER 18, 2012

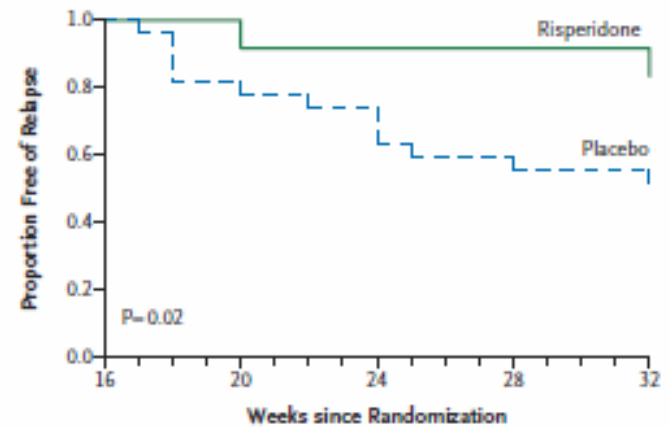
A Phase B, Weeks 0-16



No. at Risk

Risperidone	70	68	63	55	54	47	47	46	46	45	44	44	44	43	42	41	41
Placebo	40	40	37	29	29	26	26	24	24	20	20	20	20	15	15	14	13

B Phase B, Weeks 17-32



No. at Risk

Risperidone	13	13	13	13	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Placebo	27	27	26	22	22	21	21	20	20	17	16	16	16	15	15	15	15

Von 180 Patienten respondierrten 112 (62%) Demenzpatienten, d.h. psychotische Symptome und Agitation-Aggression waren nach 16 Wochen bei diesen Patienten signifikant reduziert (Abb. A). Bei diesen Pat. führte ein Absetzen von Risperidon bzw. Umsetzen auf Placebo zu einer signifikanten Verschlechterung der o.g. Symptome gegenüber einer Fortsetzung der Behandlung.

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 12, 2006

VOL. 355 NO. 15

Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs  
in Patients with Alzheimer's Disease

„CATIE-AD“

Behandlung von  
**Agitation, Aggression, psychotische Symptome**  
mit Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon, (n = 412).

## Dosis

### Dose and Outcome

#### Medication dose

#### Initial dose — mg per day

	Olanzapine Group (N=99)	Quetiapine Group (N=94)	Risperidone Group (N=84)
Mean	3.2	34.1	0.7
Range	0–10	0–100	0.5–2.5

#### Last dose — mg per day

Mean	5.5	56.5	1.0
Range	0–17.5	0–200	0–2.0

Kein Wirkungsunterschied gegenüber Placebo (global impression of change) nach 12 Wochen.

Abbruch wegen Unverträglichkeit:

Olanzapin 24%, Quetiapin 16%, Risperidon 18%, Placebo 5%.

## Special Article

Psychotherapy  
and Psychosomatics

Psychother Psychosom 2007;76:213–218  
DOI: [10.1159/000101499](https://doi.org/10.1159/000101499)

# Meta-Analysis of the Effectiveness of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Behavioural Problems in Persons with Dementia

Craig A. Yury Jane E. Fisher

Metaanalyse **13 Studien (davon 7 Placebo-kontrolliert)** zur Effektivität von Antipsychotika der 2. Generation in der Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz (n = 1.683):

Mittlere Effektstärke Antipsychotikum gesamt: **0.31**

Effektstärke Antipsychotikum in den Placebo-kontrollierten Studien: **0.45**

Effektstärke Placebo in den Placebo-kontrollierten Studien: **0.32**

} Kein  
signifikanter  
Unterschied

## Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia (Review)

Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML, Christiaens T



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

*Cochrane Database Syst Rev. 2013*

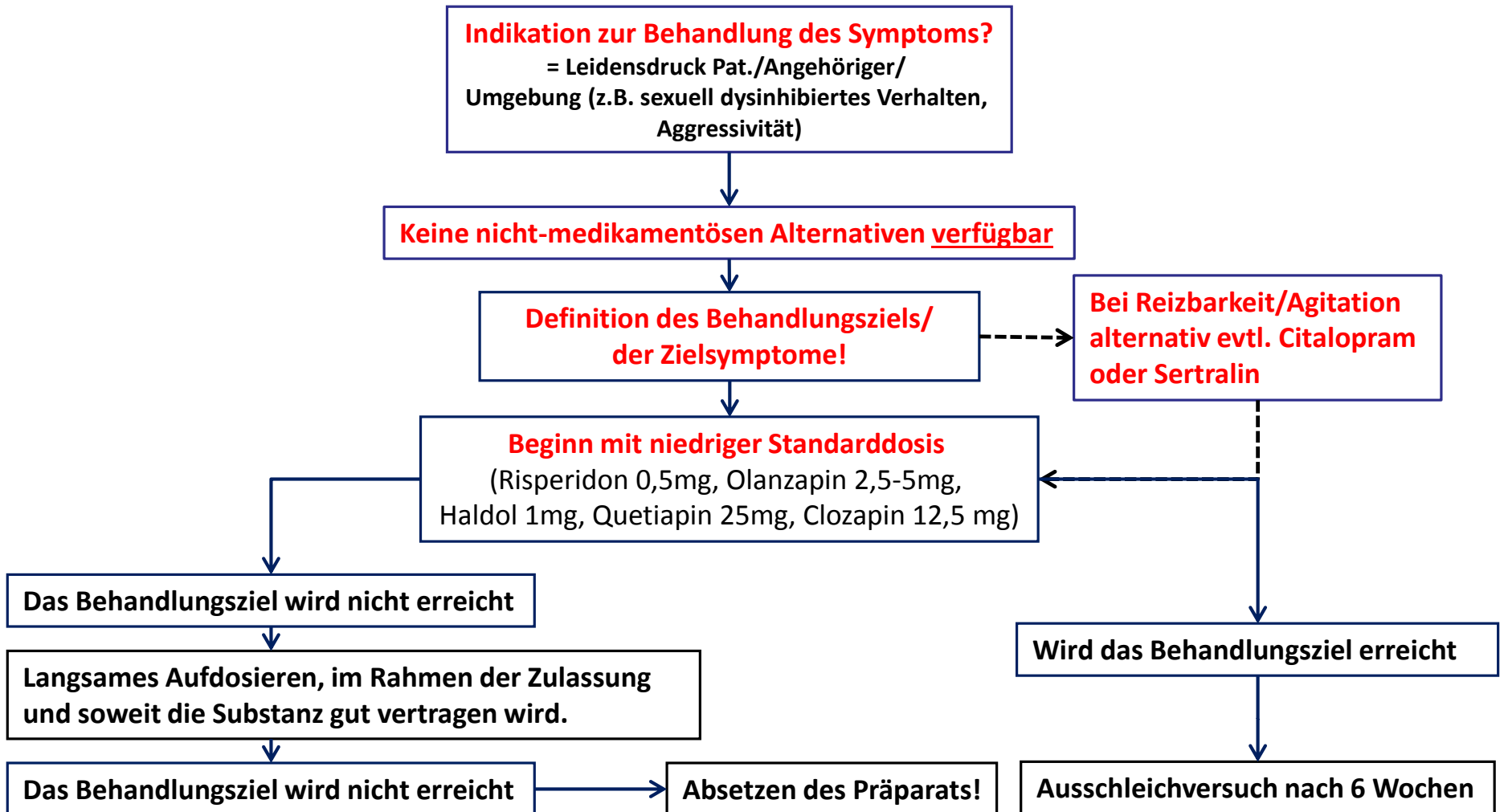
## Absetzen von Antipsychotika vs. Weiterbehandlung bei Demenzpat. im Pflegeheim

9 Studien, 606 randomisierte Pat.

**Insgesamt kein signifikanter Einfluss auf Verhaltenssymptome!**

**Mögliche Verschlechterung bei denjenigen, die initial gut respondiert hatten.**

## Antipsychotika zur Therapie von Aggression, Agitation, Wahn, Halluzinationen





# Antipsychotika zur Therapie von Aggression, Agitation, Wahn, Halluzinationen

## Einzelsubstanzen

**Risperidon** (0,5 – 3mg): Wahn, Halluzinationen, Aggressivität; alternativ Haloperidol (1-4mg)

**Olanzapin** (5 – 10mg): 2. Wahl: Angst, Aggressivität

**Quetiapin** (25-150mg): neuropsychiatrischer plus-Symptomatik bei Levy-body-Demenz,  
bei optischen Halluzinationen Acetylcholinesterasehemmer  
(Rivastigmin-Pflaster 9,5mg/d)  
2. Wahl: bei Unverträglichkeit/Unwirksamkeit von Risperidon

**Clozapin** (12,5-75mg): 2. Wahl bei Psychose/ neuropsychiatrischer plus-Symptomatik  
bei Levy-body-Demenz

**Pipamperon** (20-120mg): Agitation, Schlafstörung

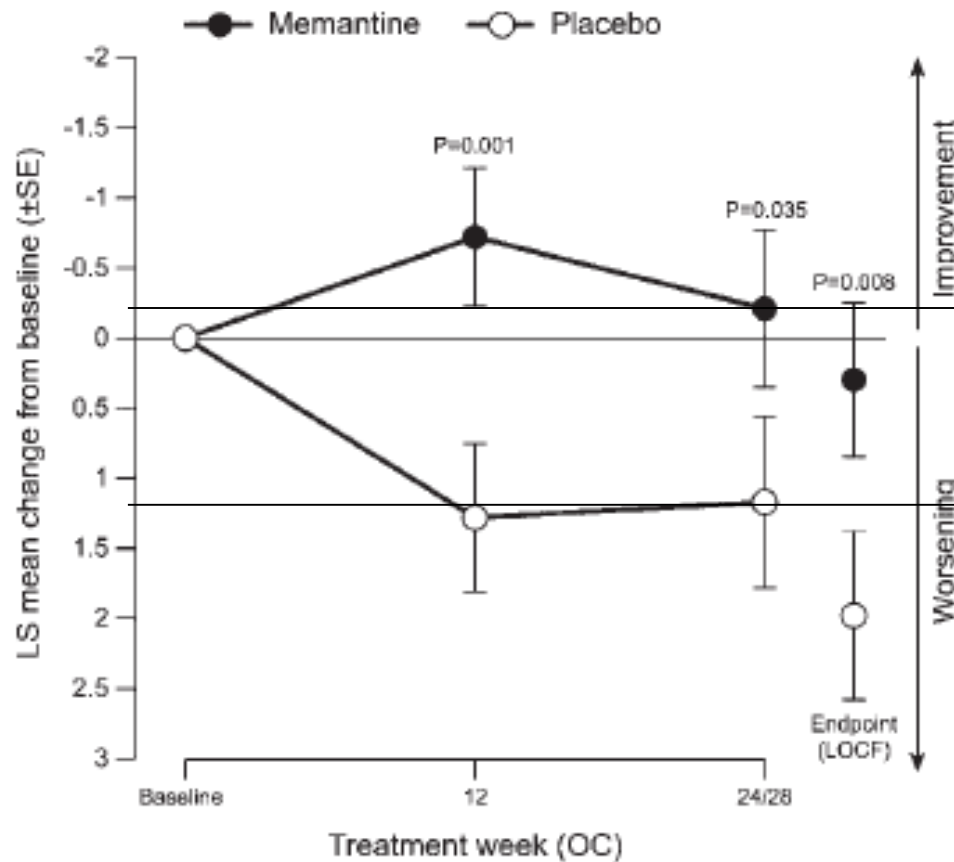
**Melperon** (25-150mg): Agitation, Schlafstörung (Cyp2D6-Metabolisierung)

**Sulpirid** (50-150mg): Heilversuch bei sexueller Dysinhibition

# Antidementiva zur Behandlung von nicht-kognitiven Störungen?

# Memantine zur Behandlung der nicht-kognitiven Symptome bei Alzheimer Demenz

1826 Pat. mit leichter bis mittelschwerer AD (MMST < 20)

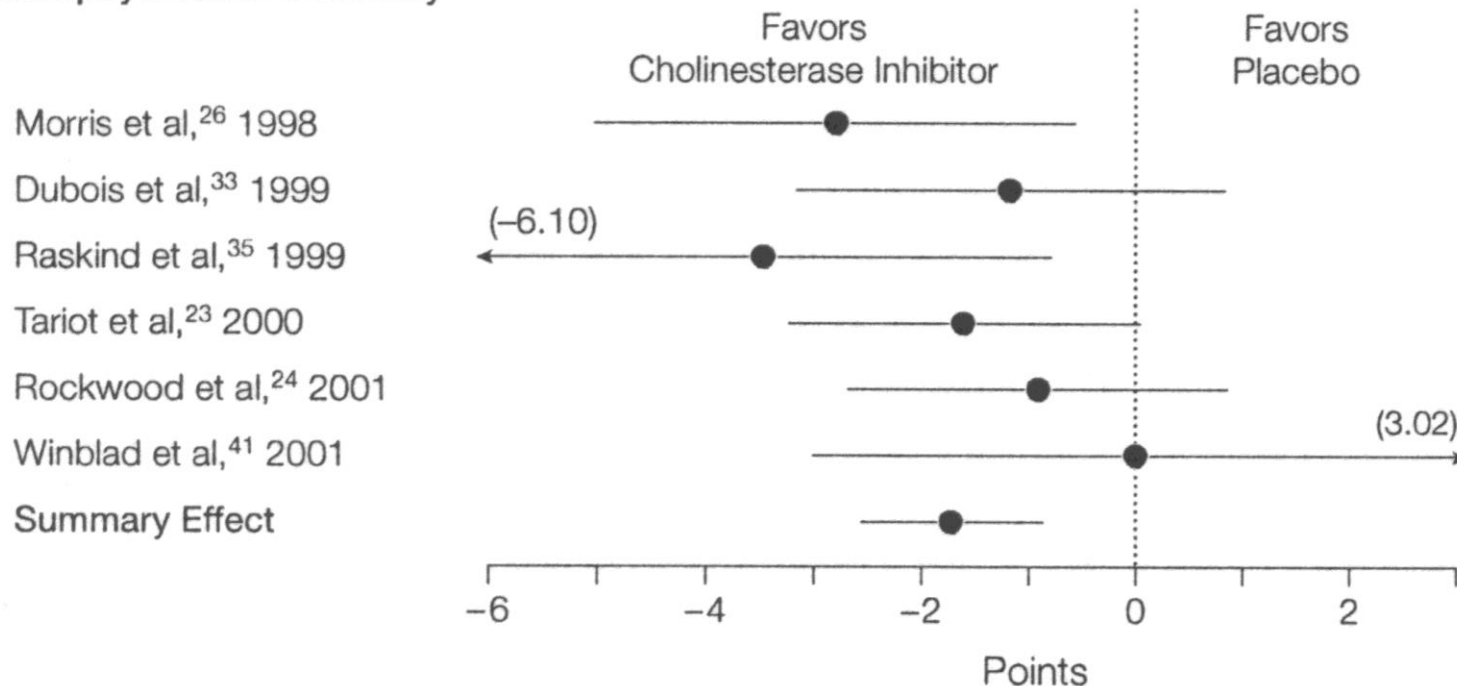


Mittlere NPI-Summe.  $15,6 \pm 14,6$   
(Start-Modem Pat. mit MMST < 20 :  
 $22,9 \pm 14,8$ )

ca. 1,5 Punkte

# Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms and Functional Impairment in Alzheimer Disease. A Meta-analysis. JAMA 2003

Neuropsychiatric Inventory



**3,8 Punkte Reduktion nach 6 Monaten auf NPI-Skala bei  
baseline scores von 9,2-13.9 Punkten.**

## Zusammenfassung Psychopharmaka bei Demenz I

Verhaltensstörungen bei Demenz können, soweit keine alternative Behandlung zur Verfügung steht, mit **CNS-wirksamen Medikamenten** modifiziert werden, **zumeist** erzielen Sie allerdings einen **schwachen Effekt**.

**Primäres Behandlungsziel** sollte die **Verbesserung der symptombedingt eingeschränkten Lebensqualität/ oder des Wohlbefindens des Pat.** sein, auch auf betreuende Angehörige achten (**cave: „Defizitmodell“, cave: „Ruhigstellen“**).

Hierbei ist eine Voraussetzung eine **möglichst genaue Erfassung des Zielsymptoms** (Art, Intensität und Frequenz des Auftretens!) und ein **„Monitoring“ unter Therapie**.  
Cave: mögliche Schmerzen als Ursache!

Bei der Auswahl der Substanz müssen die veränderte Pharmakokinetik im Alter und auf pharmakologische Interaktionen bedacht werden.

# Zusammenfassung Psychopharmaka bei Demenz II

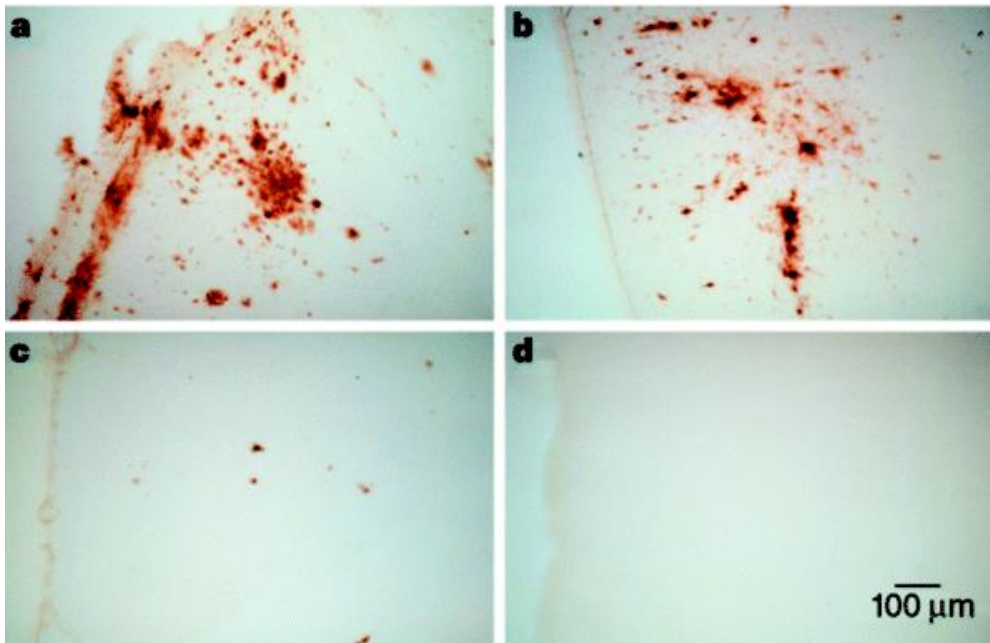
## **Antipsychotika:**

Bei Erreichen der gewünschten Wirkung ohne relevante UAWs sollte nach ca. 6 Wochen ein Ausschleichversuch erfolgen (Mortalität, Schlaganfallrisiko).

Bei Nicht-Erreichen der gewünschten Wirkung in einem Dosisbereich ohne relevante UAWs: absetzen des Präparats!

## Krankheits-modifizierende Therapie der Alzheimer-Erkrankung

### Immunisierung

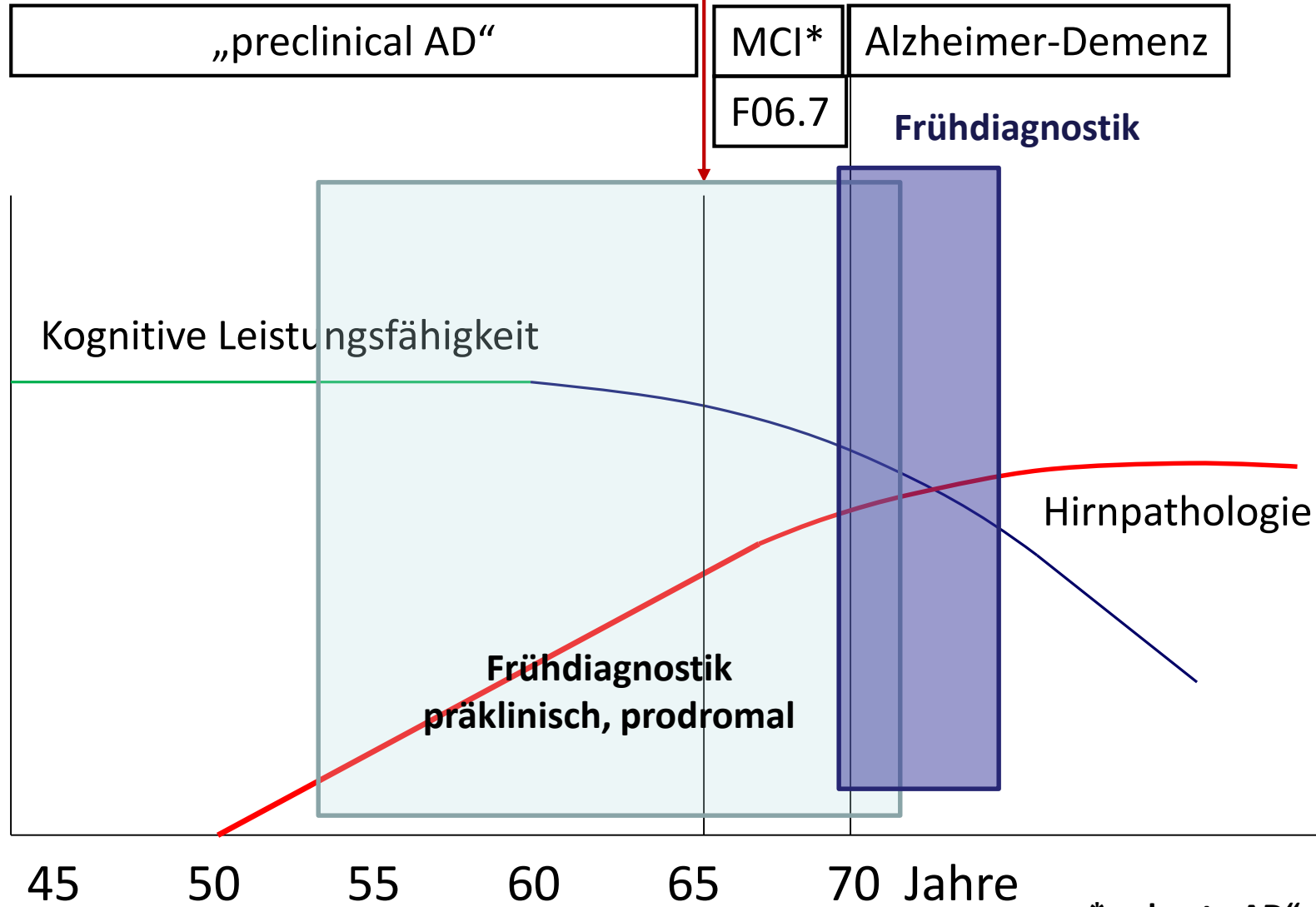


**Alzheimer-Plaques lösen sich  
bei Mäusen durch die Behandlung  
(aktive Immunisierung)  
buchstäblich auf.**

**Dale Schenk et al. *Nature* 400, 173-177 (8 July 1999) Immunization with amyloid attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse.**

# Frühdiagnostik

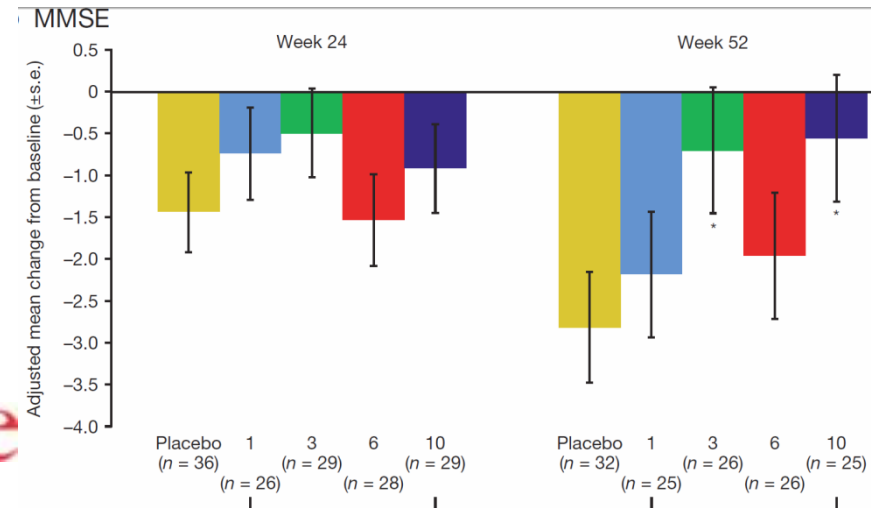
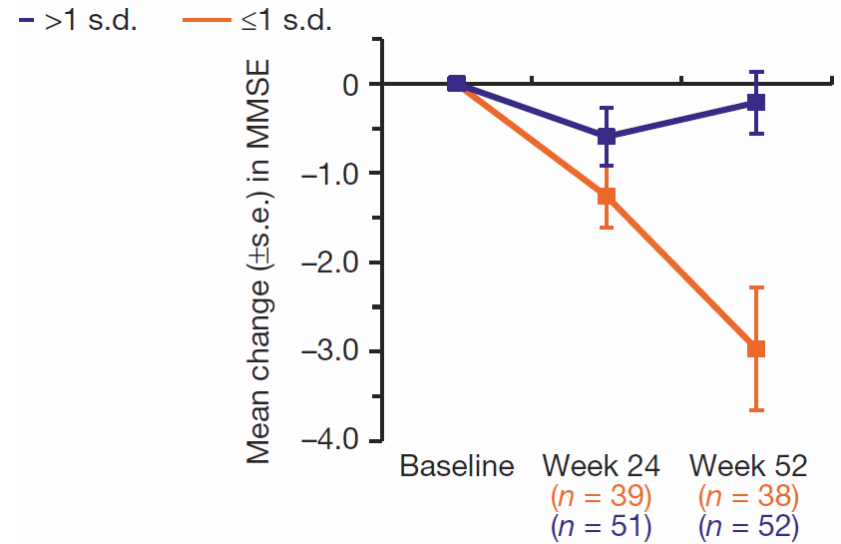
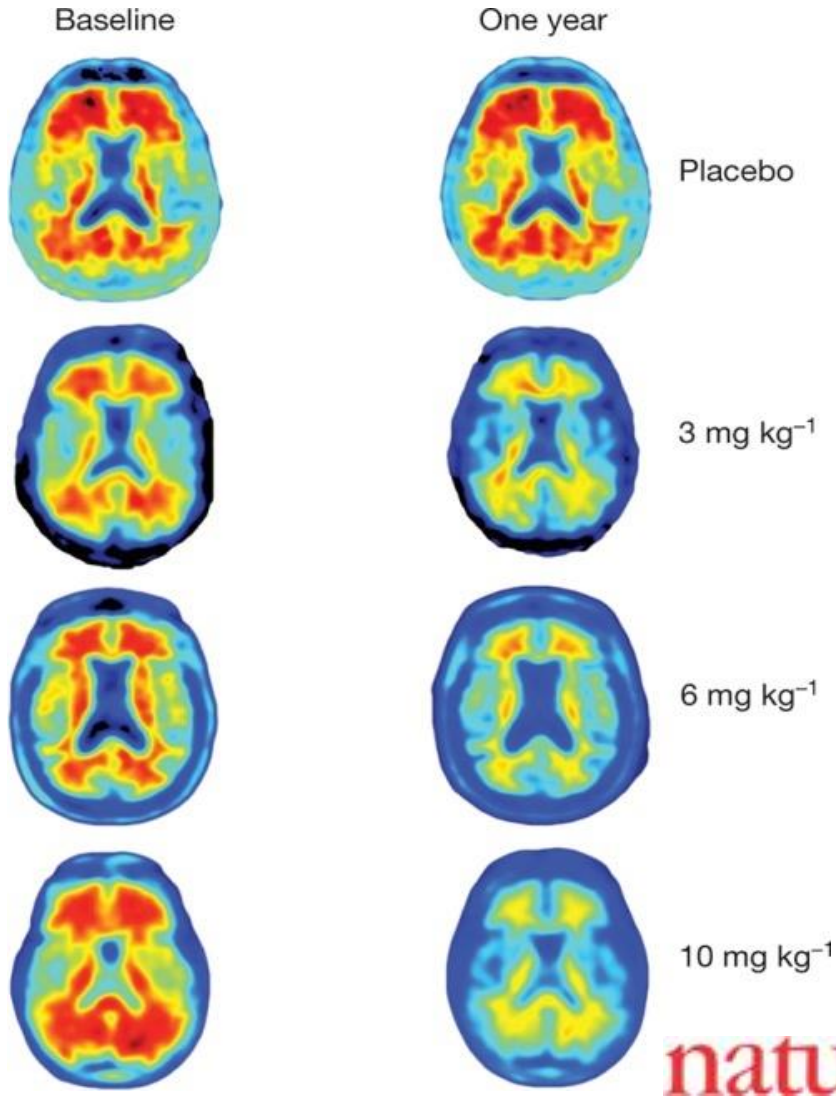
Messbarkeit der klinischen Veränderungen



\* „due to AD“



# Amyloid plaque reduction with aducanumab: example amyloid PET images at baseline and week 54



# The antibody aducanumab reduces A $\beta$ plaques in Alzheimer's disease

Jeff Sevigny<sup>1\*</sup>, Ping Chiao<sup>1\*</sup>, Thierry Bussière<sup>1\*</sup>, Paul H. Weinreb<sup>1\*</sup>, Leslie Williams<sup>1</sup>, Marcel Maier<sup>2</sup>, Robert Dunstan<sup>1</sup>, Stephen Salloway<sup>3</sup>, Tianle Chen<sup>1</sup>, Yan Ling<sup>1</sup>, John O'Gorman<sup>1</sup>, Fang Qian<sup>1</sup>, Mahin Arastu<sup>1</sup>, Mingwei Li<sup>1</sup>, Sowmya Chollate<sup>1</sup>, Melanie S. Brennan<sup>1</sup>, Omar Quintero-Monzon<sup>1</sup>, Robert H. Scannevin<sup>1</sup>, H. Moore Arnold<sup>1</sup>, Thomas Engber<sup>1</sup>, Kenneth Rhodes<sup>1</sup>, James Ferrero<sup>1</sup>, Yaming Hang<sup>1</sup>, Alvydas Mikulskis<sup>1</sup>, Jan Grimm<sup>2</sup>, Christoph Hock<sup>2,4</sup>, Roger M. Nitsch<sup>2,4§</sup> & Alfred Sandrock<sup>1§</sup>

**Table 1 | Baseline characteristics**

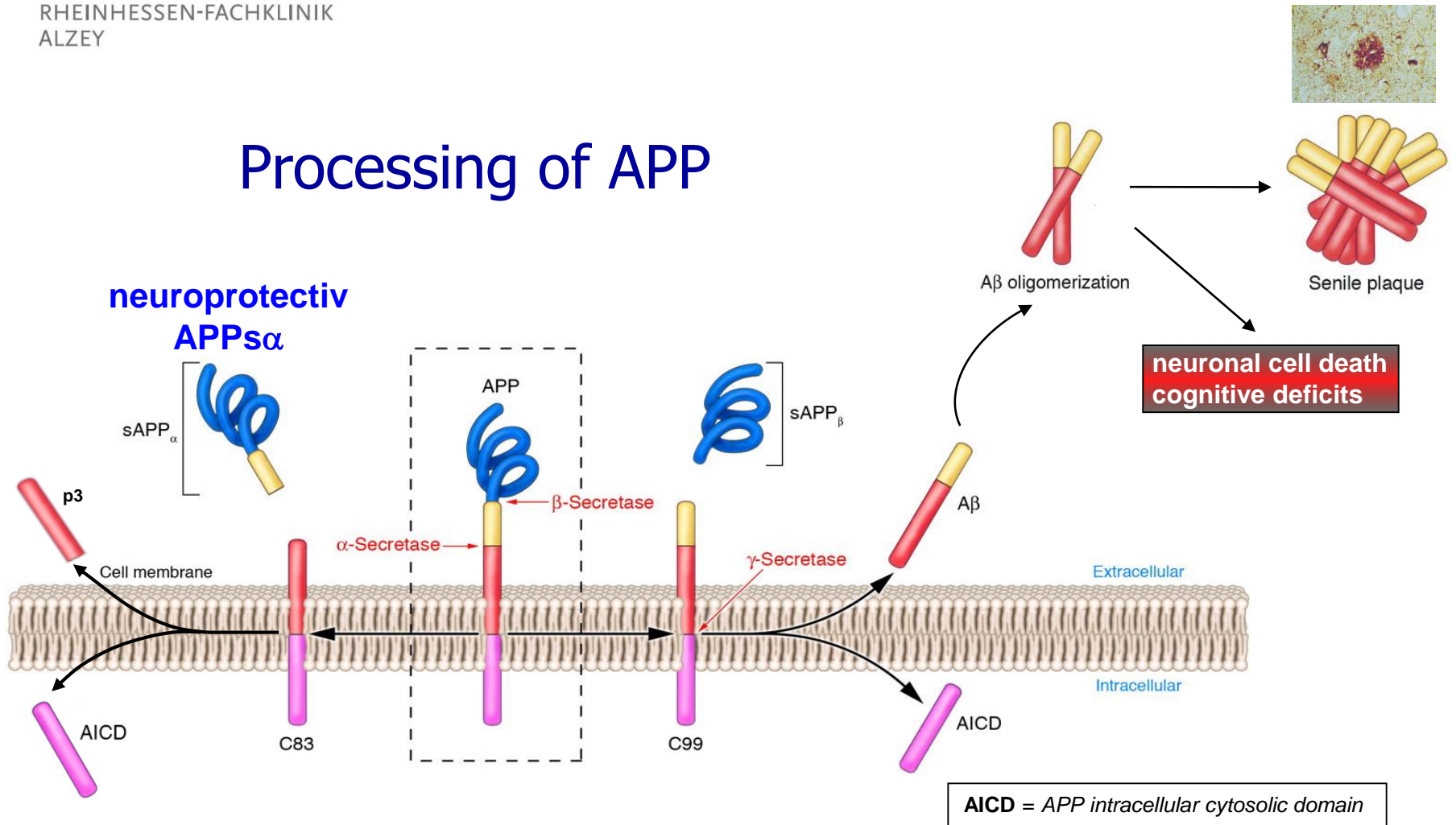
Characteristic	Aducanumab					Total (n=165)*	
	Placebo (n=40)	1 mg kg <sup>-1</sup> (n=31)	3 mg kg <sup>-1</sup> (n=32)	6 mg kg <sup>-1</sup> (n=30)	10 mg kg <sup>-1</sup> (n=32)		
Years of age (mean ± s.d.)	72.8 ± 7.2	72.6 ± 7.8	70.5 ± 8.2	73.3 ± 9.3	73.7 ± 8.3	72.6 ± 8.1	
Female sex (n (%))	23 (58)	13 (42)	17 (53)	15 (50)	15 (47)	83 (50)	
ApoE $\epsilon$ 4 (n (%))	Carriers	26 (65)	19 (61)	21 (66)	21 (70)	20 (63)	107 (65)
	Non-carriers	14 (35)	12 (39)	11 (34)	9 (30)	12 (38)	58 (35)
Clinical stage (n (%))	Prodromal	19 (48)	10 (32)	14 (44)	12 (40)	13 (41)	68 (41)
	Mild	21 (53)	21 (68)	18 (56)	18 (60)	19 (59)	97 (59)
MMSE (mean ± s.d.)	24.7 ± 3.6	23.6 ± 3.3	23.2 ± 4.2	24.4 ± 2.9	24.8 ± 3.1	24.2 ± 3.5	
Global CDR (n (%))	0.5	34 (85)	22 (71)	22 (69)	25 (83)	24 (75)	127 (77)
	1	6 (15)	9 (29)	10 (31)	5 (17)	8 (25)	38 (23)
CDR-SB (mean ± s.d.)	2.66 ± 1.50	3.40 ± 1.76	3.50 ± 2.06	3.32 ± 1.54	3.14 ± 1.71	3.18 ± 1.72	
FCSRT sum of free recall score (mean ± s.d.)	15.2 ± 8.5	13.2 ± 9.0	13.8 ± 8.0	14.4 ± 8.3	14.6 ± 8.3	14.3 ± 8.3	
PET SUVR composite score (mean ± s.d.)	1.44 ± 0.17	1.44 ± 0.15	1.46 ± 0.15	1.43 ± 0.20	1.44 ± 0.19	1.44 ± 0.17	
AD medications use† (n (%))	24 (60)	19 (61)	28 (88)	20 (67)	17 (53)	108 (65)	

Percentages are rounded to the nearest integer. AD, Alzheimer's disease; ApoE $\epsilon$ 4, apolipoprotein E $\epsilon$ 4 allele; CDR, Clinical Dementia Rating; CDR-SB, Clinical Dementia Rating—Sum of Boxes; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; PET, positron emission tomography; SD, standard deviation; SUVR, standard uptake value ratio.

\*Number of patients dosed.

†Cholinesterase inhibitors and/or memantine

# Processing of APP

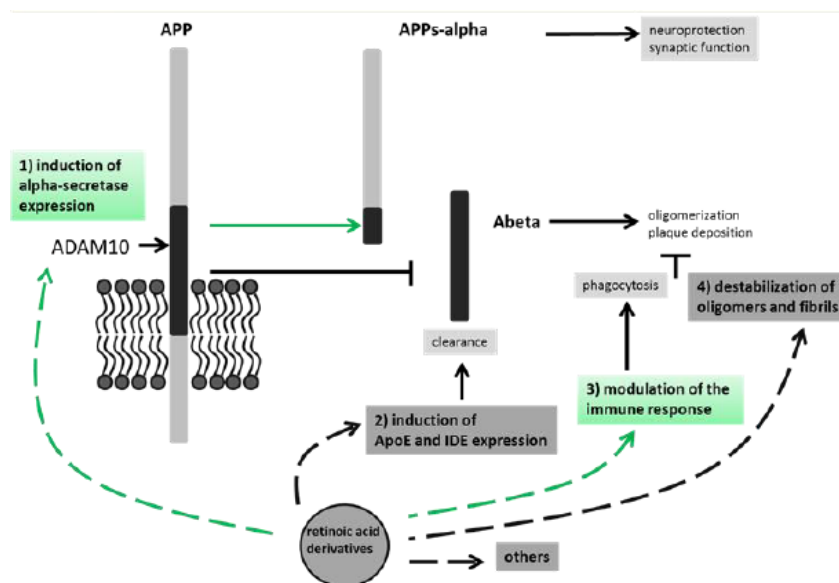


(modifiziert nach Fahrenholz F)

# Wie könnte die krankheitsmodifizierende Therapie aussehen?

## Das Retinoid Acitretin ist ein potenter $\alpha$ -Sekretase Aktivator

### Wirkmechanismen



### Proof of mechanism (Phase IIa) beim Menschen

#### Increased CSF APPs- $\alpha$ levels in patients with Alzheimer disease treated with acitretin

Kristina Endres, PhD  
Falk Fahrenholz, PhD  
Johannes Lotz, MD  
Christoph Hiemke, PhD  
Stefan Teipel, MD  
Klaus Lieb, MD  
Oliver Tüscher, MD\*  
Andreas Fellgiebel, MD\*

#### ABSTRACT

**Objective:** We investigated induction of  $\alpha$ -secretase A disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10) by the synthetic retinoid acitretin (Neotigason; Actavis, München-Riem, Germany) in patients with mild to moderate Alzheimer disease (AD) via measurement of CSF content of  $\alpha$ -secretase-derived amyloid precursor protein (APPs- $\alpha$ ).

**Methods:** Twenty-one patients clinically diagnosed with mild to moderate AD received acitretin (30 mg per day) or placebo in a 4-week double-blind study. Primary endpoint was the difference of CSF APPs- $\alpha$  ratios calculated from the APPs- $\alpha$  levels after treatment and at baseline. We monitored safety and tolerability of the treatment. In addition, we assessed biomarkers such as  $\beta$ -amyloid 42 ( $A\beta_{42}$ ) under treatment conditions.

**Results:** The acitretin group showed a significant increase in CSF APPs- $\alpha$  levels compared with the placebo group (difference 0.38, 95% confidence interval 0.03–0.72,  $p = 0.035$ ) within this rather short treatment period. The synthetic retinoid acitretin was overall safe and well tolerated.

**Conclusions:** Our pilot study highlights that acitretin is able to enhance the nonamyloidogenic APP processing in human patients. Clinical consequences of this regulation should be investigated in larger and longer trials in patients with AD to evaluate acitretin's potential to serve as a novel therapeutic drug.

**Classification of evidence:** This study provides Class III evidence that in patients with AD, oral acitretin increases CSF APPs- $\alpha$  levels. *Neurology*® 2014;83:1930–1935

Correspondence to  
Dr. Endres  
Kristina.Endres@unimedizin-mainz.de

**Danke für die Aufmerksamkeit...**