

Update Demenz 2016

Frühe Erkennung und multimodale Therapie im Zentrum von Klinik und Forschung

Die Verbreiterung der Alterspyramide stellt eine der grössten Herausforderungen für die moderne Medizin dar. Neuere Informationen aus Kohorten Studien geben eine stabile Prävalenz (Abb. 1) und sinkende Inzidenz der Demenz in Westeuropa an (1). Als mögliche Ursache dieses Rückgangs wird ein Rückgang der Schlaganfälle und eine konsequente Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren vermutet (2,3). Im folgenden Artikel möchten wir einen per Frühjahr 2016 aktualisierten kurzen Überblick über die Neuerungen in Diagnostik, Therapie und klinischer Praxis im Bereich der Alzheimer Demenz geben.

Im März 2016 fand in Athen die AAT (International Athens/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy) Konferenz statt, ein internationales Symposium über die aktuellen Neuerungen in der Alzheimer Forschung. Der Schwerpunkt der Vorträge lag in den Fortschritten der Diagnostik, Therapie und Prävention. Besonders bezüglich der Diagnostik lautet die Zielsetzung, bereits milde kognitive Veränderungen rasch zu erkennen, um einen möglichst frühen Therapiebeginn mit daraus folgender lang erhaltener Lebensqualität zu erzielen.

Trotz sinkender Inzidenz der Demenz in Westeuropa stellen dementielle Erkrankungen für den Staat eine enorme gesundheitsökonomische Belastung dar. Eine Schweizer Studie gibt allein im Jahr 2007 einen Betrag von 6.7 Milliarden Franken an direkten und indirekten Kosten für Demenz Erkrankte an. Die Kosten der diagnostischen und therapeutischen Massnahmen betragen dabei nur einen marginalen Anteil, den Hauptkostenfaktor stellt die institutionelle Pflege bei fortgeschrittener Demenz dar (4).

Diagnostik

Eine frühe Erkennung mittels Screening oder «Case Finding» steht daher im Fokus des aktuellen Interesses. Der «MMSE»-Test (Mini Mental State Examination) ist aufgrund seiner neuen Kostenpflichtigkeit unter Druck geraten. Als Alternativen werden für die Klinik das Addenbrooke's Cognitive Assessment («ACE») und das Mont-



Dr. med. Thomas Kofler
Basel



Prof. Dr. med. Reto W. Kressig
Basel

TAB. 2	FAST Score zur Einschätzung des Demenzstadiums (20)
Stadium 1	Subjektiv keine Beschwerden
Stadium 2	Subjektive Klagen über Vergesslichkeit
Stadium 3	Schwierigkeiten im Berufsumfeld, die den Mitarbeitenden auffallen, und Schwierigkeiten, an unbekannte Orte zu reisen
Stadium 4	Verminderte Fähigkeit, komplexe Aufgaben zu lösen
Stadium 5	Bei der Kleiderwahl auf Hilfe angewiesen
Stadium 6a	Eingeschränkte Fähigkeit, sich korrekt anzuziehen
Stadium 6b	Eingeschränkte Fähigkeit, mit den Handlungen, die mit dem Baden zusammenhängen, fertigzuwerden
Stadium 6c	Eingeschränkte Fähigkeit beim Umgang mit der Toilette
Stadium 6d	Harninkontinenz; sie tritt zunächst sporadisch, später häufiger auf
Stadium 6e	Stuhlinkontinenz
Stadium 7a	Die Sprache beschränkt sich auf ca. 6 Wörter im Laufe eines durchschnittlichen Tages
Stadium 7b	Die Sprache beschränkt sich auf 1 Wort oder entfällt ganz im Laufe eines durchschnittlichen Tages
Stadium 7c	Verlust der Gehfähigkeit
Stadium 7d	Verlust der Fähigkeit, ohne Hilfe zu sitzen
Stadium 7e	Verlust der Fähigkeit zu lächeln
Stadium 7f	Verlust der Fähigkeit, den Kopf aufrecht zu halten
Ein Stadium $\geq 7c$ ist zusammen mit Aspirationspneumonie, Infekt der oberen Harnwege, Sepsis, multiplen Druckulzera, rekurrerendem Fieber oder insuffizienter Nahrungsaufnahme mit einer Lebenserwartung unter 6 Monaten assoziiert (Daten von der National Hospice Organization). Nach Mitchell SL. Advanced Dementia. N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1276-7.	

TAB. 1	Umrechnungsformeln zur Konvertierung von MMSE in MoCa Score-Werte (7).
Transformationsformeln:	
MMSE in MoCa: $-23.64 + 1.750 \times \text{MMSE}$	
MoCa in MMSE: $13.51 + 0.571 \times \text{MoCa}$	

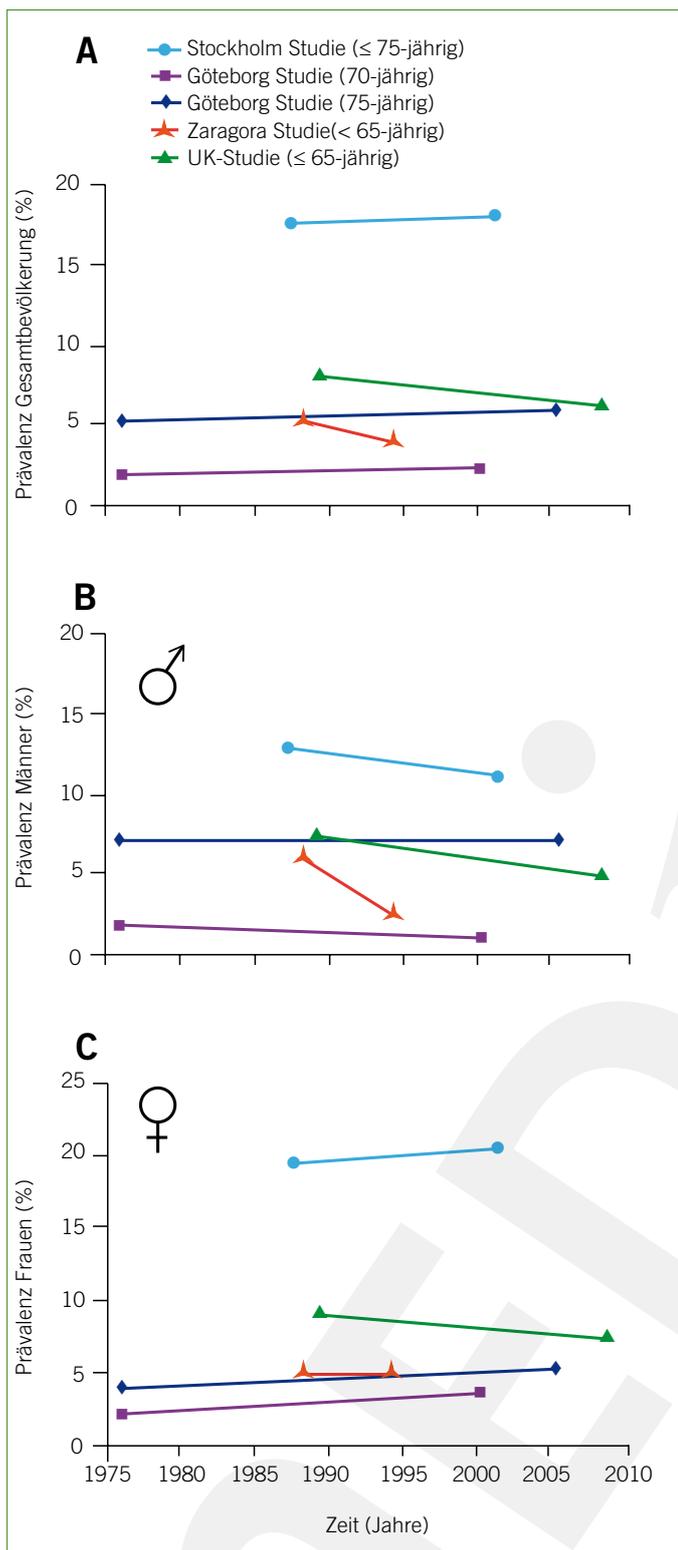


Abb 1: Stabile Demenzprävalenz von 1975 bis 2010 in skandinavischen Ländern, die angesichts der heutigen längeren Lebensdauer von Demenzpatienten auf eine sinkende Demenz-Inzidenz schliessen lässt (8).

real Cognitive Assessment («MoCA»-Score) empfohlen. Beide bieten eine Beurteilung der sechs kognitiven Bereiche: Orientierung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, verbale Fluenz, sprachliche und visuell-räumliches Verständnis. Für beide, und insbesondere für den «MoCA»-Test, konnte im Vergleich zum «MMSE»-Test eine bessere Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden (5,6). Des

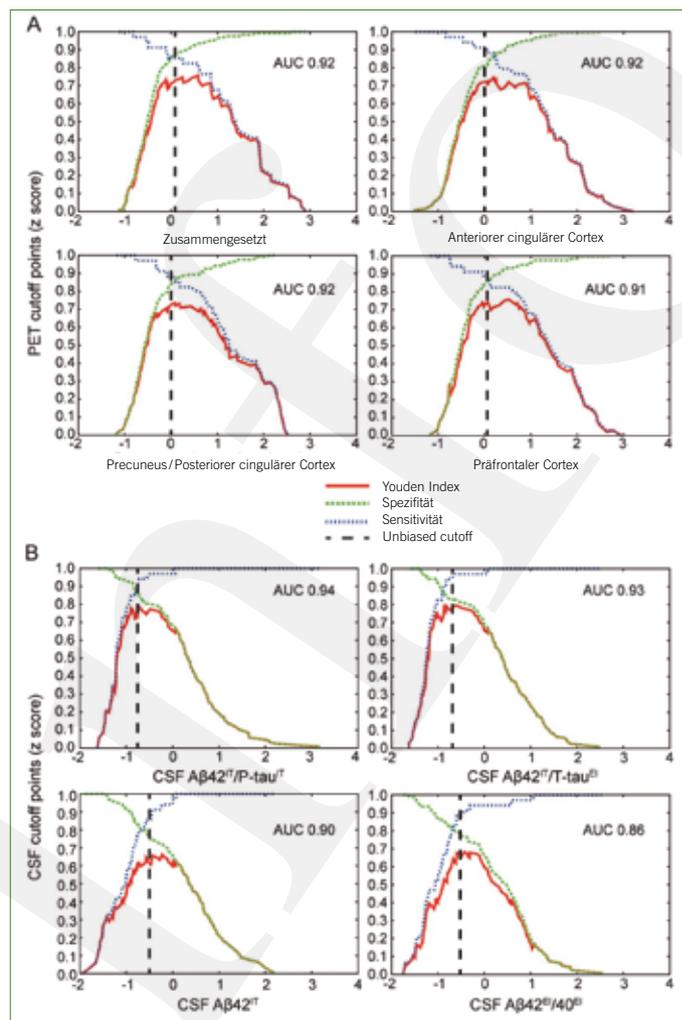


Abb. 2: Der kombinierte Biomarker Amyloid β 42/t-tau der BioFINDER Studie als bester Prädiktor einer Demenz Progression bei MCI mit einer Sensitivität von 97% und Spezifität von 83% (8).

Weiteren korrelieren MMSE Ergebnisse mit MoCA Werten, und können mit entsprechenden Umrechnungsformeln in diese konvertiert werden (Tab. 1) (7).

In der 2015 publizierte prospektive BioFINDER Studie wurden Marker der Cerebrospinalflüssigkeit und PET CT Scans verwendet, um das Auftreten und die Progression einer leichten kognitiven Einschränkung (Mild Cognitive Impairment (MCI)) zu einer Alzheimer Demenz festzustellen. Palmqvist et al. konnten für die kombinierten Liquor-Biomarker Amyloid β 42/t-tau eine Sensitivität von 97% und Spezifität von 83% nachweisen (Abb 2). Die Ergebnisse der PET Scans lagen knapp darunter, eine Kombination aus Liquor Markern und Bildgebung führte zu keiner Verbesserung der Früherkennung (8).

In einer anderen von der Mayo Klinik durchgeführten Studie mit 1630 Teilnehmern konnten die Autoren über eine Beobachtungszeit von 3.5 Jahren nachweisen, dass eine Beeinträchtigung des Riechsinnes mit einer neu auftretenden leichten kognitiven Beeinträchtigung und der Konversion derselben in eine Alzheimer Demenz assoziiert ist. Roberts et al. bestätigten somit frühere Studienergebnisse in einer mehr Patienten umfassenden prospektiven Studie (9). Eine weitere im JAMA publizierte Studie befragte 468 gesunde Personen über 75 Jahre und deren Partner über Anzeichen einer kognitiven Einschränkung. Die Beobachtungszeit betrug 48 Monate und

es wurden nur Individuen mit initial unauffälligen MMSE Ergebnissen eingeschlossen. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Fragebögen und einer neu aufgetretenen kognitiven Einschränkung festgestellt werden. Des Weiteren zeigte sich bei APOE ε4 Trägern eine stärkere Tendenz zu einer Progression (10).

Eine Studiengruppe um Verghese et al. liess mit Patienten über 65 Jahren einen Geh-Parcours bewältigen, dabei wurden die Teilnehmer gleichzeitig auditiven Reizen ausgesetzt. Es fiel auf, dass sich die Gehstrecke bei Teilnehmern mit leichter kognitiver Einschränkung unter gleichzeitiger Beschallung signifikant verringerte, im Gegensatz zu Teilnehmern ohne kognitive Defizite, die unter gleichzeitiger Beschallung die Gehstrecke erweiterten (11).

Therapie

Der aktuelle Standard einer maximalen symptomatischen Pharmakotherapie bei Alzheimer Demenz wird in Abb. 3 dargestellt und ist weitgehend unverändert zu 2015 (vgl. der informierte Arzt Oktober 2015). Ein wesentlicher Durchbruch bei kurativen Therapieansätzen konnte nach wie vor nicht erreicht werden, jedoch kam es zu einigen aussichtsvollen Publikationen:

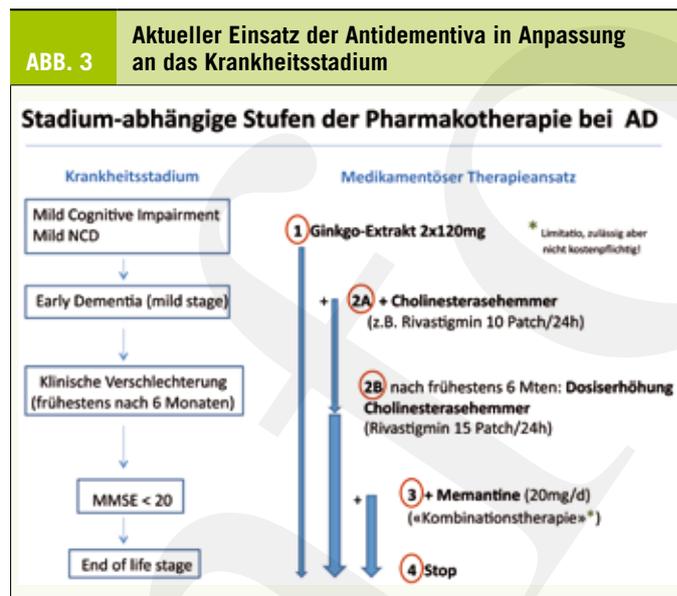
Solanezumab ist ein monoklonaler Antikörper welcher eine Fusion der Amyloid-β Peptide verhindern soll. In den durchgeführten Expedition 1 und 2 Studien konnte zwar eine verringerte Amyloid Konzentration nachgewiesen werden, jedoch keine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion (12). Eine Sekundäranalyse zeigt nun eine Verbesserung bei Patienten im Frühstadium einer Alzheimer Demenz (13). Im Oktober 2016 werden weitere Ergebnisse im Rahmen der Expedition 3 Studie erwartet. Bei dieser wurden nur Patienten mit einer leichten Alzheimer Demenz eingeschlossen.

Für Aufsehen sorgte die Präsentation einer Phase 1b Studie beim internationalen Alzheimer Demenz Kongress 2015 in Washington DC. Aducanumab, ebenfalls ein monoklonaler Amyloid-β Antikörper, zeigte auch eine klinisch verwertbare Verbesserung der kognitiven Funktion bei 30 Patienten. Unklar ist noch, welche Dosierung (3 oder 6 mg) den besten Effekt zeigt, die Ergebnisse diesbezüglich sind nicht eindeutig. In den Phasen 3 Studien EMERGE und ENGAGE wird der Antikörper bei Alzheimer Erkrankten im frühen Stadium erprobt (14).

Die β-Sekretase spaltet das Vorläufereiwiss Amyloid Precursor Protein in drei Teile, unter anderen auch in das toxische Amyloid-β. Bisher waren Studienergebnisse einer Blockade der Sekretase unbefriedigend, da auch andere physiologische Zellprozesse blockiert wurden und zu gravierenden Nebenwirkungen führten. Nun ist es einer Zürcher Forschungsgruppe um Professor Rajendran kürzlich gelungen, in Tier Experimenten eine selektive β-Sekretase Hemmung zu entwickeln, welche sich gezielt auf die Inhibition des Enzyms in den cerebralen Endosomen beschränkt (15).

Eine Kombinationstherapie mittels Donepezil und einem neuen Serotonin Reuptake Inhibitor RVT 101 hat in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 161 Patienten vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Die Verum-Kombinationstherapie war einer Donepezil-Placebo-Therapie bezüglich des Endpunktes globale neurokognitive Funktion signifikant überlegen (16). Eine Phase 3 Studie mit einer anvisierten Einschlusszahl von 1100 Patienten soll im Oktober 2017 erscheinen (17).

Eine Lebensstilveränderung mittels vermehrter Bewegung, sozialer Aktivitäten, Ernährungsberatung und die konsequente Reduzierung



kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigte eine wesentliche Besserung der Hirnleistung in der FINGER Studie. Keinen klaren Nutzen im Gegensatz zum Training der Exekutivfunktionen sah man bei der Gedächtnisleistung, die sich sowohl bei der Kontrollgruppe (wahrscheinlich angesichts von Testlernerffekten) wie der Interventionsgruppe verbesserte (18).

Bezüglich Ernährung gibt es in einer neuen Arbeit Hinweise, dass eine moderate Meeresfrüchte Konsumation (mindestens einmal wöchentlich) mit signifikant weniger Alzheimer assoziierten neuropathologischen Veränderungen einhergeht (19).

Behandlung und Management demenzassoziierter Symptome und Komplikationen

Die Betreuung einer fortgeschrittenen Alzheimer Demenz stellt für den behandelnden Arzt eine medizinische, ethische und gesundheitsökonomische Herausforderung dar. Dr. Mitchell machte dazu eine eindruckliche Fallbeschreibung eines 89-jährigen Heimbewohners mit Alzheimer Demenz im Endstadium im Lancet 2015 (20).

Zu den häufigsten klinischen Komplikationen gemäss der CASCADE Studie bei fortgeschrittener Demenz zählen Schluckprobleme, unklare Fieberepisoden und Pneumonien. Klinisch kann eine Stadien-Einteilung mittels FAST Score hilfreich sein (Tab.2). Ab einem FAST Score $\geq 7c$ ist mit einer Lebenserwartung unter 6 Monaten zu rechnen.

Die Angehörigen sollten so frühzeitig wie möglich in die therapeutische Entscheidungsfindung involviert werden. Dabei soll die aktuelle klinische Situation (terminale Erkrankung mit rezidivierender Infekt- und Schluckproblematik), das mögliche Therapieziel «Palliation oder kurativer Therapieversuch» sowie die möglichen Therapieoptionen diskutiert werden. Mit konsequenter Berücksichtigung dieser Punkte können viele unnötige Hospitalisierungen vermieden werden. Eine prospektive Qualitätssicherungsstudie geht von ca. 75% medizinisch unnötigen Krankenhausaufnahmen bei fortgeschrittener Demenz aus (21). Es konnte in verschiedenen Publikationen gezeigt werden, dass eine frühzeitige Hospiz Platzierung und eine adäquatere Komforttherapie zu einer grösseren Zufriedenheit der Angehörigen mit der Patientenversorgung führt (22–24). Zudem kommt es im Rahmen unklarer Fieberepisoden

den bei Demenzerkrankten in Pflegeheimen häufig zu Antibiotika Gabe, deren Indikation angesichts der aktuellen Zunahme multiresistenter Keime gut abgewogen werden sollte. Heimbewohner weisen eine hohe Keimkolonisation auf. Mitchell et al. zeigten in einer prospektiven Studie, dass nur in 44 Prozent aller Antibiotika-Verschreibungen bei Heimbewohnern die minimalen klinischen Indikations-Kriterien erfüllt waren (25).

Dr. med. Thomas Kofler

Assistenzarzt Innere Medizin, Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel

Prof. Dr. med. Reto W. Kressig

Felix Platter-Spital
Extraordinarius für Geriatrie, Universität Basel
Chefarzt und Bereichsleiter Universitäre Altersmedizin
Burgfelderstrasse 101, Postfach, CH-4012 Basel

Interessenkonflikt: Prof. Kressig deklariert Vortrags- und Advisory-Board-Tätigkeit für Novartis, Merz, Sandoz, Schwabe und Vifor und ist Principal Investigator in Alzheimer-Studien für Roche, Novartis und Takeda.

Take-Home Message

- ◆ Laut neuesten Erkenntnissen ist die Prävalenz der Demenz in Westeuropa stabil, die Inzidenz nimmt ab
- ◆ Der MoCA und der ACE Score sind validierte Alternativen zum MMSE Test für das Erkennen kognitiver Defizite
- ◆ Marker der Cerebrospinalflüssigkeit und PET CT Scans weisen eine hohe Verlässlichkeit für die Früherkennung einer kognitiven Beeinträchtigung auf
- ◆ Die Früherkennung und ein möglichst früher multimodaler Therapiebeginn stehen im Fokus der aktuellen Forschung. Die laufenden Studien EXPEDITION 3, EMERGE und ENGAGE werden zeigen, ob monoklonale Amyloid-β Antikörper das Potential für eine kurative medikamentöse Therapie der Alzheimer Erkrankung haben
- ◆ Der Fast Score ist ein gut validierter Test für die klinische Stadieneinteilung der Demenz

Literatur

1. Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol.* 2016 Jan;15(1):116–24.
2. Fang MC, Coca Perrailon M, Ghosh K, Cutler DM, Rosen AB. Trends in stroke rates, risk, and outcomes in the United States, 1988 to 2008. *Am J Med.* 2014 Jul;127(7):608–15.
3. de Bruijn RFAG, Bos MJ, Portegies MLP, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med.* 2015;13:132.

4. Kraft E, Marti M, Werner S, Sommer H. Cost of dementia in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13093.
5. Hawkins MAW, Gathright EC, Gunstad J, Dolansky MA, Redle JD, Josephson R, et al. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: a study with comprehensive neuropsychological testing. *Heart Lung J Crit Care.* 2014 Oct;43(5):462–8.
6. Hsieh S, McGrory S, Leslie F, Dawson K, Ahmed S, Butler CR, et al. The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination: a new assessment tool for dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;39(1-2):1–11.
7. Rollinger HK, Berres M, Ehrensperger MM, Monsch AU. Transformation formulae between scores of the mini mental status examination (MMSE) and the montreal cognitive assessment (MoCA). *Alzheimers Dement.* 2015 Jul;11(7):P574.
8. Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Minthon L, et al. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology.* 2015 Oct 6;85(14):1240–9.
9. Roberts RO, Christianson TJH, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, et al. Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol.* 2016 Jan 1;73(1):93–101.
10. Amariglio RE, Donohue MC, Marshall GA, Rentz DM, Salmon DP, Ferris SH, et al. Tracking early decline in cognitive function in older individuals at risk for Alzheimer disease dementia: the Alzheimer's Disease Cooperative Study Cognitive Function Instrument. *JAMA Neurol.* 2015 Apr;72(4):446–54.
11. Rizzo J-R, Raghavan P, McCrery JR, Oh-Park M, Verghese J. Effects of emotionally charged auditory stimulation on gait performance in the elderly: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Apr;96(4):690–6.
12. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):311–21.
13. Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, et al. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2016 Feb;12(2):110–20.
14. Patel KR. Biogen's aducanumab raises hope that Alzheimer's can be treated at its source. *Manag Care Langhorne Pa.* 2015 Jun;24(6):19.
15. Ben Halima S, Mishra S, Raja KMP, Willem M, Baici A, Simons K, et al. Specific Inhibition of γ -Secretase Processing of the Alzheimer Disease Amyloid Precursor Protein. *Cell Rep* [Internet]. 2016 Feb 25 [cited 2016 Feb 26];0(0). Available from: <http://www.cell.com/article/S2211124716300754/abstract>
16. Maher-Edwards G, Dixon R, Hunter J, Gold M, Hopton G, Jacobs G, et al. SB-72457 and donepezil in Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 May;26(5):536–44.
17. Study Evaluating RVT-101 in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer's Disease on Donepezil Treatment: MINDSET Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 Feb 10]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02585934>
18. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2015 Jun 6;385(9984):2255–63.
19. Morris MC, Brockman J, Schneider JA, Wang Y, Bennett DA, Tangney CC, et al. Association of Seafood Consumption, Brain Mercury Level, and APOE 4 Status With Brain Neuropathology in Older Adults. *JAMA.* 2016 Feb 2;315(5):489–97.
20. Mitchell SL. Advanced Dementia. *N Engl J Med.* 2015 Sep 24;373(13):1276–7.
21. Ouslander JG, Perloe M, Givens JH, Kluge L, Rutland T, Lamb G. Reducing potentially avoidable hospitalizations of nursing home residents: results of a pilot quality improvement project. *J Am Med Dir Assoc.* 2009 Nov;10(9):644–52.
22. Miller SC, Mor V, Wu N, Gozalo P, Lapane K. Does receipt of hospice care in nursing homes improve the management of pain at the end of life? *J Am Geriatr Soc.* 2002 Mar;50(3):507–15.
23. Gozalo PL, Miller SC. Hospice enrollment and evaluation of its causal effect on hospitalization of dying nursing home patients. *Health Serv Res.* 2007 Apr;42(2):587–610.
24. Kiely DK, Givens JL, Shaffer ML, Teno JM, Mitchell SL. Hospice use and outcomes in nursing home residents with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Dec;58(12):2284–91.
25. Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, Givens JL, Habtemariam D, Kiely DK, et al. Infection management and multidrug-resistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. *JAMA Intern Med.* 2014 Oct;174(10):1660–7.