

Prävention und Therapie

Demenzerkrankungen aus neurologischer Perspektive – Teil 2

Ergänzend zum ersten Teil zur Diagnostik¹ beleuchtet dieser zweite Teil das Thema Prävention und Therapie bei dementiellen Erkrankungen aus neurologischer Perspektive. Basierend auf einer differenzierten ätiologischen Diagnosestellung sollten präventive und therapeutische Massnahmen auf individueller Basis möglichst frühzeitig erfolgen.

Prof. Dr. med. Nils Peters^{a,b,c,k}, Dr. med. Hans Pihan^{d,k}, Dr. med. Olivier Rouaud^{a,k}, Dr. phil. Michael M. Ehrensperger^c, PD Dr. med. Marc Sollberger^{c,k}, Dr. med. Leonardo Sacco^{f,k}, Prof. Dr. med. Bogdan Draganski^{g,h,k}, Prof. Dr. med. Jean-Marie Annoni^{i,k}, Dr. med. Ansgar Felbecker^{j,k}

^a Stroke Center, Klinik für Neurologie, Klinik Hirslanden, Zürich; ^b Neurologische Klinik und Stroke Center, Universitätsspital und Universität Basel, Basel; ^c Universitäre Altersmedizin FELIX PLATTER, Basel; ^d Neurologische Klinik, Spitalzentrum Biel, Biel; ^e Leenaards Memory Centre, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^f Ambulatorio della Memoria, Unità disturbi Cognitivi e Logopedia, Neurocentro della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Lugano; ^g Laboratoire de recherche en neuro-imagerie (LREN) – Département des neurosciences cliniques, CHUV, Université de Lausanne, Lausanne; ^h Abteilung Neurologie, Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Deutschland; ⁱ Neurologische Klinik und Department, Kantonsspital und Universität Fribourg, Fribourg; ^j Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^k Task Force Demenz der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

1 Teil 1, «Demenzerkrankungen aus neurologischer Perspektive – Diagnostik», ist in der vorangehenden Ausgabe des Swiss Medical Forum erschienen.

Einführung

Vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung stellen Demenzerkrankungen eine zunehmende medizinische, psychosoziale (für Betroffene wie auch das soziale Umfeld) sowie sozioökonomische Herausforderung für die Gesellschaft dar. Detaillierte Zahlen zur Demographie und Epidemiologie finden sich im ersten Teil der Übersicht.

Wichtig für die differenzierte Therapie und präventive Massnahmen ist konzeptionell die Tatsache, dass der Begriff Demenz keine singuläre Erkrankung, sondern ein Syndrom alltagsrelevanter kognitiver Einschränkungen beschreibt, dem ganz unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen können. Wie in Teil 1 ausgeführt, seien hier insbesondere neurodegenerative Erkrankungen, vor allem die Alzheimer-Erkrankung, sowie neurovaskuläre Erkrankungen genannt. Letztere stellen die zweithäufigste Ursache von Demenzen dar und umfassen eine Vielzahl neurovaskulärer Erkrankungen, die mit vaskulären kognitiven Einschränkungen bis hin zu einer vaskulären Demenz assoziiert sein können. Darüber hinaus seien auch nochmals die gemischten Demenzen (englisch: «mixed dementia»), wie zum Beispiel gemischte neurodegenerative und -vaskuläre Erkrankungen, erwähnt.

Der vorliegende zweite Teil dieser Übersichtsarbeit widmet sich nun dem Thema Prävention

und Therapie von Demenzen, nachdem wir im ersten Teil die wichtigsten Aspekte zur Diagnostik aus neurologischer Sicht beleuchtet haben.

Prävention

Solange medikamentöse Therapien den Verlauf einer Demenz noch nicht wesentlich beeinflussen können, kommt der Prävention der zugrunde liegenden Erkrankungen eine zentrale Rolle zu. Epidemiologische Modelle gehen davon aus, dass bis zu 40% der Demenzfälle in unseren westlichen Gesellschaften durch eine effektive Reduktion der bekannten Risikofaktoren verhindert werden können [1]. Der Fokus liegt dabei auf den vaskulären Risikofaktoren. Aber auch weitere modifizierbare Risikofaktoren wie ein niedriges Bildungsniveau, soziale Isolation, eine Hörminderung oder eine Depression tragen erheblich zu einem erhöhten Demenzrisiko im späteren Leben bei [2]. Risiken entstehen teilweise bereits im frühen bis mittleren Lebensalter, wirken sich aber erst Dekaden später auf das kognitive Leistungsvermögen aus. Damit ist es schwierig, medizinische Evidenz für die Wirksamkeit von Präventionsstrategien aufzuzeigen.

Empfehlungen für eine wirksame Demenzprävention umfassen auf der einen Seite Aspekte des Gesundheitsbewusstseins und Lebens-

stils wie etwa eine ausgewogene Ernährung, Vermeidung von Rauchen und eines übermässigen Alkoholkonsums sowie regelmässige körperliche, geistige und soziale Aktivitäten. Hier spielen die breite Aufklärung und Edukation der Bevölkerung eine entscheidende Rolle.

Auf der anderen Seite kommt der frühzeitigen Diagnose und Behandlung wichtiger vaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen eine entscheidende Rolle zu. Dies nicht nur für die dezidiert vaskulären Demenzformen, sondern auch für neurodegenerative und gemischte Demenzerkrankungen, deren Progredienz ebenfalls von vaskulären Faktoren beeinflusst wird (Abb. 1) [3]. Häufige vaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise die arterielle Hypertonie, die Dyslipidämie sowie der Diabetes mellitus spielen in Zusammenhang mit Demenzrisiken eine wichtige Rolle. Präventiv scheint ein additiver, multimodaler Therapieansatz am zielführendsten zu sein, was nicht zuletzt auch durch aktuelle Studien bestätigt werden konnte [4]. Im Rahmen der vaskulären Prävention und Therapie kommt der interdisziplinären Zusammenarbeit mit den betreuenden Hausärztinnen und -ärzten eine wichtige Rolle zu.

Therapie

Die bestehenden Therapieansätze bei Demenzerkrankungen richten sich nach der zugrunde

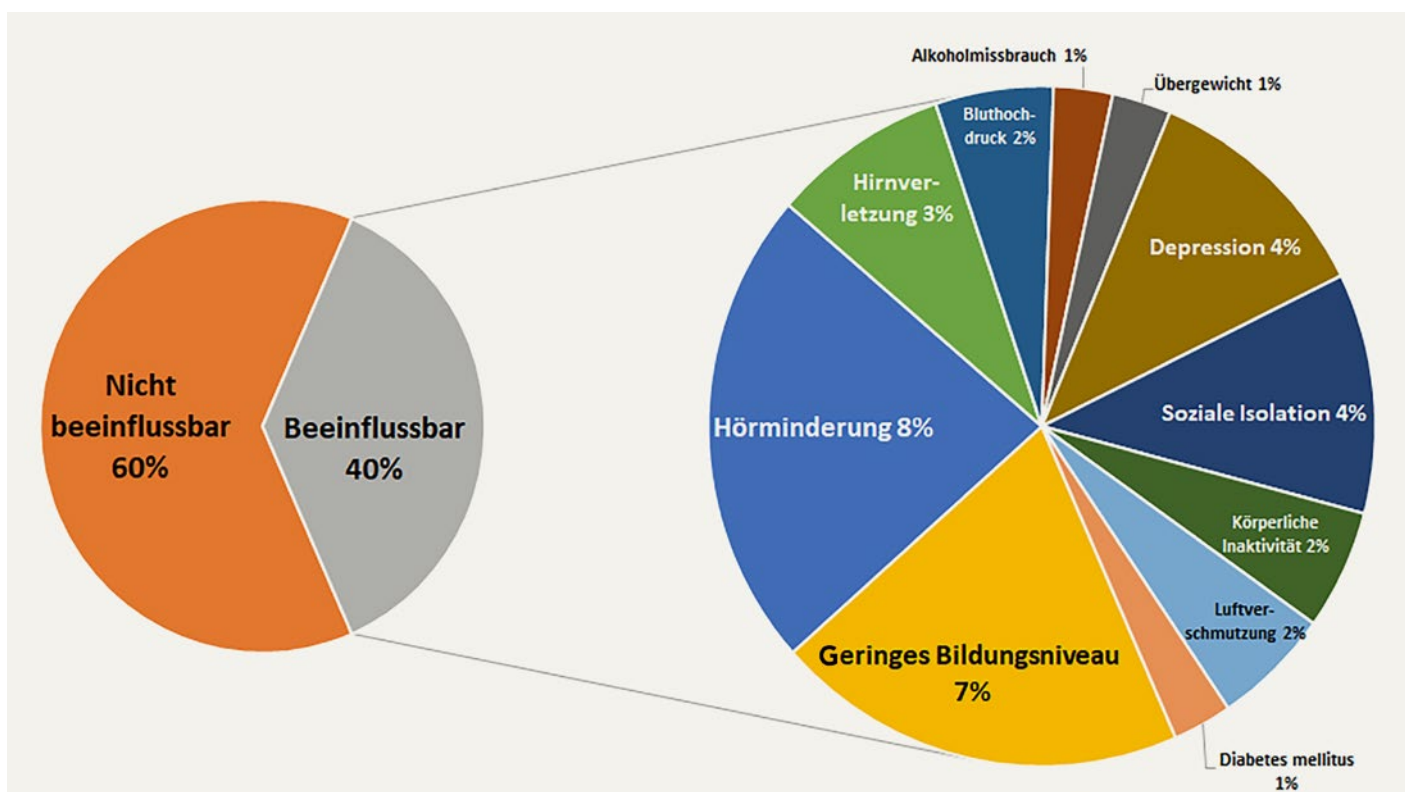


Abbildung 1: Risikofaktoren für eine Demenz: 40% der Risikofaktoren einer Demenz gelten als beeinflussbar. Sie sind mit ihrem prozentualen Anteil im rechten Teil der Abbildung dargestellt. Neben den bekannten vaskulären Risikofaktoren spielen «demenzspezifische» Risikofaktoren eine Rolle, die teilweise bereits Jahrzehnte vor Ausbruch der Demenz wirksam sind (nach [2]).

liegenden Ursache. Prinzipiell unterscheidet man kausale und symptomatische Therapien. Bei der vaskulären und gemischten Demenz steht die Behandlung der zugrunde liegenden vaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen im Vordergrund, wobei therapeutische Massnahmen bei Vorliegen einer Demenz nicht mehr so effektiv sind wie im präventiven Bereich oder beim Vorliegen einer nur leichten kognitiven Beeinträchtigung (siehe oben). So ist die arterielle Hypertonie der wichtigste Risikofaktor für eine zerebrale Mikroangiopathie, die wiederum die häufigste Form der vaskulären Demenz darstellt. Auch der akuten Schlaganfalltherapie kommt in der Vorbeugung einer vaskulären Demenz – der sogenannten «Post-Stroke-Demenz» – eine wichtige Rolle zu: Es ist bekannt, dass circa 10% aller Schlaganfallpatientinnen und -patienten nach dem respektive durch den Schlaganfall eine Demenz entwickeln. Bei einem Schlaganfallrezidiv verdreifacht sich dieses Risiko auf 30% der Betroffenen [5].

Kausale Therapieansätze

Für die Alzheimer-Erkrankung wurde im Jahr 2021 mit Aducanumab die erste antikörperbasierte, erkrankungsmodifizierende Therapie in den USA durch die «Food and Drug Administration» (FDA) zugelassen. Die Therapie basiert auf einer passiven Immunisierung mit Antikör-

pern, gerichtet gegen das Beta-Amyloid, das die Grundlage der sogenannten Alzheimer-Plaques darstellt. Ziel ist eine Verminderung der Plaquebildung und somit ein positiver Effekt auf die Neurodegeneration.

Die Zulassung von Aducanumab basiert auf den vorhandenen Studienergebnissen (EMERGE- und ENGAGE-Studie) bei insgesamt 3200 Patientinnen und Patienten, wobei ein studienübergreifender Effekt vor allem auf Biomarker der Erkrankung (Amyloid, Tau) beschrieben wurde [6, 7]. Die Wirkung auf den Erhalt der kognitiven Funktionen wurde nur in EMERGE bei der höheren Medikationsdosis gezeigt. Insgesamt blieb damit der klinische Nutzen im Sinne von gewonnener Zeit mit erhaltener Lebensqualität unklar.

Die Resultate der beiden Zulassungsstudien für Aducanumab wurden kritisch diskutiert, nicht zuletzt aufgrund der berichteten potentiellen Nebenwirkungen (inflammatorische Reaktionen, vaskuläre Ödeme, intrazerebrale Blutungen) [6–8]. Eine Zulassung in der Europäischen Union wurde durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) abgelehnt, der Zulassungsantrag in der Schweiz von der Herstellerfirma zurückgezogen. Die Vermarktung der Substanz wurde vorerst gestoppt. Die Wirksamkeit der Therapie mit Aducanumab soll nun im Rahmen einer Phase-3b/4-Studie weiter evaluiert

werden (ENVISION-Studie, ClinicalTrials.gov: NCT05310071).

Aktuell wurden die ersten Ergebnisse einer Phase-3-Studie (Clarity AD, ClinicalTrials.gov: NCT03887455) zur Wirksamkeit des Anti-Beta-Amyloid-Antikörpers Lecanemab (BAN2401) publiziert [9]. Die doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie zeigte bei circa 1800 Patientinnen und Patienten mit einer frühen Alzheimer-Erkrankung (inklusive «mild cognitive impairment» [MCI]) über einen 18-monatigen Behandlungszeitraum einen positiven Effekt auf die Biomarker wie auch auf den klinisch-kognitiven primären Endpunkt. Die Zulassung in der Schweiz wird 2024 erwartet. In den ersten neun Monaten der Behandlung kann es zu überwiegend asymptomatischen, kernspintomographisch erkennbaren sogenannten ARIAs (engl.: «amyloid-related imaging abnormalities») kommen, die einem vasogenen Ödem respektive (Mikro-)Blutungen entsprechen. Die Beurteilung der Schwere dieser ARIAs ist für die Planung der weiteren Behandlung von Bedeutung. Hier kann insbesondere das neurologische Fachgebiet einen wertvollen Beitrag leisten. Insgesamt wird der passenden Indikationsstellung eine wichtige Bedeutung zukommen und es gilt, im Verlauf das Kosten-Nutzen-Verhältnis sowie den individuellen Gewinn an Lebensqualität unter der Therapie näher zu bestimmen.

Studienergebnisse zu weiteren Substanzen mit ähnlichem Wirkmechanismus waren zuletzt negativ bezüglich des primären kognitiven Endpunktes (Gantenerumab) beziehungsweise werden demnächst erwartet (Donanemab).

Da die Amyloid-Ablagerung respektive Plaquebildung den klinisch-kognitiven Symptomen bereits 10–15 Jahre vorausgeht, ist es möglich, dass eine Frühdiagnostik beziehungsweise ein früher Therapiebeginn zu einem besseren Behandlungsergebnis führen wird. Dies muss jedoch noch mit zukünftigen Studienergebnissen gezeigt werden. Im Rahmen des diagnostischen Prozesses zur frühen Indikationsstellung – bei möglicherweise noch diskreten kognitiven Einschränkungen – kommt der Liquordiagnostik und nuklearmedizinischen Methoden zum Nachweis einer bestehenden Amyloid-Plaquebildung eine wichtige Rolle zu.

Auch andere potentielle Therapieansätze werden aktuell in klinischen Studien erforscht wie zum Beispiel die potentielle Rolle von «glucagon-like-peptide»-(GLP-1)-Rezeptor-Agonisten (Semaglutid), die Progression einer frühen Alzheimer-Erkrankung zu verhindern (EVOKE-Studie, ClinicalTrials.gov: NCT04777396).

Symptomatische Therapieansätze

Weiterhin eine wichtige Rolle in der Demenztherapie spielen die symptomatischen Therapieansätze. Wichtig sind das Training von Alltagsfunktionen sowie regelmässige körperliche Aktivität. Hierfür können gerade in frühen Krankheitsstadien Ergo- und Physiotherapie empfohlen werden, insbesondere in Fällen, in denen motorische Symptome und Mobilitätseinschränkungen bestehen [10, 11]. Ergotherapeutische Ansätze können einen stabilisierenden Effekt zum Beispiel im Bereich Handlungsplanung und -durchführung im Rahmen von individuellen Alltagssituationen erreichen und die Autonomie und Lebensqualität der Betroffenen unterstützen. Diese individuellen Ziele sollten im Rahmen der Beantragung einer Kostengutsprache aufgeführt und spezifiziert werden. Weitere nichtmedikamentöse Therapien wie Logopädie, Musiktherapie, neuropsychologische Therapie oder Aktivierungstherapien kommen je nach Symptomen, Patientenalter und Krankheitsstadium zur Anwendung.

An medikamentösen symptomatischen Therapien sind bei der Alzheimer-Demenz insbesondere die sogenannten Antidementiva (Acetylcholinesterasehemmer und Memantin) zu nennen, deren Rolle in den aktuellen Leitlinien aufgeführt wird. Ein positiver Effekt auf kognitive Funktionen, insbesondere exekutive Leistungen, sowie Alltagsaktivitäten ist beschrieben, wobei die Gruppe der Acetylcholinesterasehemmer bei leichter bis mittelschwerer

Demenz und Memantin in den eher fortgeschrittenen Erkrankungsphasen empfohlen wird. Die Medikation kann auch bei der gemischten Demenz eingesetzt werden. Der Einsatz bei der rein vaskulären Demenz ist im Sinne einer individuellen Off-Label-Therapie zu sehen. Die individuellen kognitiven Einschränkungen, deren Verlauf und Einfluss auf die Alltagsaktivitäten der Betroffenen gilt es regelmässig unter der Therapie zu reevaluieren. Generell ist bei Antidementiva auf das Auftreten von Nebenwirkungen, vor allem auf gastrointestinale Beschwerden, zu achten. Diesbezüglich bietet die Anwendung von transdermalen Präparaten ein besseres Nebenwirkungsprofil. Generell sollten der klinische Nutzen wie auch mögliche Nebenwirkungen der antidementiven Behandlung in einer Verlaufskonsultation erfragt und dokumentiert werden. Bezüglich der Dauer einer Therapie mit Antidementiva und eines allfälligen Therapiestopps gilt es, die formellen Kriterien im Rahmen der regelmässigen Verlaufskontrollen inklusive der neurokognitiven Testung zu berücksichtigen.

Weitere symptomatische Therapien richten sich individuell nach der bestehenden Symptomatik. Diese Therapien betreffen vor allem Verhaltenssymptome wie zum Beispiel affektive Störungen, hierbei insbesondere Depressionen, Antriebs- und Verhaltensstörungen, psychotische Symptome, Agitiertheit oder Aggression sowie Angst- oder Schlafstörungen. Antidepressive Behandlungen scheinen den Übergang von MCI zu Demenz zu verzögern. Empfehlungen für die Behandlung der entsprechenden Symptome sind publiziert [12], bei Vorliegen entsprechender Symptome sollte eine Fachärztin oder ein Facharzt für Psychiatrie konsiliarisch hinzugezogen werden. Symptome einer Depression stellen oftmals ein frühes nichtkognitives Symptom einer Demenz dar. Eine medikamentöse Therapie sollte in diesen Fällen eingeleitet werden, wobei Medikamente mit einer anticholinergen Wirkung wie beispielsweise Trizyklika zu vermeiden sind. Finden sich klinisch Hinweise auf eine andere zugrunde liegende neurologische Erkrankung, sollte diese bezüglich nichtkognitiver Symptome gemäss den aktuellen Leitlinien behandelt werden (z.B. dopaminerge Therapie motorischer Symptome bei Morbus Parkinson). Die längerfristige Behandlung und Begleitung der Betroffenen und ihrer Familien sollte in Zusammenarbeit mit Hausärztinnen und -ärzten sowie anderen spezialisierten Fachärztinnen und -ärzten erfolgen.

Ausblick

Das Thema kognitive Störungen und Demenz wird vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung in den kommenden Jahren

Das Wichtigste für die Praxis

- Wie auch die detaillierte Diagnostik sollte die Evaluation der Therapie in spezialisierten Zentren interdisziplinär erfolgen.
- Der vaskulären Prävention und Therapie kommt in der Grundversorgung eine wichtige Rolle zu.
- Auch nichtkognitive Symptome der Demenz sollten erkannt und adäquat interdisziplinär behandelt werden.
- Die antikörperbasierte Therapie mit Lecanemab bei der frühen Alzheimer-Erkrankung steht kurz vor der Zulassung.

weiter an Bedeutung gewinnen. Einer differenzierten und möglichst frühzeitigen Prävention und Therapie kommt daher auch in Zukunft eine entscheidende Rolle zu. Neue medikamentös-therapeutische Ansatzpunkte bei neurodegenerativen Erkrankungen werden erforscht und stehen zum Teil vor einer Zulassung.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Nils Peters
Stroke Center
Klinik für Neurologie Hirslanden
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich
nils.peters[at]hirslanden.ch

Disclosure Statement

NP: Honorar von OM Pharma für Vortrag im Advisory Board sowie von Novo Nordisk Pharma AG für ein Advisory Board. OR: Vortragshonorare von Biogen und OM Pharma; Teilnahme an einem Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board von OM Pharma, Schwabe Pharma. LS: Grants von GE für Lehrveranstaltungen; Zahlung von Biogen für eine Stellungnahme; Teilnahme an einem Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board von Biogen. BD: Zuschüsse von OM Pharma und Roche für Vorträge und Workshops; Teilnahme an einem Advisory Board von Biogen. JMA: Mitarbeit bei der lokalen ethischen Forschungskommission, Lausanne; Vortragshonorare von OM Pharma, Novartis, Biogen, der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft sowie dem Inselspital; Zuschüsse für Reisekosten (Interlaken 2022); Teilnahme an einem Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board von Almirall. AF: Beraterhonorare (Zahlung an Institut) von Roche, Biogen, OM Pharma, Specialty Care Therapiezentren AG, Nestle, Vifor Pharma; Vortragshonorare (Zahlung an Institution) von Schwabe Pharma und OM Pharma; Präsident und Vorstandsmitglied von Swiss Memory Clinics, Vorstandsmitglied der Stiftung Alois & Auguste sowie der National Platform Dementia. Die anderen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smf.2023.09293>.



Prof. Dr. med. Nils Peters
Stroke Center, Klinik für Neurologie,
Klinik Hirslanden, Zürich