

# Therapeutische Strategien bei Demenz

**Patienten, die an einer Demenz erkranken, sehen sich einem fortschreitenden Verlust des Gedächtnisses, der kognitiven Fähigkeiten und ihrer Alltags selbstständigkeit ausgesetzt. Sie leiden häufig auch unter psychologischen und Verhaltenssymptomen. Da bisher nur moderat wirksame symptomorientierte Medikamente zur Verfügung stehen, ist der Stellenwert von Demenzprävention, nicht pharmakologischen Massnahmen und einer bedarfsgerechten Betreuung von Patienten und Angehörigen hoch. Es muss besondere Vorsicht bei der psychopharmakologischen Therapie von Menschen mit Demenz geübt werden, und anticholinerge Medikamente sollten gemieden werden. Die kürzliche Zulassung des Anti-amyloidantikörpers Aducanumab in den USA könnte einen ersten Schritt hin zu einer zielgerichteten, verlaufsmodifizierenden Therapie der Alzheimer-Demenz darstellen. Gleichzeitig befinden sich zahlreiche krankheitsmodifizierende und symptomorientierte Medikamente in der klinischen Prüfung.**

*Thomas Schneider und Ansgar Felbecker*

Demenzkrankungen stellen eine der weltweit grössten medizinischen Herausforderungen für Patienten, deren Angehörige und die Gesundheitssysteme dar. Derzeit leben zirka 144 300 Menschen mit Demenz in der Schweiz (1), und die Prävalenz wird mit zunehmender Lebenserwartung weiter steigen (2). Patienten sind mit dem fortschreitenden Verlust des Gedächtnisses sowie der Abnahme weiterer kognitiver Fähigkeiten und ihrer Alltagsfunktionalität konfrontiert und häufig im Verlauf der Erkrankung immer mehr auf Pflege angewiesen. Begleitend treten im Verlauf einer Demenz häufig psychische und Verhaltenssymptome auf, die eine zusätzliche Belastung für Patienten und Angehörige sind und zu der vorzeitigen Entscheidung für einen Umzug in eine Pflegeeinrichtung führen können. Es besteht ein grosser Bedarf an präventiven, krankheitsmodifizierenden sowie kognitiv und psychisch wirksamen Therapien. Diesen können die derzeit zur Verfügung stehenden, symptomatisch wirksamen Antidementiva, welche nur über eine leichte bis moderate Wirkstärke verfügen, nicht erfüllen. Nicht medikamentösen Massnahmen kommt daher ein besonderer Stellenwert in der Prävention und der Behandlung von Demenzerkrankungen zu. In diesem Beitrag möchten wir evidenzbasierte Empfehlungen zu den jetzigen Therapiekonzepten bei Demenzerkrankungen zusammenfassen sowie einen Ausblick auf die vielversprechendsten Therapien in der aktuellen klinischen Forschung geben.

## Prävention

Aktuelle epidemiologische Schätzungen ergeben, dass 40 Prozent aller Demenzerkrankungen auf modifizierbare Risikofaktoren wie Hörverlust, Rauchen, Depressionen, Einsamkeit, Inaktivität, Bluthochdruck, Übergewicht, Alkoholismus und Diabetes zurückzuführen sind und damit potenziell verhindert werden könnten (3). Insbesondere regelmässige körperliche Aktivität scheint von besonderer Bedeutung zu sein, da körperlich aktivere Menschen mindestens 18 Prozent sel-

tener an einer Demenz erkranken (4–6). In einer randomisierten kontrollierten Studie in Finnland konnten bei kognitiv gesunden Teilnehmern, bei denen die genannten Risikofaktoren vorlagen, durch eine 2-jährige multimodale Intervention mit Ernährungsberatung, Sport, kognitivem Training sowie einer engmaschigen Überwachung der kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren die Leistungen in allen kognitiven Domänen deutlich verbessert und das Risiko der Entwicklung kognitiver Defizite um 30 Prozent gesenkt werden (7). Dieses multimodale Interventionskonzept wird zurzeit in einem weltweiten Forschungsnetzwerk in Studien in 40 teilnehmenden Ländern adaptiert und validiert (8). Die Ergebnisse zeigen, dass ein bedeutender Anteil der Demenzerkrankungen durch eine frühzeitige Patientenedukation und engmaschige Einstellungen der kardiovaskulären Risikofaktoren verhindert werden könnte.

## Meidung von Medikamenten mit cholinerg Wirkung

Medikamente mit anticholinerg Wirkung beeinträchtigen die kognitive Leistungsfähigkeit und erhöhen akut die Wahrscheinlichkeit für ein Delir (9). In einer gross angelegten Registerstudie (10) war das Risiko, an einer vaskulären Demenz (VD) oder Alzheimer-Demenz (AD) zu erkranken, bei regelmässiger Einnahme solcher Medikamente in den zurückliegenden 10 Jahren in einer dosisabhängigen Weise um bis zu 50 Prozent erhöht (bei 3-jähriger täglicher Einnahme eines stark anticholinerg wirkenden Medikaments). Dazu gehörten anticholinerge Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin), vesikale Spasmolytika (z. B. Oxybutynin, Trosipium), Antipsychotika (z. B. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin) und antikonvulsive Medikamente mit anticholinerg Wirkung (Oxcarbazepin/Carbamazepin). Zwar sind derartige Daten mit Vorsicht zu interpretieren, dennoch sollten bei allen Patienten anticholinerg wirkende Medikamente so zurückhaltend wie möglich eingesetzt werden und bei Patienten mit

kognitiven Einschränkungen Alternativen für bestehende anticholinerg wirksame Medikamente gesucht werden.

### Symptomatische Behandlung der Kernsymptome von Demenzerkrankungen

#### Nicht medikamentöse Massnahmen

Regelmässige körperliche Aktivität kann bei Patienten mit MCI (mild cognitive impairment) oder Demenz den kognitiven Abbau bremsen und zu einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses führen. Insbesondere aerobe Aktivitäten haben dabei einen günstigen Effekt (6, 11). Zudem treten Verhaltenssymptome seltener auf (12).

Es gibt Evidenz, dass Ergotherapie sowohl die Alltagsfunktionalität (iADL) als auch die Lebensqualität von Demenzpatienten steigert und zugleich das Auftreten von psychischen und Verhaltenssymptomen reduziert. Dadurch werden die Betreuungspersonen entlastet und ihre Lebensqualität gesteigert (13, 14).

## MERKSÄTZE

- ▶ Bei allen Menschen können ein aktiver Lebensstil, eine ausgewogene Ernährung und eine Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, reduzieren.
- ▶ Anticholinerg wirkende Medikamente sollten zurückhaltend eingesetzt werden.
- ▶ Alle Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen sollen körperlich aktiviert werden, und Patienten mit kognitiven Störungen sollten Ergotherapie und bei Bedarf auch Physiotherapie erhalten.
- ▶ Bei allen Patienten mit kognitiven Einschränkungen kann der Einsatz von Ginkgo-Extrakt empfohlen werden.
- ▶ Bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer- oder Mischtyp soll eine Therapie mit einem AChE-Hemmer in aufsteigender Dosierung bei leichter bis mittelschwerer Demenz und mit Memantin bei mittelschwerer bis schwerer Demenz erfolgen. Damit können eine moderate Stabilisierung der Kognition und der Alltagsfunktionalität erreicht und neuropsychiatrische Symptome gelindert werden.
- ▶ Bei psychologischen und Verhaltenssymptomen sollten vorrangig körperliche und soziale Aktivitäten sowie nicht pharmakologische Massnahmen wie eine angepasste Verhaltenstherapie und Musiktherapie erfolgen.
- ▶ SSRI (z. B. Sertralin, Citalopram) können bei Agitation und Depressionen, atypische Antipsychotika (Risperidon, Aripiprazol; bei Parkinson-/Lewy-Body-Demenz Clozapin und Quetiapin) zurückhaltend bei psychotischen Symptomen und Trazodon bei Schlafstörungen empfohlen werden.
- ▶ Zurzeit laufen zahlreiche Medikamentenstudien, sodass sich die therapeutischen Möglichkeiten in den kommenden Jahren erweitern könnten. In den USA wurde kürzlich mit dem Amyloidantikörper Aducanumab die erste krankheitsmodifizierende Therapie der Alzheimer-Erkrankung zugelassen.

Auch Physiotherapie bewirkt nicht nur eine Verbesserung der Gangsicherheit und des Gleichgewichts, sondern auch eine Verbesserung der kognitiven Funktion und eine Abnahme neuropsychiatrischer Symptome. Die kognitive Verbesserung ist mit durchschnittlich 1,94 MMSE-Punkten (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,76–2,93) sogar ausgeprägter als beim Einsatz von Acetylcholinesterase-(AChE-)Hemmern (15). Daher sollten alle Patienten mit kognitiven Beschwerden körperlich aktiviert werden, Patienten mit kognitiven Störungen sollten Ergotherapie und bei Bedarf auch Physiotherapie erhalten.

Sprachbeeinträchtigungen sind bei Demenzpatienten individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Bei schlechter Evidenzlage deuten Studien darauf hin, dass die Kommunikationsfähigkeit und die Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz (MMSE  $\leq$  15) durch eine logopädische Therapie gefördert werden können (16). Insbesondere Patienten mit primär-progressiver Aphasie sollten frühzeitig eine Sprachtherapie erhalten, damit die Kommunikationsfähigkeit möglichst lange bewahrt werden kann (17).

#### Antidementiva

Zur symptomatischen Therapie sind Ginkgo-Extrakt für alle Formen kognitiver Einschränkungen, AChE-Hemmer für die leichte bis mittelschwere sowie Memantin für die mittelschwere bis schwere Alzheimer-Demenz in der Schweiz zugelassen und werden von der Grundversicherung gedeckt. Rivastigmin ist darüber hinaus auch für die Parkinson-Demenz zugelassen. Während bei der reinen vaskulären Demenz keine Antidementiva zugelassen sind, können bei einer Mischdemenz mit Alzheimer- und vaskulärer Komponente AChE-Hemmer und Memantin wie bei der Alzheimer-Demenz verordnet werden. Die Wirkstärken der verfügbaren Substanzen sind gering bis moderat, der Krankheitsverlauf kann über wenige Monate verbessert oder stabilisiert werden, das Fortschreiten der Erkrankungen wird jedoch nicht wesentlich beeinflusst. In der *Tabelle* sind die Charakteristika und Verordnungsempfehlungen der verfügbaren Wirkstoffe zusammengefasst.

#### Ginkgo-Extrakt

Das pflanzliche Ginkgo-Extrakt wird aus den Blättern des Ginkgo-biloba-Baums gewonnen und soll durch eine Verbesserung der Durchblutung sowie weitere (z. B. antioxidative) Effekte zu einer Verbesserung der kognitiven und psychischen Symptome beitragen. Die in der Schweiz in höherer Dosis rezeptpflichtigen Medikamente mit standardisiertem Ginkgo-Extrakt sind für alle Formen kognitiver Einschränkungen zugelassen. Metaanalysen randomisierter, plazebo-kontrollierter Studien konnten zeigen, dass die tägliche Einnahme von 240 mg Ginkgo-Extrakt bei Patienten mit einer Alzheimer- und vaskulären Demenz sowie bei Mischdemenzen zu einer signifikanten Verbesserung der Kognition, der Alltagsfunktionalität, der psychischen Symptome und der Lebensqualität sowie des globalen klinischen Eindrucks führt (18–20). Das Risiko für eine Progression eines MCI zu einer Demenz kann mit einer Ginkgo-Therapie jedoch nicht gesenkt werden (21, 22). Die Verträglichkeit von Ginkgo ist hervorragend, und Nebenwirkungen sind nicht häufiger als in der Plazebogruppe. Sorgen hinsichtlich einer erhöhten Blu-

Tabelle:

**In der Schweiz zugelassene Medikamente zur Demenztherapie**

	<b>Ginkgo-Extrakt</b>	<b>Donepezil</b>	<b>AChE-Hemmer</b>	<b>Galantamin</b>	<b>Memantin</b>
	(Symfona®, Tebokan®, Rezirkane®, Ginkgo Sandoz®)	(Aricept®, Generika)	<b>Rivastigmin</b> (Exelon®, Generika)	(Reminyl®, Generika)	(Ebixa®, Axura®, Generika)
Form	Tabletten	Tabletten, Schmelztablette	Kapseln, Tropfen, Pflaster	Retard-Kapseln	Tabletten, Tropfen
Zulassung	alle Formen kognitiver Beeinträchtigungen	milde bis mittelschwere AD	milde bis mittelschwere AD (MMSE ≥ 10) transdermal: alle AD-Stadien, Parkinson-Demenz Off-label: LBD, VD	milde bis mittelschwere AD	mittelschwere bis schwere AD (MMSE zwischen 3 und 19)
Dosierung	240 mg 1×/Tag	Start: 5 mg 1×/Tag, bei Verträglichkeit nach 6 Wochen erhöhen auf Ziel: 10 mg 1×/Tag	Kapseln: Start: 1,5 mg 2×/Tag, wenn toleriert 3 mg 2×/Tag für 2 Wochen, dann 6 mg 2×/Tag (Ziel) Pflaster: Start: 4,6 mg/24 h 1×/Tag für 4 Wochen, wenn toleriert 9,5 mg/24 h für ≥ 4 Wochen, wenn toleriert und nötig 13,3 mg/24 h 1×/Tag (Ziel: 9,5–13,3 mg/24 h)	Start: 8 mg 1×/Tag für 4 Wochen, wenn toleriert 16 mg 1×/Tag für ≥ 4 Wochen, wenn toleriert und nötig 24 mg 1×/Tag möglich (Ziel: 16–24 mg/Tag)	5 mg 1×/Tag für 1 Woche, wenn toleriert 10 mg 1×/Tag, dann 15 mg 1×/Tag, dann 20 mg 1×/Tag (wöchentliche Intervalle, Ziel: 20 mg/Tag)
Vorteile	Verträglichkeit, Kombination mit AChE-Hemmer und Memantin möglich	am längsten verfügbarer AChE-Hemmer	Transdermale Anwendung mit kontinuierlicher Abgabe erlaubt, Gabe bei Schluckstörungen	neuester AChE-Hemmer	Mono- oder Kombinationstherapie mit AChE-Hemmer Starterpaket mit Tabletten 5–20 mg zur einfachen Titration verfügbar
Nebenwirkungen:	Kopfschmerzen, Übelkeit	häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitverlust, Insomnie (v. a. zu Behandlungsbeginn) selten: Bradykardie, orthostatische Dysregulation und Synkopen, Urininkontinenz Vorsicht bei gastrointestinalen Ulzera, Asthma, COPD, Harnabflussstörungen (z. B. BPH) Kontraindikation: bradykarde Rhythmusstörungen, AV-Block			Kopfschmerzen, Obstipation, Müdigkeit, arterielle Hypertonie, Schwindel (häufig zu Behandlungsbeginn) Vorsicht bei Patienten mit KHK, eingeschränkter renaler oder hepatischer Funktion

Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz; MMSE: Mini Mental State Exam; LBD: Lewy-Body-Demenz; VD: vaskuläre Demenz; AChE: Acetylcholinesterase; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; BPH: benigne Prostatahyperplasie; AV-Block: Atrioventrikularblock; KHK: koronare Herzkrankheit

tungsgefahr erwiesen sich in der Dosis von 240 mg/Tag als unbegründet. Zusammenfassend kann die Therapie mit Ginkgo-Extrakt 240 mg/Tag bei allen Patienten mit kognitiven Einschränkungen als symptomatische Basistherapie empfohlen werden (23).

**Acetylcholinesterasehemmer**

Über eine Hemmung der AChE kommt es zu einer Erhöhung der AcetylcholinKonzentration am synaptischen Spalt. Das wirkt dem bei der Alzheimer-Demenz und mehr noch beim M. Parkinson vorliegenden präsynaptischen, cholinergen Defizit infolge des Untergangs cholinergener Neurone im Nucleus

basalis Meynert entgegen. Durch die Zunahme der cholinergen Stimulation des zerebralen Kortex und des limbischen Systems kann die kognitive Leistung verbessert werden.

In einer Metaanalyse von 80 randomisierten, plazebokontrollierten Studien (randomised controlled trial, RCT) konnten AChE-Hemmer moderate Verbesserungen der Kognition von etwa 0,91 Punkten (0,77–1,05) im MMSE nach 6 Monaten bei der Alzheimer-Demenz und von 2,11 (0,61–3,61) Punkten bei der Lewy-Body- und der Parkinson-Demenz erzielen (24). Weiterhin wurden kürzlich Langzeitdaten des schwedischen Demenzregisters publiziert, aus denen hervorgeht, dass der Einsatz von AChE-Hemmern auch langfristig mit einer geringen Verbesserung der Kognition und einer Mortalitätsreduktion einhergeht (25). Das häufig bessere Therapieansprechen bei der Parkinson- und der Lewy-Body-Demenz ist auf das grössere cholinerge Defizit zurückzuführen. Bei einer jährlichen Abnahme des MMSE-Scores von 4 bis 5 Punkten im natürlichen Verlauf der Alzheimer-, vaskulären und Lewy-Body-Demenz (26) entspricht der Behandlungseffekt damit einem etwa 3- bis 6-monatigen Aufschub der kognitiven Verschlechterung. Weiterhin liessen sich geringe Verbesserungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens und global bei psychologischen und Verhaltenssymptomen, insbesondere bei psychotischen Symptomen, Agitation und Reizbarkeit, objektivieren (27–29). Die Wirkstärken von Donepezil, Rivastigmin und Galantamin sind vergleichbar (28), mit Hinweisen auf geringe Vorteile für Galantamin (25). Die Auswahl kann sich primär an der Verträglichkeit und der bevorzugten Applikationsform (Tabletten, Tropfen, Pflaster) und Einnahmefrequenz (1- oder 2-mal täglich, siehe *Tabelle*) orientieren (14). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Emesis und Durchfall aufgrund der peripheren cholinergen Wirkung sind insbesondere zu Behandlungsbeginn häufig. AChE-Hemmer können die atrioventrikuläre (AV) Überleitung verlängern und sind deshalb bei einem AV-Block kontraindiziert. Daher sollte vor Beginn der Behandlung und nach Erreichen der Zieldosis eine EKG-Kontrolle erfolgen. Des Weiteren ist bei obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und bei Patienten mit gastralen Ulzera Vorsicht geboten.

Um Nebenwirkungen zu minimieren, soll eine langsame Dosisanpassung in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit über 4 bis 8 Wochen bis zum Erreichen der Zieldosis oder der höchsten verträglichen Dosis erfolgen (14). Bei intolerablen Nebenwirkungen ist eine temporäre Dosisreduktion auf die vorangehende Stufe für 2 Wochen mit anschließendem Versuch einer erneuten Dosissteigerung sinnvoll. Weiterhin ist der Wechsel auf einen anderen AChE-Hemmer oder Memantin möglich.

Die Krankenkassen dürfen eine Überprüfung der Wirksamkeit von Antidementiva nach 3 Monaten und dann alle 6 Monate verlangen. Hierbei soll ein MMSE-Test zur Überprüfung, ob die Behandlungsindikation noch besteht (MMSE  $\geq$  10 Punkte), erfolgen. «Off-label» kann die Therapie jedoch auch in einem schwerem Demenzstadium empfohlen werden (14).

### **Memantin**

Memantin ist in der Schweiz für die symptomatische Behandlung der AD im mittelschweren bis schweren Stadium (MMSE

zwischen 3 und 19 Punkten) zugelassen. Es handelt sich um einen kompetitiven N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptor-Antagonisten, der über eine Reduktion der erhöhten Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt neuroprotektiv wirken soll. Die Effektstärke von Memantin auf die Kognition ist mit einer Besserung von nur 0,36 Punkten im MMSE nach 6 Monaten bei Patienten mit Alzheimer- oder vaskulärer Demenz geringer als die der AChE-Hemmer. Mit einer Verbesserung von 1,9 Punkten im MMSE ist die Therapie bei der Parkinson- und der Lewy-Body-Demenz (Off-label-Therapie) ähnlich effektiv wie eine Behandlung mit AChE-Hemmern (24). Auch Memantin wirkt sich günstig auf neuropsychiatrische Symptome aus und reduziert Agitation und Reizbarkeit (29). Eine Kombinationstherapie mit einem AChE-Hemmer und Memantin ist im mittelschweren bis schweren Stadium hinsichtlich der Kognition und des globalen klinischen Eindrucks einer Monotherapie überlegen, wobei kein Zusatznutzen auf Aktivitäten des täglichen Lebens oder Verhaltenssymptome gefunden wurde und die Datenqualität gering ist (30). In der Schweiz besteht keine Zulassung für die Kombinationstherapie, und Krankenversicherungen übernehmen in der Regel nur die Therapiekosten für ein Medikament. Die Verträglichkeit von Memantin ist besser als die der AChE-Hemmer. Häufig sind Kopfschmerzen, Schwindel und Obstipation.

## **Behandlung von psychologischen und Verhaltenssymptomen**

### **Nicht pharmakologische Massnahmen**

Verhaltensauffälligkeiten und neuropsychiatrische Probleme treten bereits früh im Krankheitsverlauf von frontotemporalen Demenzformen und der Lewy-Body-Demenz auf. Aber auch bei der Alzheimer-Demenz sind psychologische und Verhaltenssymptome häufig, wobei Apathie, Depressionen, Aggression, Angststörungen und Schlafstörungen am bedeutendsten sind (31). Diese können in jedem Stadium der Erkrankung auftreten, beeinträchtigen die Lebensqualität von Patienten und Betreuenden und können die Entscheidung für eine institutionelle Pflegeeinrichtung begünstigen. Nicht pharmakologische Ansätze sollten bei Verhaltensauffälligkeiten wann immer möglich als Erstlinientherapie eingesetzt werden, ehe eine pharmakologische Behandlung begonnen wird (32). Häufig liegen Verhaltenssymptomen Ursachen zugrunde, die wegen kommunikativer Einschränkungen erschwert erkannt werden. So liegen einer Agitation häufig Schmerzen und Langeweile zugrunde (33). Sowohl eine systematische Schmerzbehandlung als auch aktivierende Therapieangebote konnten neuropsychiatrische Probleme und den Einsatz von Psychopharmaka reduzieren (32).

Zahlreiche nicht medikamentöse Behandlungsverfahren wurden entwickelt und klinisch erprobt. Diese umfassen sensorische Stimulationsverfahren (Akupressur, Aromatherapie, Massage, Lichttherapie, Musik- und Tanztherapie, Snoezelen), kognitive und emotionsorientierte Ansätze (kognitive Stimulation, Reminiszenztherapie, Validationstherapie), verhaltenstherapeutische Psychotherapien und weitere Ansätze wie Patienten- und Angehörigenbildung, Sport und Therapien mit Tieren. Die Evidenz ist häufig gering (34), wobei gesicherte Behandlungseffekte nur für verhaltenstherapeutische Psychotherapieverfahren und Musiktherapie gefunden

wurden. Darüber hinaus liegen Wirksamkeitshinweise für kognitive Stimulation, Reminiszenzverfahren, Aromatherapie und multisensorische Verfahren (Snoezelen) vor, die angesichts der potenziellen Nebenwirkungen einer Pharmakotherapie empfohlen werden können (14). Alle Patienten mit Demenz sollten auf Selbsthilfegruppen in ihrer Nähe hingewiesen werden. Die meisten Menschen mit Demenz bewerten ihre Erfahrung in Selbsthilfegruppen sehr positiv, geniessen den gemeinsamen Austausch und Aktivitäten. Weiterhin finden sich Hinweise auf eine Verbesserung der Stimmung und der Lebensqualität (35). Eine Übersicht über die Selbsthilfegruppen in der Schweiz ist unter [www.selbsthilfeschweiz.ch](http://www.selbsthilfeschweiz.ch) zu finden.

### Psychopharmakologische Therapie

Häufig wird im Krankheitsverlauf, vor allem bei Agitation und Aggression, sowie spätestens bei Vorliegen einer Eigen- oder Fremdgefährdung eine psychopharmakologische Therapie notwendig. Da Menschen mit Demenz häufig von klinischen Studien mit psychotropen Medikamenten ausgeschlossen wurden, ist die Evidenz für die pharmakologische Behandlung neuropsychiatrischer Symptome bei Demenzpatienten schlecht (siehe Übersichtsartikel [32]).

#### Agitation

Agitation ist ein häufig auftretendes neuropsychiatrisches Problem bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, kann aber auch bei anderen Demenzformen auftreten. In einer Metaanalyse von RCT waren Risperidon und selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) als Gruppe der Plazebogruppe überlegen. Haloperidol war nicht wirksam. Unter den SSRI ist die Evidenz für Citalopram und Sertralin am besten, die bei besserer Verträglichkeit atypischen Antipsychotika vorgezogen werden sollten. Hierbei muss beachtet werden, dass Citalopram zu einer QTc-Verzögerung führen und der volle Effekt von SSRI erst nach 9 Wochen beurteilt werden kann (36, 37). Antipsychotika werden in der klinischen Routine wegen ihres unspezifisch sedierenden Effekts verabreicht. Sie weisen jedoch ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil bei Patienten mit Demenz auf. Schlaganfälle, kardiovaskuläre Nebenwirkungen (orthostatische Hypotonie, kardiale Arrhythmien, QTc-Zeit-Verlängerung), metabolische Nebenwirkungen, extrapyramidale Symptome und Stürze treten gehäuft auf, und die Mortalität ist erhöht (32, 38). Deshalb sollten sie so zurückhaltend wie möglich und erst nach Ausschöpfen anderer Therapieoptionen verordnet werden. Neben Risperidon kann alternativ Aripiprazol bei Agitation und Aggressivität bei Alzheimer-Demenz empfohlen werden, bei der Parkinson- und der Lewy-Body-Demenz sollen Clozapin und Quetiapin bevorzugt werden (14). Benzodiazepine sollen aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung, erhöhter Sturzgefahr und möglicher paradoxer Reaktionen, wenn überhaupt, so kurz wie möglich gegeben werden.

#### Psychotische Symptome

Die am häufigsten bei Menschen mit Demenz auftretenden psychotischen Symptome sind Halluzinationen und Wahnvorstellungen. Insbesondere wenn Patienten ihr Wahnverhalten ausleben, Angst verspüren und eine Eigen- und Fremdgefährdung besteht, ist eine antipsychotische pharmakologische

Therapie indiziert. Für Aripiprazol, Quetiapin und Risperidon liegt die beste Evidenz vor, und es gibt Hinweise, dass Aripiprazol sowohl die wirksamste als auch nebenwirkungsärmste Therapieoption darstellt (39).

#### Apathie

Apathie, ein Mangel an Motivation und Verlust von Eigeninitiative, ist eines der am häufigsten vorkommenden neuropsychiatrischen Symptome bei Menschen mit Demenz. Methylphenidat kann – bei niedrigem Evidenzlevel – einen günstigen Effekt auf Apathie und Kognition haben (40). In einer kleinen Studie mit 24 Patienten reduzierte Agomelatin die Apathie bei Patienten mit frontotemporaler Demenz. Insgesamt ist die demenzbedingte Apathie jedoch ein pharmakologisch schwierig zu beeinflussendes Symptom.

#### Depressionen

Depressionen treten häufig bereits in Demenzfrühstadien auf und könnten ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz sein. Eine antidepressive Therapie ist bei Demenzpatienten wirksam. Trizyklische Antidepressiva sollten aufgrund der anticholinergen Nebenwirkung nicht verwendet werden (14, 41).

#### Schlafstörungen

Schlafstörungen sind bei Patienten mit Demenz häufiger als in der Normalbevölkerung, treten oft früh im Krankheitsverlauf auf und gehen mit einem erhöhten Sturzrisiko und schlechterer Lebensqualität einher. Sie stellen eine Belastung für die Betreuungspersonen dar und sind damit ein Risikofaktor für die Entscheidung für eine Pflegeheimweisung. In einer Metaanalyse fanden sich eine geringe Evidenz für die Wirksamkeit von Trazodon bei geringen Nebenwirkungen sowie ein Effekt des Orexinantagonisten Suvorexant (42). Für die anderen häufig bei Schlafstörungen eingesetzten Substanzgruppen, also Benzodiazepine, Z-Drugs (Zolpidem, Zopiclon), sedierende Antidepressiva (Mianserin, Mirtazapin) und Antihistaminika, existiert keine Evidenzbasis bei Patienten mit Demenz. In der klinischen Entscheidungsfindung muss beachtet werden, dass paradoxe Reaktionen bei Demenzpatienten häufig sind und Z-Drugs zu nächtlichen Wachepisodes führen können, an die sich die Patienten nicht erinnern und die sie gefährden könnten.

#### Aktuelle Therapiestudien zu Alzheimer-Demenz

Zurzeit befinden sich 126 Substanzen in der klinischen Erprobung zur krankheitsmodifizierenden und symptomatischen Therapie der Alzheimer-Demenz, eine jährlich aktualisierte Übersicht findet sich bei Cumming (43). Der Fokus klinischer Studien auf die Alzheimer-Demenz erklärt sich mit der Häufigkeit sowie den Fortschritten im Verständnis der Pathomechanismen der intrazerebralen Amyloid- und Tau-Akkumulation mit konsekutiver Entzündungsreaktion und Neurodegeneration. Diese lassen sich zudem in der klinischen Routine durch Biomarker quantifizieren. Als Ausblick möchten wir eine Auswahl vielversprechender Therapieansätze vorstellen.

#### Krankheitsmodifizierende Therapien

Krankheitsmodifizierende Therapien sollen die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen bei bisher asymptomatischen

Patienten mit Biomarkernachweis der Alzheimer-Erkrankung verhindern oder das Fortschreiten kognitiver Defizite bei MCI oder Alzheimer-Demenz verlangsamen. Die Hypothese der Amyloidkaskade besagt, dass die krankhafte Ablagerung von extrazellulären  $\beta$ -Amyloid-(A $\beta$ -)Plaques die Entstehung von intrazellulären Tau-Fibrillen, Neuroinflammation und in der Folge Neurodegeneration auslöst (44). Pathologische A $\beta$ -Formen werden nach enzymatischer Spaltung durch die Proteasen BACE1/ $\beta$ -Sekretase und  $\gamma$ -Sekretase aus dem Amyloid-Precursor-Protein (APP) gebildet.

#### *Passive Immunisierung gegen $\beta$ -Amyloid*

Aducanumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der Amyloidplaques und Amyloidoligomere bindet und über eine Stimulation der Mikroglia zu einer Reduktion der Amyloidablagerungen im Gehirn führt (45).

Auf der Basis der Phase-III-Studien EMERGE und ENGAGE erteilte die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) am 7. Juni 2021 Aducanumab die beschleunigte klinische Zulassung (46). Diese beruht auf dem Wirksamkeitsnachweis auf den Surrogatendpunkt der Amyloidlast im Amyloid-PET und verpflichtet den Hersteller Biogen, einen klinischen Nutzen in weiteren Studien nachzuweisen. Damit ist es das erste zugelassene Medikament, das den Krankheitsverlauf der Alzheimer-Erkrankung beeinflussen könnte. Die Zulassung war für viele Experten überraschend und wird kontrovers diskutiert (47, 48). Nachdem eine Zwischenanalyse im März 2019 (futility analysis) ergeben hatte, dass die Studien den primären klinischen Endpunkt nicht erreichen würden, brach Biogen beide Studien ab. Nach Vorliegen des gesamten Datensatzes wurde der primäre Endpunkt, die Verlangsamung der globalen kognitiven Verschlechterung (clinical dementia rating sum of boxes, CDR-SB), in einer Post-hoc-Analyse der EMERGE-Studie (n = 1638 Patienten) in der Hochdosisgruppe (10 mg/kg) erreicht, während in der Geschwisterstudie ENGAGE (n = 1647 Patienten) kein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe bestand (49). Die relative Verlangsamung des Abfalls des CDR-SB-Scores in der EMERGE-Studie betrug 22 Prozent, was einer absoluten Verbesserung um 0,39 Punkte entspricht. Die klinische Relevanz der Verbesserung ist zweifelhaft. Weiterhin war der Abfall in sekundären kognitiven und funktionellen Endpunkten in der Hochdosisgruppe der EMERGE-Studie langsamer als in der Placebogruppe. In beiden Studien bestätigte sich eine dosisabhängige Reduktion der zerebralen A $\beta$ -Last im PET sowie von p-Tau im Liquor, was als Nachweis gesehen wurde, dass der Krankheitsprozess günstig beeinflusst werden kann.

Die am häufigsten beobachtete unerwünschte Nebenwirkung sind ARIA (amyloid-related imaging abnormalities), die Mikroblutungen (ARIA-H) und vasogene Ödeme (ARIA-E) umfassen. Diese MRI-Auffälligkeiten traten bei 35,2 Prozent der Patienten in der Hochdosisgruppe auf, wobei sie in 1 Prozent der Fälle mit schweren klinischen Symptomen vergesellschaftet waren (Verwirrtheit, Desorientierung, Gangstörungen, Ataxie, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Stürze).

Swissmedic prüft derzeit die Zulassung von Aducanumab in der Schweiz.

Bisherige Phase-III-Studien mit anderen monoklonalen Amyloidantikörpern (z. B. Bapineuzumab, Solanezumab, Crena-

zumab) erreichten die primären Endpunkte bei Patienten mit Alzheimer-Demenz nicht. Subgruppenanalysen der Solanezumab-Studie deuteten jedoch darauf hin, dass höhere Dosen bei Patienten im frühen Krankheitsstadium das Voranschreiten kognitiver Leistungseinbußen verlangsamen könnten (50). Solanezumab wird zurzeit bei asymptomatischen Patienten mit Amyloidablagerungen in der 4-fachen Dosierung getestet (A4-Studie, NCT02008357). Auch Studien zur Wirksamkeit von Crenezumab, Gantenerumab und Donanemab für noch nicht demenziell erkrankte Risikopopulationen dauern an (siehe Übersicht bei [51]).

#### *Aktive Immunisierung gegen $\beta$ -Amyloid*

Derzeit befindet sich der A $\beta$ -Impfstoff CAD106 von Novartis in der Phase III der klinischen Prüfung bei kognitiv gesunden Trägern des APOE $\epsilon$ 4-Allels (NCT02565511), nachdem Phase-I/II-Studien gezeigt haben, dass er eine starke und lang anhaltende Immunantwort gegen A $\beta$  bei Patienten verursacht und gut vertragen wird (52).

#### *Inhibition der $\beta$ - und $\gamma$ -Sekretase*

Sowohl die  $\beta$ -Sekretase-Inhibitoren Verubecestat und Lanabecestat (53, 54) als auch die  $\gamma$ -Sekretase-Hemmer Semagacestat und Avagacestat (55, 56) konnten das Fortschreiten kognitiver Defizite in Phase-II- und -III-Studien nicht bremsen, sondern führten sogar zu einer Verschlechterung der Kognition im Vergleich mit der Placebogruppe.

#### *Tau-Immuntherapien*

Die klinische Testung von Anti-Tau-Immuntherapien ist nicht so weit fortgeschritten wie bei Amyloidimmuntherapien. Eine Übersicht über die Wirkstoffkandidaten und bisherige Studienergebnisse findet sich bei Plotkin (51).

#### *Plasmapherese mit Albuminersatz*

Die Phase-IIb/III-Studie AMBAR konnte zeigen, dass wiederholte Plasmapheresen mit Albumin- oder Immunglobulinersatz das Fortschreiten funktioneller Alltagseinschränkungen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz verlangsamen können. Es fand sich auch ein Trend zu einer Verbesserung der kognitiven Leistung im Vergleich zu Placebo. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar, eine Reduktion der intrazerebralen Amyloidlast durch gesundes Albumin sowie eine Immunmodulation könnten wesentlich für die Wirkung sein (57).

#### *Symptomatische Therapie kognitiver Kernsymptome*

Oligomannat, eine von Braunalgen (Seetang) abgeleitete Oligosaccharidmischung, konnte die Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz signifikant verbessern und erhielt kürzlich in China die Zulassung zur Behandlung kognitiver Defizite. Der Wirkmechanismus besteht in der Beeinflussung des Darmmikrobioms, welches die Differenzierung und die Proliferation von T-Helfer-Zellen, die nach Invasion ins Zentralnervensystem eine Neuroinflammation und -degeneration begünstigen, hemmt. Durch diesen Wirkmechanismus könnte der Einsatz auch den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen (58, 59).

### Behandlung von psychologischen und Verhaltenssymptomen

Der Einsatz von Methylphenidat zur Behandlung von Apathie, von Zolpidem und Zopiclon bei Insomnie und von Lemborexant bei Störungen des zirkadianen Rhythmus wird zurzeit bei Patienten mit Alzheimer-Demenz untersucht (60).

Pimavanserin, ein selektiver Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>-Antagonist, wurde 2016 für die Behandlung psychotischer Symptome bei Morbus-Parkinson-Patienten in den USA zugelassen (61). Auf der Basis einer erfolgreichen Studie für die Behandlung von demenzassoziierten Psychosen, die Patienten mit Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz, Parkinson-Demenz, Lewy-Body-Demenz und Patienten mit frontotemporaler Demenz mit Psychosen einschloss, prüft die FDA jetzt die Zulassung für die Behandlung psychotischer Symptome bei Demenz (62). In der Europäischen Union (EU) und der Schweiz wurde noch kein Zulassungsantrag gestellt.

Der duale Orexinantagonist Suvorexant verlängerte die Schlafzeit von Patienten mit Alzheimer-Demenz signifikant (63). Für das 2014 in den USA und inzwischen auch in Japan und Australien zugelassene Medikament wurden bisher weder in der EU noch in der Schweiz Zulassungsträger gestellt. ▲

Dr. Ansgar Felbecker

Leitender Arzt

Klinik für Neurologie

Kantonsspital St. Gallen

Rorschacher Strasse 95

9007 St. Gallen

E-Mail: [ansgar.felbecker@kssg.ch](mailto:ansgar.felbecker@kssg.ch)

#### Referenzen:

1. Alzheimer Schweiz. Demenz in der Schweiz: 2020, Zahlen und Fakten. 2020 [13.04.2021]; <https://www.alzheimer-schweiz.ch/de/publikationen-produkte/zahlen-und-studien>. Letzter Zugriff 4.8.21
2. Nichols, E., et al., Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 2019. 18(1): p. 88-106.
3. Livingston, G., et al., Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Commission. *The Lancet*, 2020. 396(10248): p. 413-446.
4. Blondell, S.J., R. Hammersley-Mather, and J.L. Veerman, Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*, 2014. 14(1): p. 510.
5. Felbecker A., L.V., Tettenborn B., Elsevier Essentials. Demenzerkrankungen. 1 ed. 2019, Munich: Elsevier, Urban & Fischer.
6. Felbecker A., T.B., Reimers C.D., Knapp G., Kognitive Störungen, in Prävention und Therapie durch Sport. 2015, Elsevier, Urban & Fischer. p. 315-354.
7. Ngandu, T., 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*, 2015. 385(9984): p. 2255-63.
8. Kivipelto, M., et al., WorldWide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 2020. 16(7): p. 1078-1094.
9. Fox, C., et al., Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age and Ageing*, 2014. 43(5): p. 604-615.
10. Coupland, C.A.C., et al., Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia. *JAMA Internal Medicine*, 2019. 179(8): p. 1084.
11. Groot, C., et al., The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Research Reviews*, 2016. 25: p. 13-23.
12. Law, C.-K., et al., Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment

- and dementia: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*, 2020. 66(1): p. 9-18.
13. Bennett, S., et al., Occupational therapy for people with dementia and their family carers provided at home: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2019. 9(11): p. e026308.
14. Deuschl, G.M., W. S3-Leitlinie «Demenzen». 2016.
15. Zhu, X.C., et al., Physiotherapy intervention in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 2015. 44(1): p. 163-74.
16. Swan, K., et al., Speech-Language Pathologist Interventions for Communication in Moderate-Severe Dementia: A Systematic Review. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 2018. 27(2): p. 836-852.
17. Taylor-Rubin, C., K. Croot, and L. Nickels, Speech and language therapy in primary progressive aphasia: a critical review of current practice. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2021. 21(4): p. 419-430.
18. von Gunten, A., S. Schlaefke, and K. Überla, Efficacy of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review. *World J Biol Psychiatry*, 2016. 17(8): p. 622-633.
19. Hashiguchi, M., et al., Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*, 2015. 1: p. 14-14.
20. Gauthier, S. and S. Schlaefke, Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging*, 2014. 9: p. 2065-77.
21. Vellas, B., et al., Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2012. 11(10): p. 851-9.
22. DeKosky, S.T., et al., Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *Jama*, 2008. 300(19): p. 2253-62.
23. Kandiah, N., et al., Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2019. 25(2): p. 288-298.
24. Knight, R., et al., A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2018. 45(3-4): p. 131-151.
25. Xu, H., et al., Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality. *Neurology*, 2021. 96(17): p. e2220-e2230.
26. Ballard, C., et al., The progression of cognitive impairment in dementia with Lewy bodies, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001. 16(5): p. 499-503.
27. Wang, J., et al., Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2015. 86(1): p. 101.
28. Birks, J., Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. Cd005593.
29. Wynn, Z.J. and J.L. Cummings, Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004. 17(1-2): p. 100-8.
30. Glinz, D., et al., Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Medical Weekly*, 2019.
31. Zhao, Q.F., et al., The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 2016. 190: p. 264-271.
32. Magierski, R., et al., Pharmacotherapy of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: State of the Art and Future Progress. *Frontiers in Pharmacology*, 2020. 11(1168).
33. Kolanowski, A., et al., Determinants of behavioral and psychological symptoms of dementia: A scoping review of the evidence. *Nursing Outlook*, 2017. 65(5): p. 515-529.
34. Dyer, S.M., et al., An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *International Psychogeriatrics*, 2018. 30(3): p. 295-309.
35. Toms, G.R., et al., A systematic narrative review of support groups for people with dementia. *Int Psychogeriatr*, 2015. 27(9): p. 1439-65.
36. Kongpakwattana, K., et al., Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2018. 84(7): p. 1445-1456.
37. Seitz, D.P., et al., Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(2).
38. Steinberg, M. and C.G. Lyketsos, Atypical Antipsychotic Use in Patients With Dementia: Managing Safety Concerns. *American Journal of Psychiatry*, 2012. 169(9): p. 900-906.

39. Yunusa, I., et al., Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2019. 2(3): p. e190828.
40. Ruthirakuhan, M.T., et al., Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 5(5): p. Cd012197.
41. Dudas, R., et al., Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 8(8): p. Cd003944.
42. McCleery, J. and A.L. Sharpley, Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 11(11): p. Cd009178.
43. Cummings, J., New approaches to symptomatic treatments for Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 2021. 16(1).
44. Selkoe, D.J. and J. Hardy, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*, 2016. 8(6): p. 595-608.
45. Sevigny, J., et al., The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 2016. 537(7618): p. 50-6.
46. U.S. Food and Drug Administration. FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>.
47. Sabbagh, M.N. and J. Cummings, Open Peer Commentary to "Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE Trials as reported by Biogen December 2019". *Alzheimer's & Dementia*, 2021. 17(4): p. 702-703.
48. Alexander, G.C., S. Emerson, and A.S. Kesselheim, Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility. *JAMA*, 2021. 325(17): p. 1717-1718.
49. U.S. Food and Drug Administration. Combined FDA and Biogen briefing information for the November 6, 2020 meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. 2021 05.07.2021]; Available from: <https://www.fda.gov/media/143502/download>.
50. Siemers, E.R., et al., Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia*, 2016. 12(2): p. 110-120.
51. Plotkin, S.S. and N.R. Cashman, Passive immunotherapies targeting A $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 2020. 144: p. 105010.
52. Weninger, S., et al., Active immunotherapy and alternative therapeutic modalities for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2020. 6(1).
53. Egan, M.F., et al., Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 2018. 378(18): p. 1691-1703.
54. Egan, M.F., et al., Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 2019. 380(15): p. 1408-1420.
55. Doody, R.S., et al., A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2013. 369(4): p. 341-50.
56. Coric, V., et al., Safety and tolerability of the  $\beta$ -secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2012. 69(11): p. 1430-40.
57. Boda, M., et al., A randomized, controlled clinical trial of plasma exchange with albumin replacement for Alzheimer's disease: Primary results of the AMBAR Study. *Alzheimer's & Dementia*, 2020. 16(10): p. 1412-1425.
58. Wang, X., et al., Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Research*, 2019. 29(10): p. 787-803.
59. Syed, Y.Y., Sodium Oligomannate: First Approval. *Drugs*, 2020. 80(4): p. 441-444.
60. Cummings, J., Drug Development for Psychotropic, Cognitive-Enhancing, and Disease-Modifying Treatments for Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2020. 33(1): p. 3-13.
61. Cummings, J., et al., Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2014. 383(9916): p. 533-40.
62. Cummings, J., et al., Pimavanserin: Potential Treatment For Dementia-Related Psychosis. *J Prev Alzheimers Dis*, 2018. 5(4): p. 253-258.
63. Herring, W.J., et al., Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimers Dement*, 2020. 16(3): p. 541-551.
64. Thyrian, J.R., et al., Effectiveness and Safety of Dementia Care Management in Primary Care. *JAMA Psychiatry*, 2017. 74(10): p. 996.
65. Deutsches Zentrum für Altersfragen, D. Dementia Care Management. 2020; Available from: <https://www.nationale-demenzstrategie.de/umsetzung/massnahmen-im-fokus/massnahmen/dementia-care-management>.