

# Choroba Alzheimera rozpoznana za późno



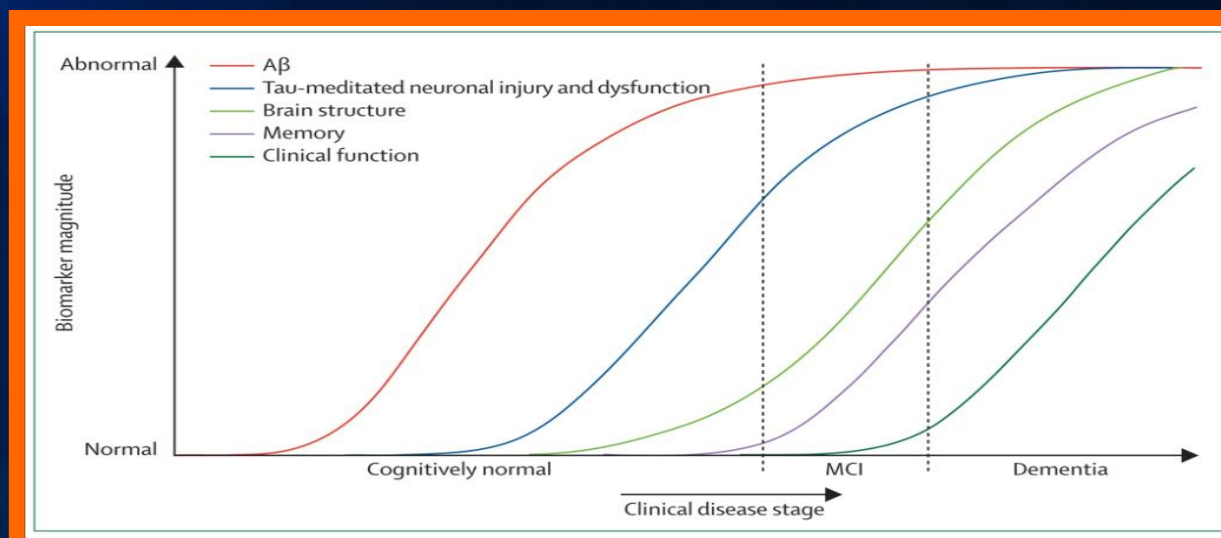
Tomasz Gabryelewicz  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i  
Klinicznej im. M. Mosakowskiego, PAN

# Przyczyny zbyt późnego rozpoznania choroby Alzheimera (AD) - mity

- ▶ Wiadomo, że AD nie jest częścią procesu normalnego starzenia się ale stanem chorobowym, który wymaga odpowiedniego leczenia
- ▶ Niestety, ciągle nadużywane jest rozpoznanie *otępienie starcze*, które stwarza fałszywe wrażenie, że jest ono naturalną konsekwencją starzenia się i jest łagodniejsze od AD
- ▶ Skutkiem tego chorzy później trafiają do specjalisty i tracą wiele czasu bez możliwości ustalenia właściwej diagnozy

# Przyczyny zbyt późnego rozpoznania AD – merytoryczne, warsztatowe

- ▶ Brak odpowiedniej wiedzy o chorobie
- ▶ Nieprawidłowe rozpoznanie
- ▶ Brak lub ograniczona dostępność do nowoczesnych metod diagnostycznych



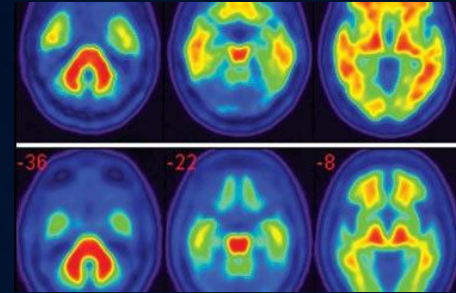
# Przedkliniczne fazy choroby Alzheimera

(RA Sperling et al. Alzheimer & Dementia (2011))

## Faza I

Bezobjawowa amyloidoza mózgowa potwierdzona biomarkerami akumulacja  $A\beta$

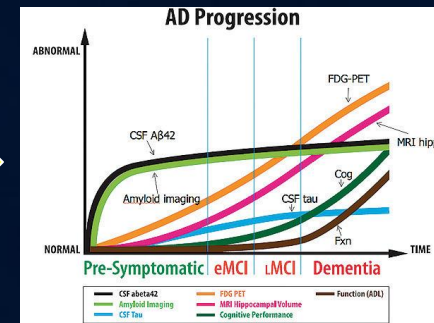
- Wysoki wskaźnik gromadzenia amyloidu w PET
- Niskie stężenie  $A\beta_{1-42}$  w PMR



## Faza II

Amyloidoza + wczesne neurozwyrodnienie

- Neuronalna dysfunkcja w FDG-PET/fMRI
- Wysokie stężenie tau/p-tau w PMR
- Zaniki korowe/Atrofia hipokampów w wolumetr. MRI



## Faza III

Amyloidoza + Neurozwyrodnienie + dyskretne deficyty poznawcze

- dyskretne pogorszenie sprawności poznawczej nie tak nasilone jak w MCI – raczej subiektywne (**SCI**)

**MCI - AD**



**Otępienie  
typu AD**

# Konsekwencje

- ▶ Przewlekły stres, lęk związane z nieznajomością diagnozy i scenariuszem przyszłych wydarzeń
- ▶ Mniej czasu albo brak możliwości świadomego zaplanowania przyszłości
- ▶ Ograniczenie lub pozbawienie możliwości udziału w podejmowaniu decyzji dotyczących opieki: w aspektach socjalnych, finansowych i prawnych

# Konsekwencje

- ▶ Mniejsza skuteczność działań protekcyjnych
- ▶ Mniejsze szanse na korzyści z leczenia
- ▶ Mniejsze szanse na udział w badaniach klinicznych nowych leków

## Opis przypadku 1. O tępienie w chorobie Alzheimera, faza II - relacja sporządzony przez opiekuna, pana J.K.

*Poza utratą pamięci tego co się wydarzyło 10 minut wcześniej, przedstawianiem zdarzeń, miejsc i okoliczności, nierozpoznawaniem dzieci i mnie są inne objawy, które są jeszcze bardziej kłopotliwe:*

- 1. trudności z ubieraniem*
- 2. chowanie przedmiotów i jedzenia*
- 4. ciągła obawa przed jakimś zagrożeniem, szuka obcych osób*

*Często są stany niepokoju i podniecenia objawiające się:*

- ucieczkami z domu i błądzeniem po ulicach*
- agresją słowną i oskarżaniem różnych osób o okradanie i inne złe rzeczy*
- oskarżaniem mnie o maltretowanie, zdrady, złodziejstwo wyzywaniem mnie od, bandziorów, złodziei, łajdaków z kochankami.”*



## Opis przypadku 2. Ołępienie w chorobie Alzheimera, faza III - relacja sporządzony przez opiekuna, panią A.S.

- 1. W nocy nie śpi – zapisany przez rodzinnego lekarza lek nie pomaga, po tym leku trudno nawiązać z nim kontakt, bardzo źle chodzi – szura, jest bardzo słaby, przewraca się*
- 2. Nie umie wyrazić słowami tego co myśli i bardzo się denerwuje, powtarza bez sensu to samo*
- 3. Jest bardzo agresywny: kopie, bije , krzyczy, szarpie się, jest uparty i złośliwy*
- 4. Nic nie potrafi zrobić samodzielnie. Trzeba go stale pilnować i nim kierować*
- 5. Nie poznaje własnego mieszkania. Robi wszystko żeby z niego wyjść*
- 6. Chce rozmawiać z rodzicami, którzy nie żyją*
- 7. Trzeba go karmić, nie trzyma moczu*



# Najczęściej występujące BPSD w miarę progresji choroby Alzheimera

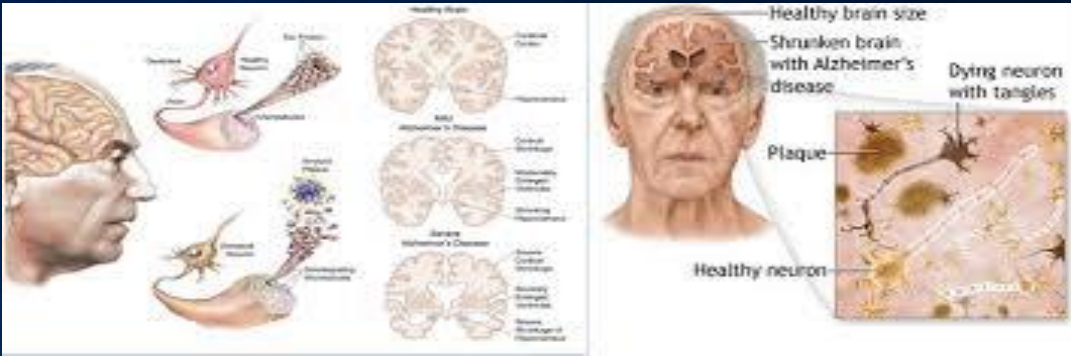


# Stopnie zaawansowania otępienia typu Alzheimerowskiego (NICE)

## MMSE

<p><b>30-26</b> <b>MCI –</b> <b>Alz.</b></p>	<p><b>25-21</b> <b>łagodna</b> <b>AD</b></p>	<p><b>20-11</b> <b>umiarkowana</b> <b>AD</b></p>	<p><b>10-0</b> <b>ciężka</b> <b>AD</b></p>
--	--	--	--

30      26      21      14      10      0 p.



## Lista leków refundowanych - donepezil

Zakres wskazań objętych refundacją:

- ▶ choroba Alzheimera o nasileniu łagodnym i umiarkowanym

Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją:

- ▶ otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
- ▶ otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego

Minimalna cena kuracji miesięcznej: ok. 11,00 PLN

## Lista leków refundowanych - riwastygmina

Zakres wskazań objętych refundacją:

- ▶ choroba Alzheimera o nasileniu łagodnym i umiarkowanym

Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją:

- ▶ otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego

# Leczenie objawowe choroby Alzheimera

	Rywastygmina	Donepezil	Memantyna
Mechanizm działania	Inhibitor AChE i BuChE	Inhibitor AChE	Antagonista recept. NMDA
Metabolizm	Enzymy docelowe	Wątrobowy: CYP450	Nerkowo – wątrobowy
Wskazania	Ch. Alzheimera Otępienie w ch. Parkinsona	Ch. Alzheimera	Ch. Alzheimera
Dawkowanie	Kapsułki: 2 x 1,5mg/dobę <b>2 x 3 mg</b> 2 x 4,5 mg 2x 6 mg ST (plastry): 4,6 mg/24h <b>9,5 mg/24h</b> 13,3 mg/24h	Tabletki: 5 mg/dobę <b>10 mg/dobę</b>	Tabletki: 10 mg i 20 mg <b>20mg/dobę</b>

## Rekomendacje leczenia zaburzeń funkcji poznawczych w AD – PTA (2012)

- ▶ Stosowanie innych leków niż IChE i memantyna nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych i nie jest rekomendowane w rutynowym postępowaniu

## What We Are Doing...

Autosomal Dominant Alzheimer's Disease (ADAD) is a rare form of Alzheimer's that causes memory loss and dementia in people in their 30s to 50s.

The Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit (DIAN-TU) at Washington University has launched the first prevention trial for ADAD families. The DIAN-TU trial focuses on drugs that could potentially change the course of the disease. The trial's goal is to determine the safety, tolerability, and effectiveness of these drugs. The DIAN-TU trial will determine if these medications can prevent, delay, or possibly even reverse Alzheimer's disease changes in the brain.

Although there are differences between ADAD and the more common age-associated, sporadic Alzheimer's disease, the results of this study will have implications for future studies and treatments in sporadic Alzheimer's disease.

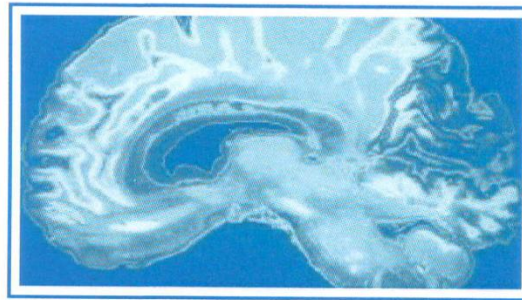
## How You Can Help

Are you or someone you know affected by ADAD? We are currently looking for participants that have a parent or sibling who has been affected by an ADAD mutation.

If you or someone you know fits this description, contact us toll-free at:

1-844-342-6397 or [www.DIANexr.org](http://www.DIANexr.org)

to find out more!



## DIAN-TU

### Dominantly Inherited Alzheimer's Network Trials Unit

Please consider registering on our Expanded Registry Website at:  
[www.DIANexr.org](http://www.DIANexr.org)

Phone: 844-DIAN-EXR (342-6397)

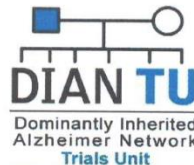
Fax: 314-747-7060

E-mail: [dianexr@wustl.edu](mailto:dianexr@wustl.edu)

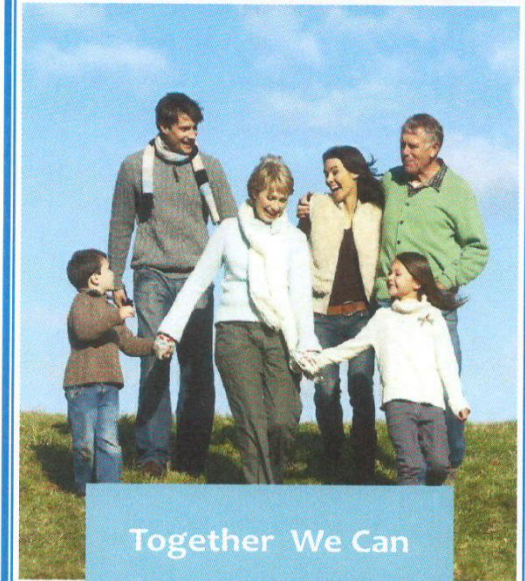
Study: DIAN-TU-001

[www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01760005](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01760005)

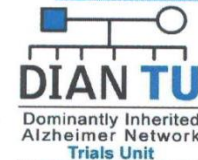
Washington University in St. Louis  
School of Medicine  
Department of Neurology  
Campus Box 8111  
St. Louis, MO 63110



## Autosomal Dominant Alzheimer's Disease



Together We Can  
Change the Future!



Tel: 844-342-6397

# Badane leki

## ► Solanezumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko białku A $\beta$

Wtórna analiza wyników badań przeprowadzona przez producenta leku wykazała, że solanezumab mógłby być skuteczny w najwcześniejszym stadium ch. Alzheimerera, spowalniając jego postęp - był on u osób leczonych o około 1/3 wolniejszy. Solanezumab powstrzymuje bowiem tworzenie się patologicznych złogów białkowych (amyloidu) i obumieranie komórek nerwowych. **Pogorszenie funkcji poznawczych obserwowane zwykle po 18 miesiącach następowało więc dopiero po upływie 24 miesięcy.** Dlatego około 1000 uczestnikom wcześniejszych badań zaproponowano przyjmowanie leku przez kolejne dwa lata. Ci, którzy od początku przyjmowali lek, osiągnęli lepsze wyniki od reszty, której solanezumab podawano tylko przez dwa lata, a wcześniej dostawała placebo.

## ► Gantenerumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko białku A $\beta$



# Badane leki

- ▶ Wybrano także do potencjalnego włączenia do badania inhibitor  $\beta$ -sekretazy (BACE) firmy Lilly. Ta mała molekula jest w badaniu klinicznym fazy 2 z MCI typu AD lub w łagodnym AD. Podczas gdy dwa przeciwciała mają prowadzić do klirensu amyloidu beta w postaci pre-amyloidowej, inhibitor BACE ma na celu zmniejszenie produkcji  $A\beta$ .



# Zaburzenia osobowości w otępieniu

- ▶ Charakteryzują się znaczną zmianą stałych wzorców zachowań przedchorobowych, szczególnie w zakresie ekspresji emocji, potrzeb i popędów. Zaburzone jest planowanie i przewidywanie możliwych następstw indywidualnych i społecznych.
- ▶ Niektóre badania wskazują, że występują nawet u ok. 75% chorych z otępieniem (w grupach klinicznych).
- ▶ Najczęściej przejawiają się wzorcem zachowań pasywnych, biernych - utratą pasji, zainteresowań, wycofywaniem się.
- ▶ Następnie egocentryzmem - postawą żądaniową, krytykanctwem, osłabieniem empatii (ok. 33%), oraz zachowaniami nieodpowiednimi - niedostosowaniem społecznym, brakiem zahamowań, jak to bywa w zespole płata czołowego (przy uszkodzeniu części podstawnej).

# Obciążenie opiekuna (caregiver burden)

- ▶ Wyniki licznych badań wskazują na częstsze występowanie depresji wśród opiekunów niż w populacji ogólnej, dotyczące 14-50% opiekunów<sup>2</sup>.
- ▶ Przyczyną depresji u opiekunów jest najczęściej utrata kontroli nad zachowaniem podopiecznego i możliwości radzenia sobie z opieką, oraz przekonanie, że sytuacja ta jest trwała i ma negatywny wpływ na wszystkie aspekty ich życia.
- ▶ Do czynników wykazujących najbardziej wyraźny negatywny wpływ na samopoczucie opiekuna zalicza się te, które powodują podjęcie decyzji o umieszczeniu chorego w placówce opiekuńczej.

<sup>2</sup>Dunkin JJ i wsp. Neurology 1998;51:S53–60



# Rozwój AD

## Hipotetyczny model patofizjologicznej kaskady w AD



# Czynniki ryzyka otępienia w AD

Genetyczne  
cz.ryzyka

Nawyki życiowe (np. palenie)  
Nadciśnienie i inne  
naczyniowe czynniki ryzyka  
Narażenia zawodowe

Nawyki życiowe  
(np. palenie)  
Naczyniowe cz. ryzyka  
Choroby naczyniowe  
Cukrzyca, otyłość  
Depresja  
Uraz głowy  
HTZ (?)

Czynniki związane ze  
statusem społeczno-  
ekonomicznym

0 20 40 60 80 wiek

Wysokie  
wykształcenie

Leki przeciw-  
nadciśnieniowe

Aktywność społeczna  
Aktywność umysłowa  
Aktywność fizyczna

Czynniki protekcyjne

Dieta śródziemnomorska  
Umiarkowane spożycie alkoholu  
Leki p.nad., Statyny, NSAID, HTZ (?)

Dziękuję bardzo za uwagę.

