

# Demenz: Aktuelle Entwicklungen der Diagnose und Behandlung

**Josef Marksteiner**

**Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie A**

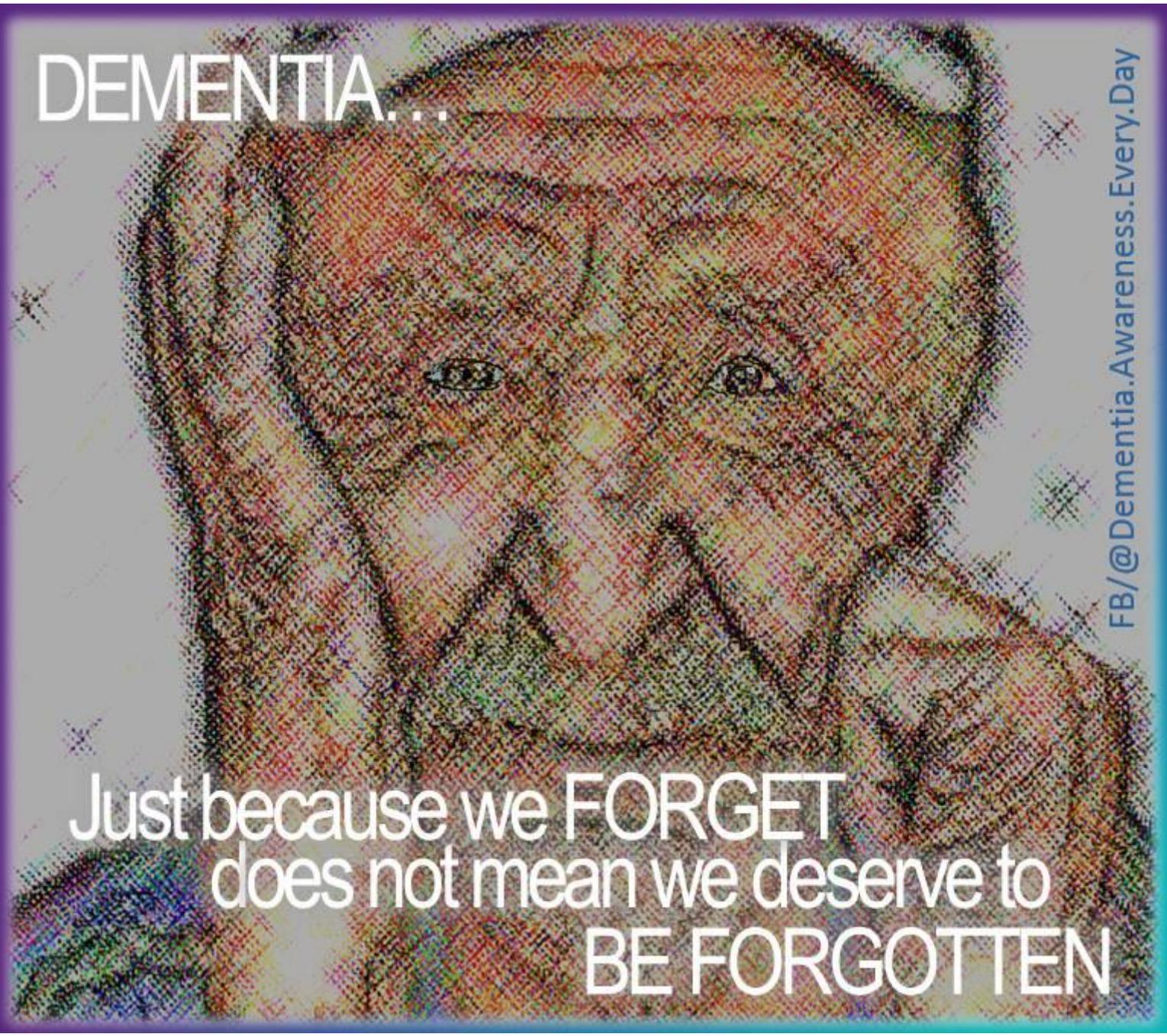
**LKH Hall**

# Darüber wollen wir sprechen...

- Ein wenig über die Pathogenese
- Diagnose
  - Biomarker
- Therapie
  - Neue Therapien: Antikörper
- Prävention

# Darüber wollen wir sprechen...

- Ein wenig über die Pathogenese
- Diagnose
  - Biomarker
- Therapie
  - Neue Therapien: Antikörper
- Prävention



DEMENTIA...

Just because we FORGET  
does not mean we deserve to  
BE FORGOTTEN

FB/@Dementia.Awareness.Every.Day

# Patient Journey: Sorgen und Erwartungen/Hoffnungen



# Diagnose – standardisiertes Vorgehen

# Diagnose – standardisiertes Vorgehen

## 1) Syndrom – Diagnose

**Hinweise für:**  
kognitive Leistungsbeeinträchtigung  
und/oder Alltagsbeeinträchtigung  
und/oder Persönlichkeitsveränderungen

Eigenanamnese  
Fremdanamnese  
psychopathologischer Befund  
körperliche Untersuchung  
kognitiver Kurztest (z. B. MMST)

Depression,  
Delir etc.

spezifische  
Diagnostik  
und Therapie

## 2) Ausschluss sekundärer Demenzen

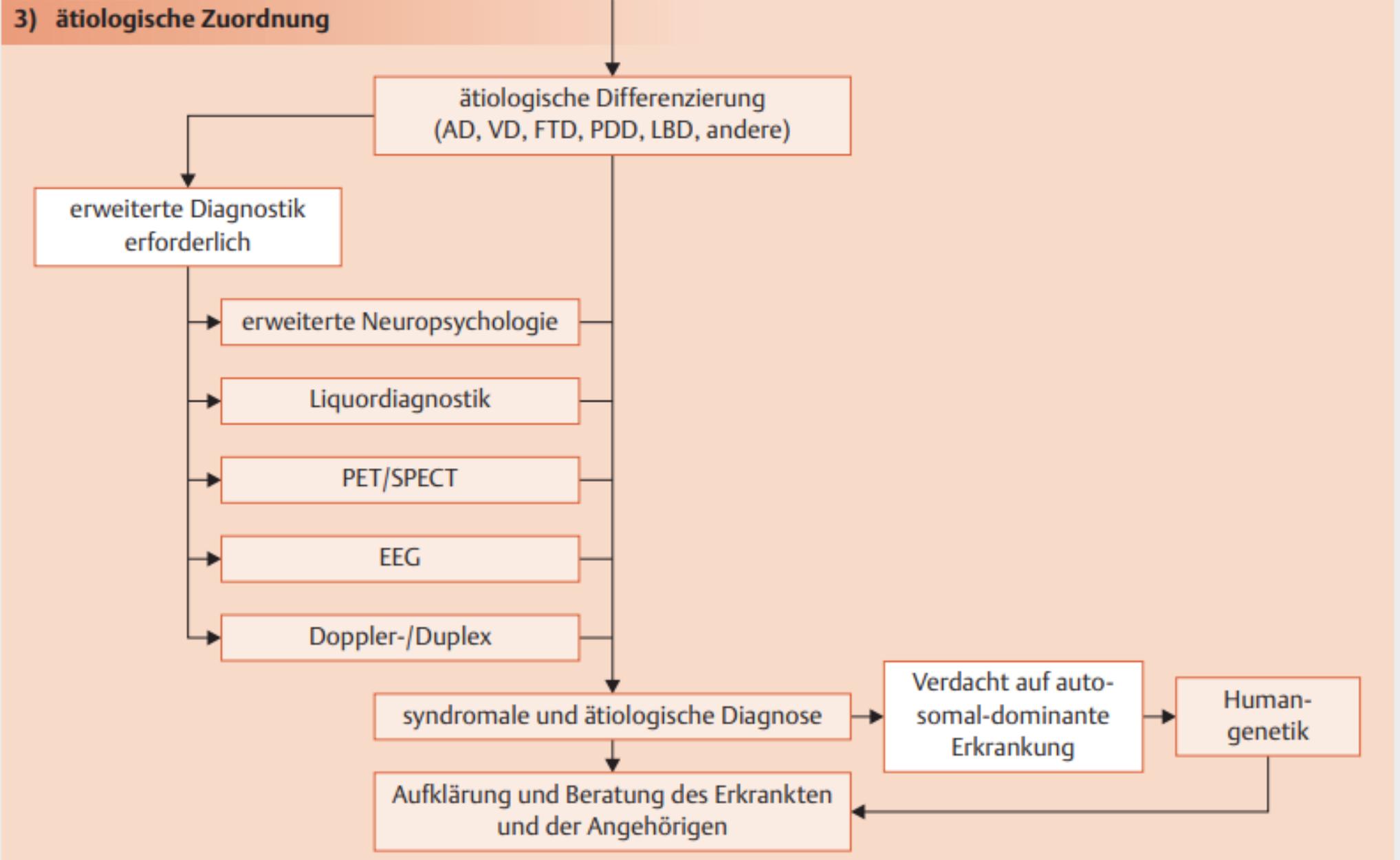
Demenzdiagnose, inkl. Schweregrad

Blutlabordiagnostik Standard  
+ ggf. spez. Zusatzuntersuchungen  
zerebrale Bildgebung

spezifische Befunde  
(z. B. Hypothyreose,  
subdurales Hämatom)

spezifische  
Diagnostik  
und Therapie

# Diagnose – standardisiertes Vorgehen



# Biomarker für die klinische Diagnose

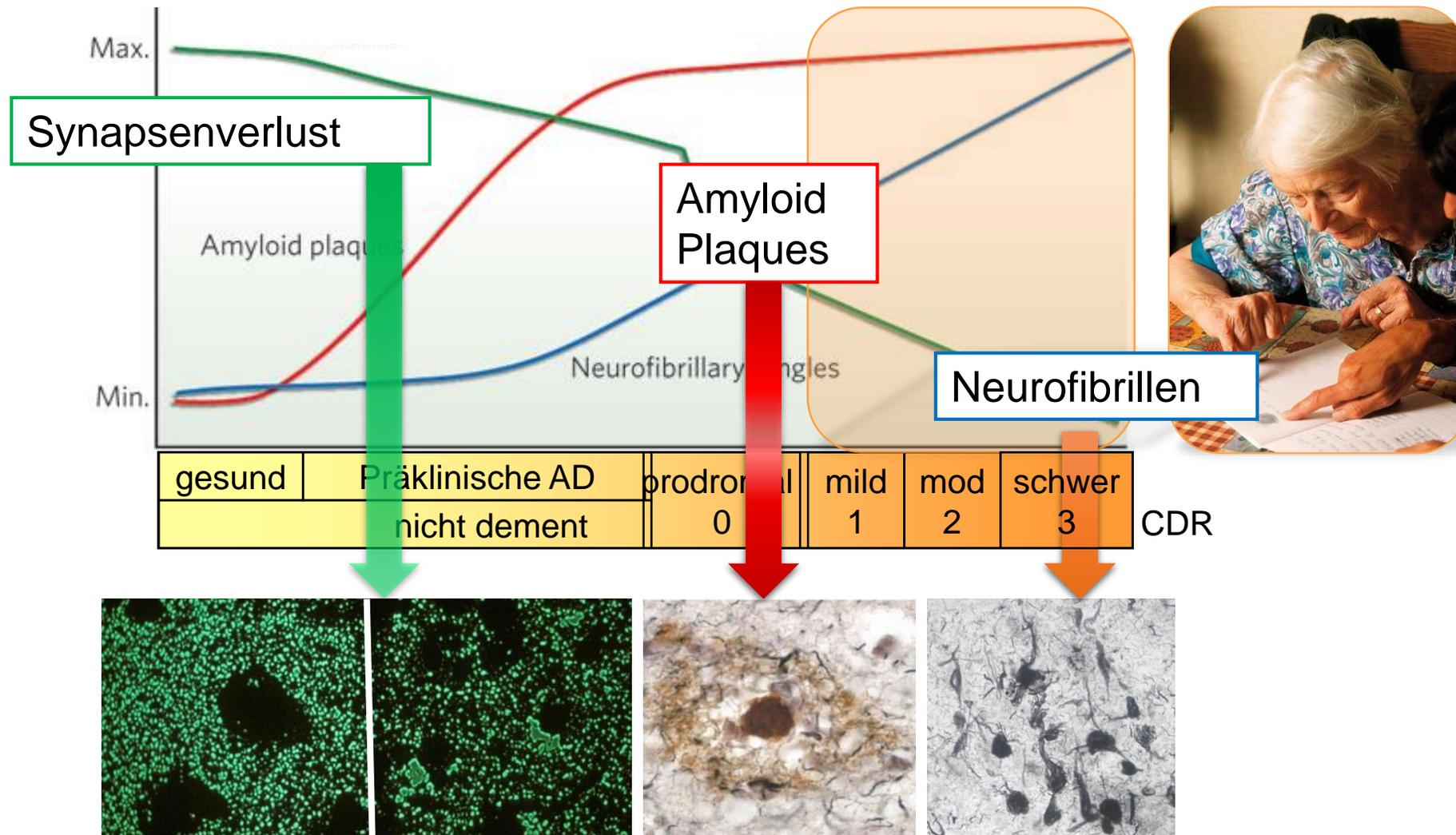
# Was macht „Biomarker“ aus?

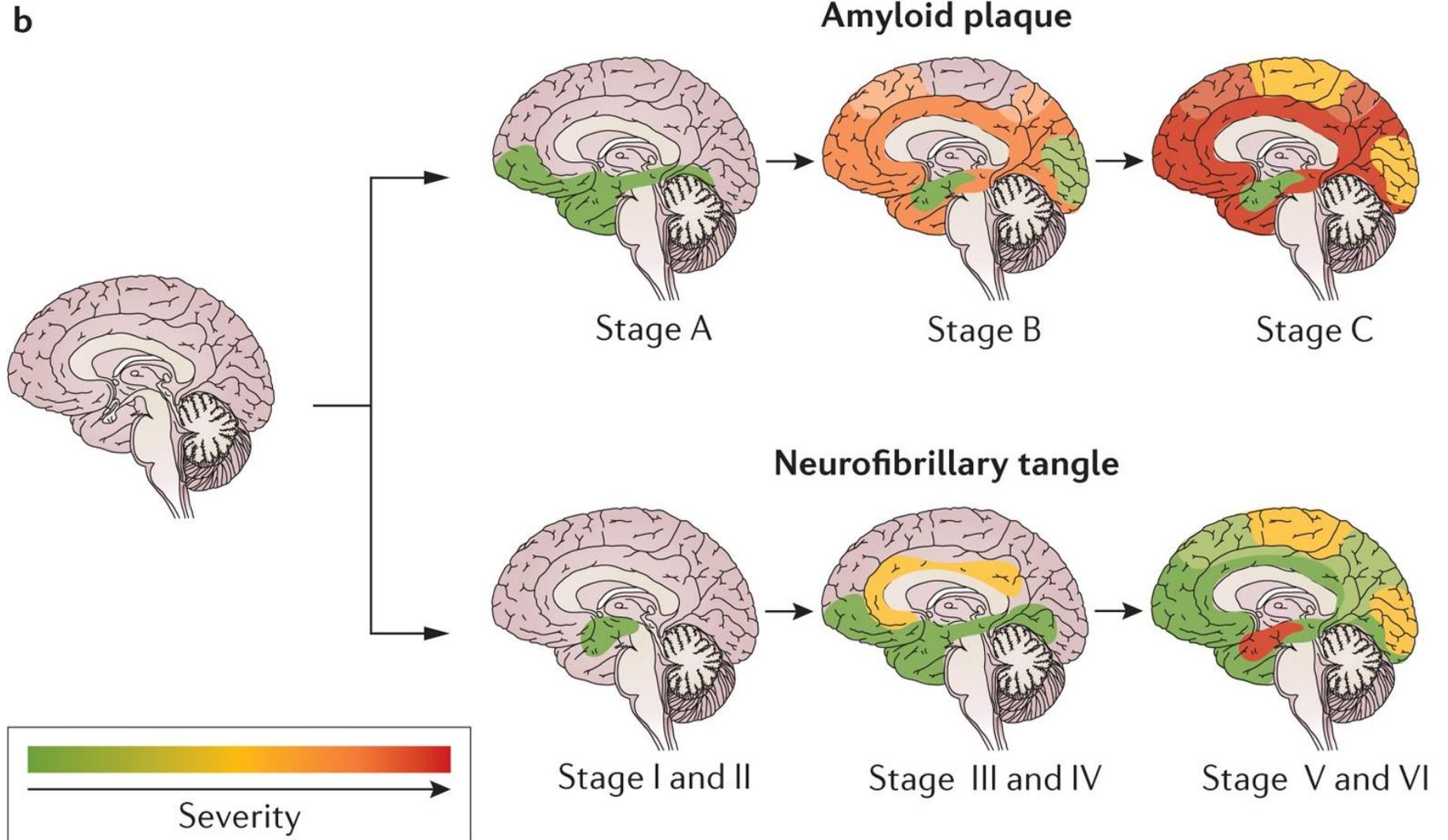
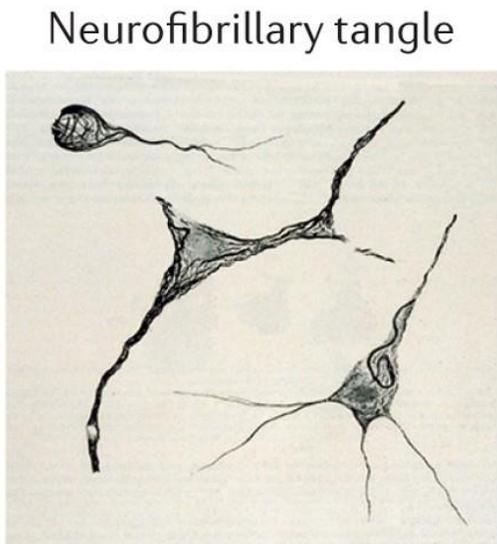
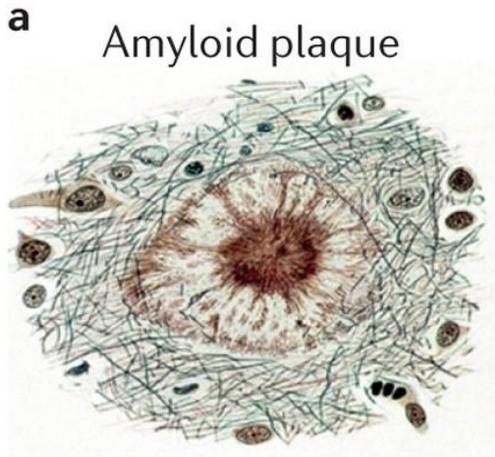
In gängigen Definitionen werden Biomarker als messbare Entitäten bezeichnet, die sensitiv, spezifisch und ohne Bias die Gegenwart, Progression, oder die Abwesenheit eines Krankheitszustandes oder seines Surrogates bezeichnen.

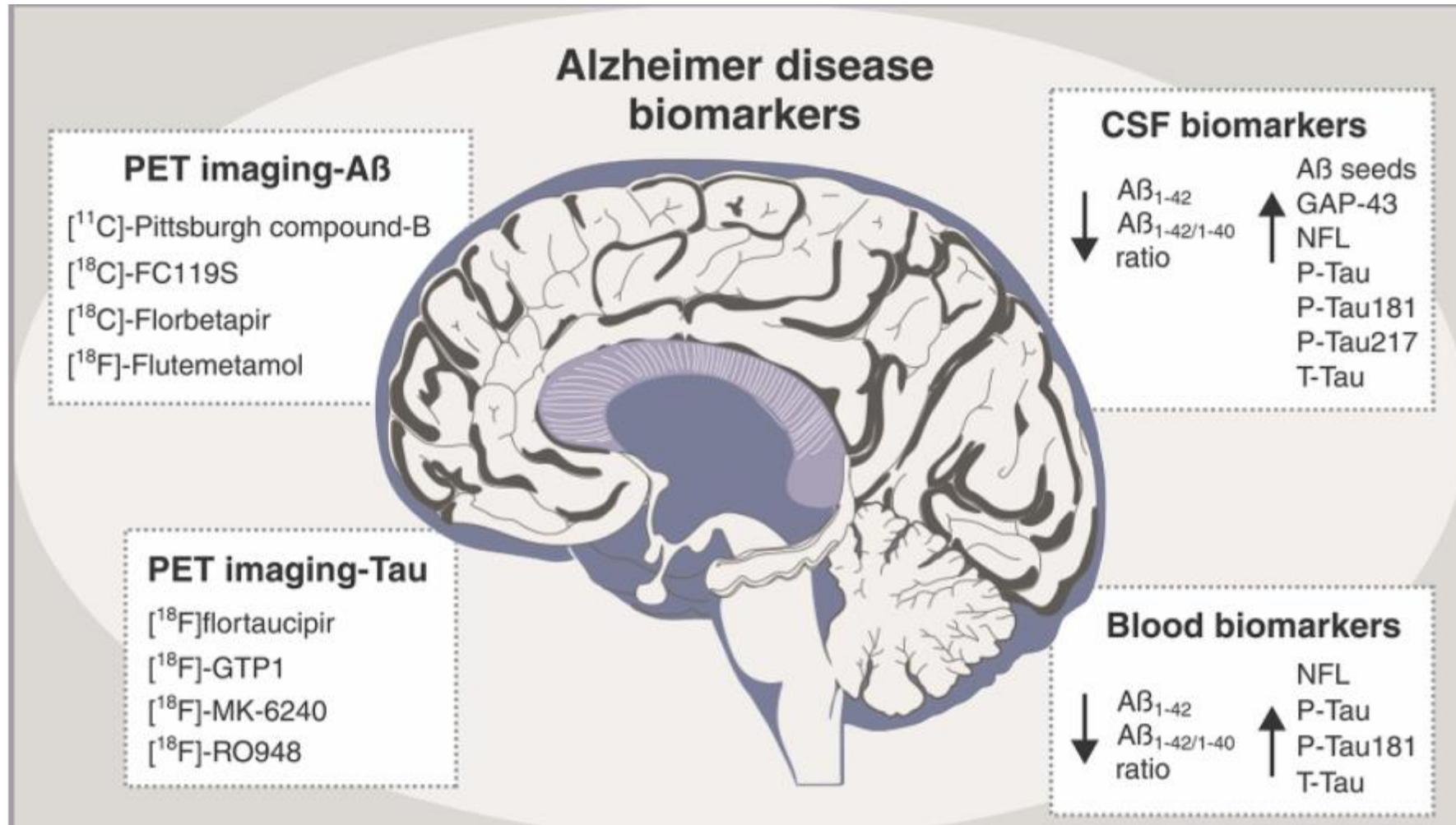
# Biomarker der Alzheimer-Krankheit

	Vorteile	Nachteile
Liquor-Biomarker	Hohe Sensitivität und Spezifität, reflektieren am besten Gehirn-Pathologie bei AD, bestätigt in vielen Studien	Invasiv, Angstbesetzt, rel. Teure ELISA-Tests, Inter- und Intra-Labor Variabilität, Follow-up oft nicht möglich durch Punktion
Plasma- Biomarker	Minimal invasiv, Follow-up möglich, Screening von gesunder Population	Geringe Sensitivität und Spezifität, widersprüchliche Ergebnisse, keine passenden BM derzeit
Genetische Biomarker	Minimal invasiv, Hervorragender Prädiktor für familiäre AD, geringe Kosten, Screening einer gesunden Population	Nicht möglich für sporadische AD
Neuroimaging Biomarker	Hohe Sensitivität und Spezifität, nicht invasiv, bestätigt in vielen Studien	Teure Radiotracer, nur in Zentren verfügbar, teilweise widersprüchliche Ergebnisse

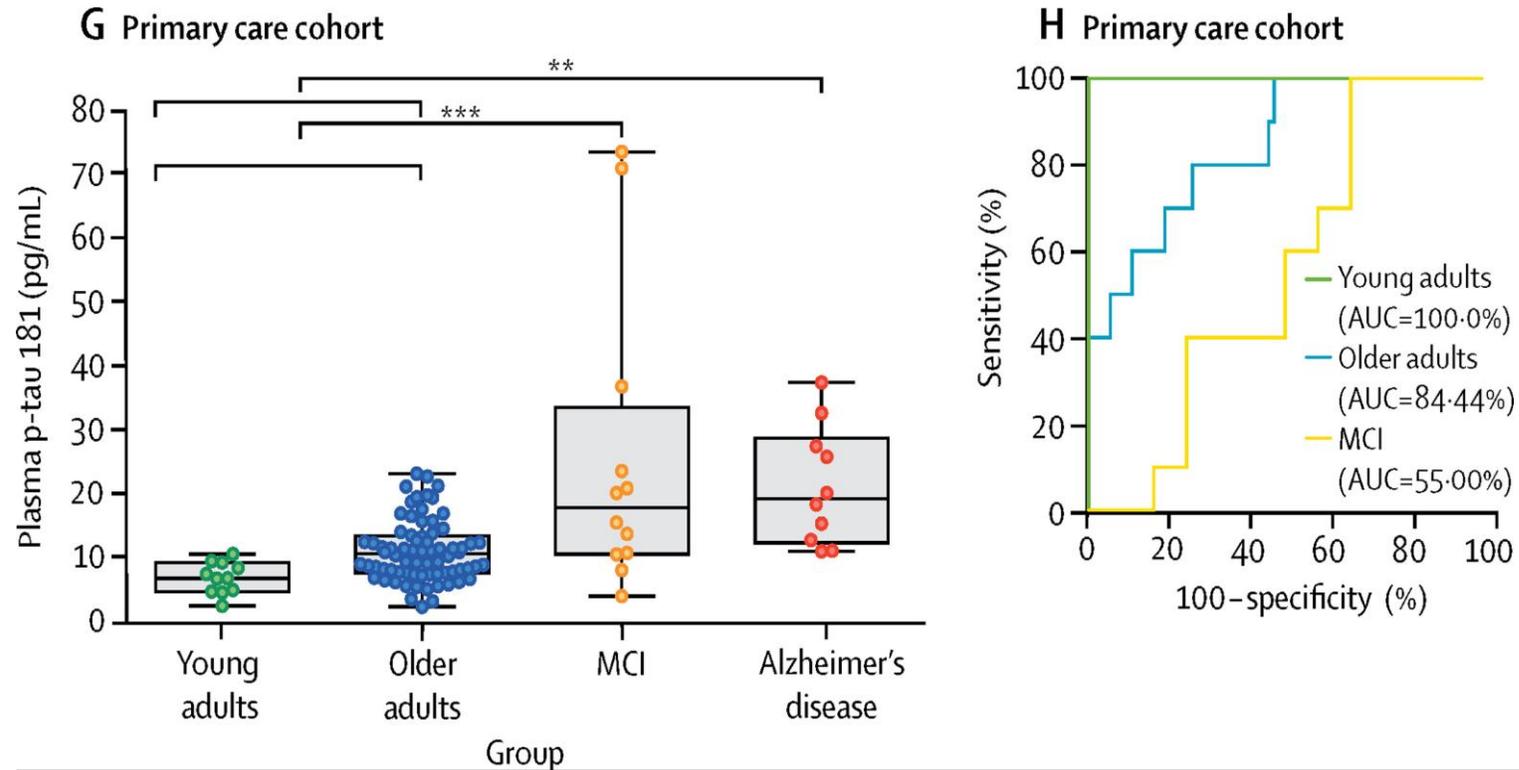
# Alzheimer Krankheit beginnt lange vor der Demenzerkrankung







# Blood p-tau181 can predict tau and amyloid $\beta$ pathologies



## Interpretation

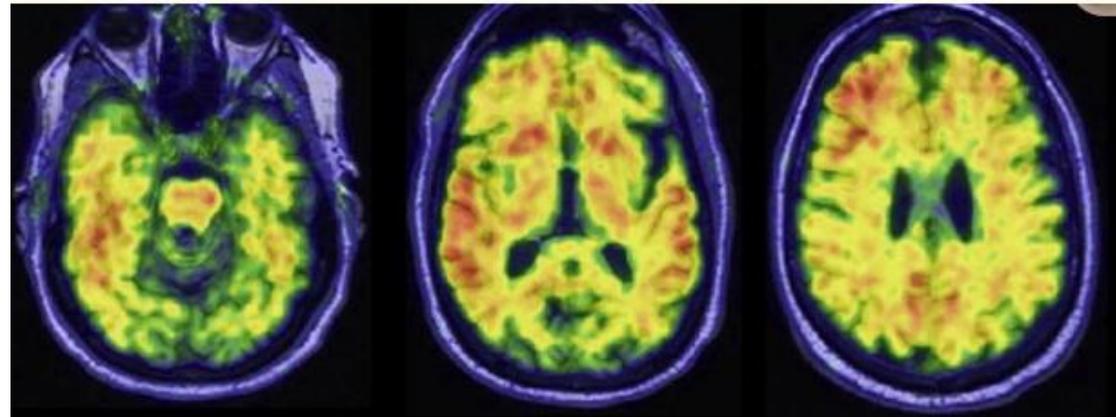
Blood p-tau181 can predict tau and amyloid  $\beta$  pathologies, differentiate Alzheimer's disease from other neurodegenerative disorders, and identify Alzheimer's disease across the clinical continuum. Blood p-tau181 could be used as a simple, accessible, and scalable test for screening and diagnosis of Alzheimer's disease.

## Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Demenzprädiktion bei Patienten mit leichter kognitiver Störung

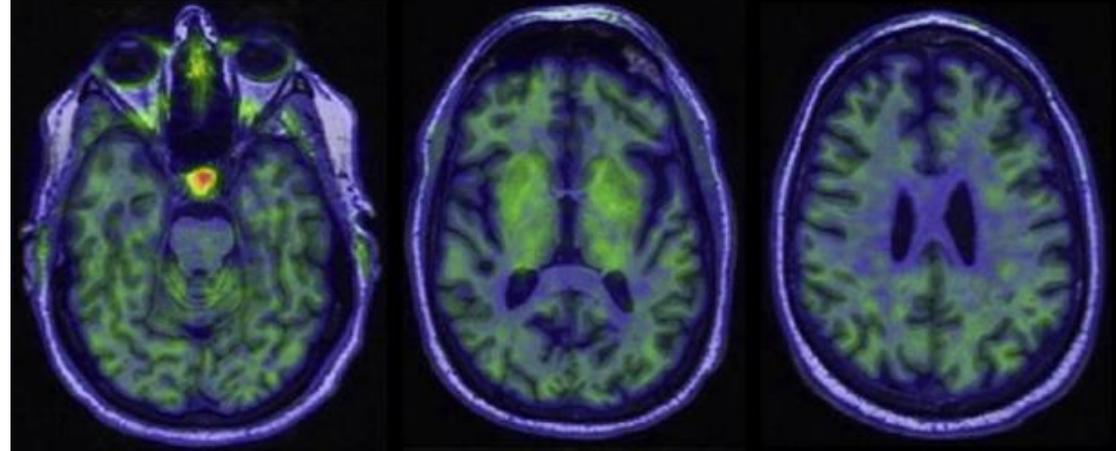
A Marker für die Amyloid-Pathologie	$\beta$ -Amyloid <sub>1-42</sub> bzw. die $\beta$ -Amyloid <sub>42/40</sub> -Ratio im Liquor
	Amyloid-Deposition im Amyloid-PET
T Marker für die Tau-Pathologie	pTau-Protein im Liquor Tau-Deposition im PET (derzeit nur für Forschungszwecke)
N Marker für die Neurodegeneration	
	Mediale Temporallappen-/Hippokampusatrophie bzw. Reduktion der kortikalen Dicke (AD-Signatur) im MRT
	Hypometabolismus im medialen Parietallappen (Präkuneus), in den temporoparietalen bzw. den frontalen Hirnarealen im <sup>18</sup> [F] FDG-PET

**Biomarker profile A+T-(N)-**

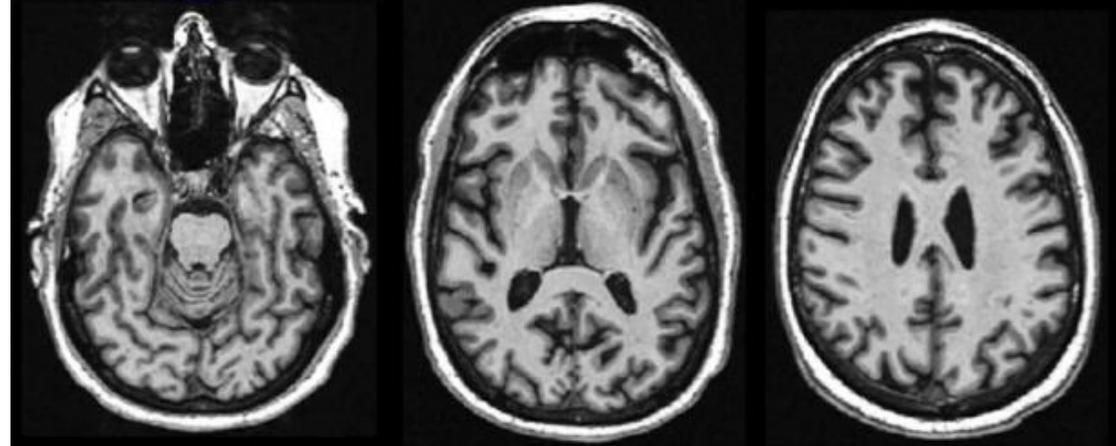
**A+ (Amyloid PET)**



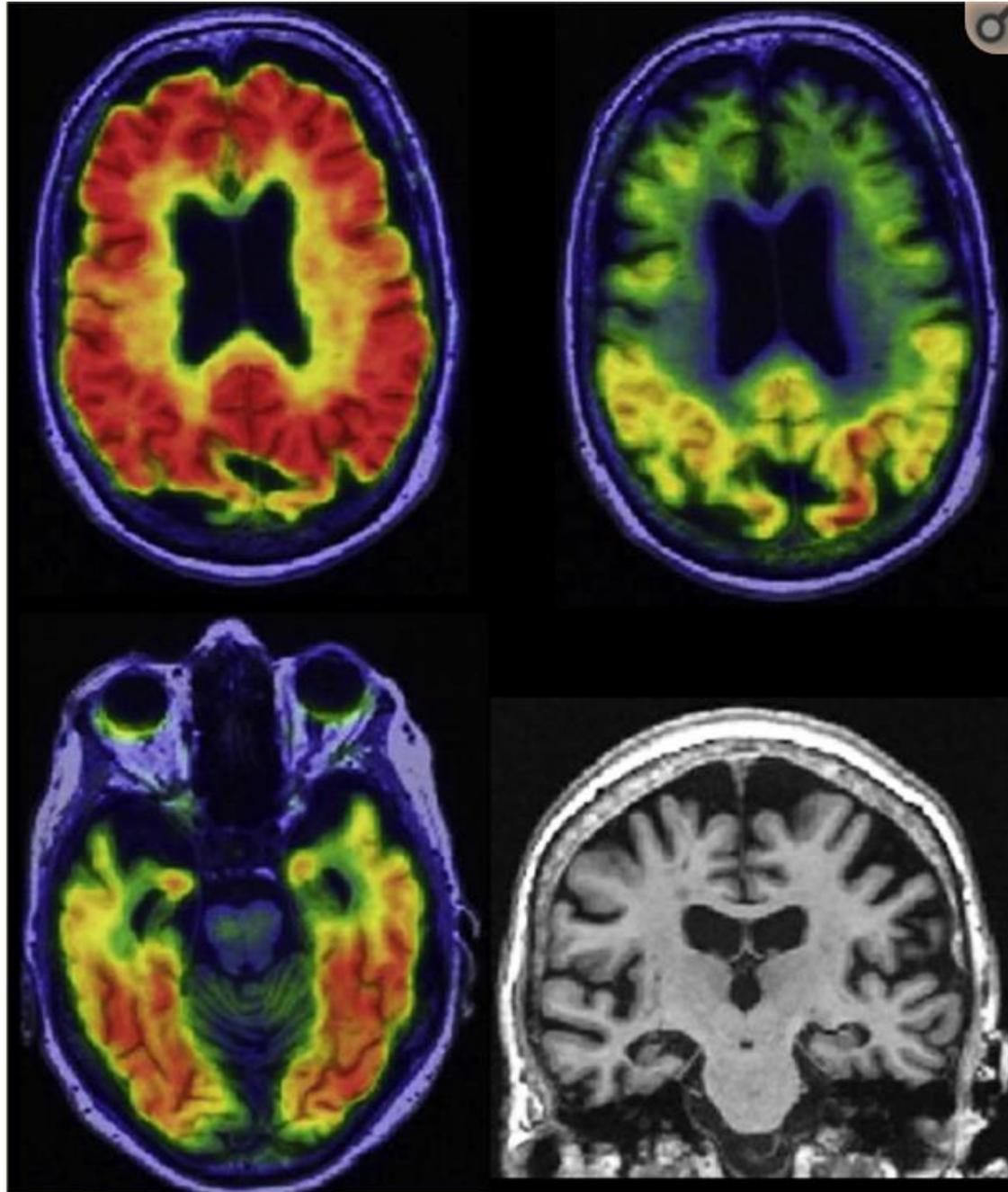
**T- (Tau PET)**



**N- (MRT)**



**A+**  
(Amyloid PET)

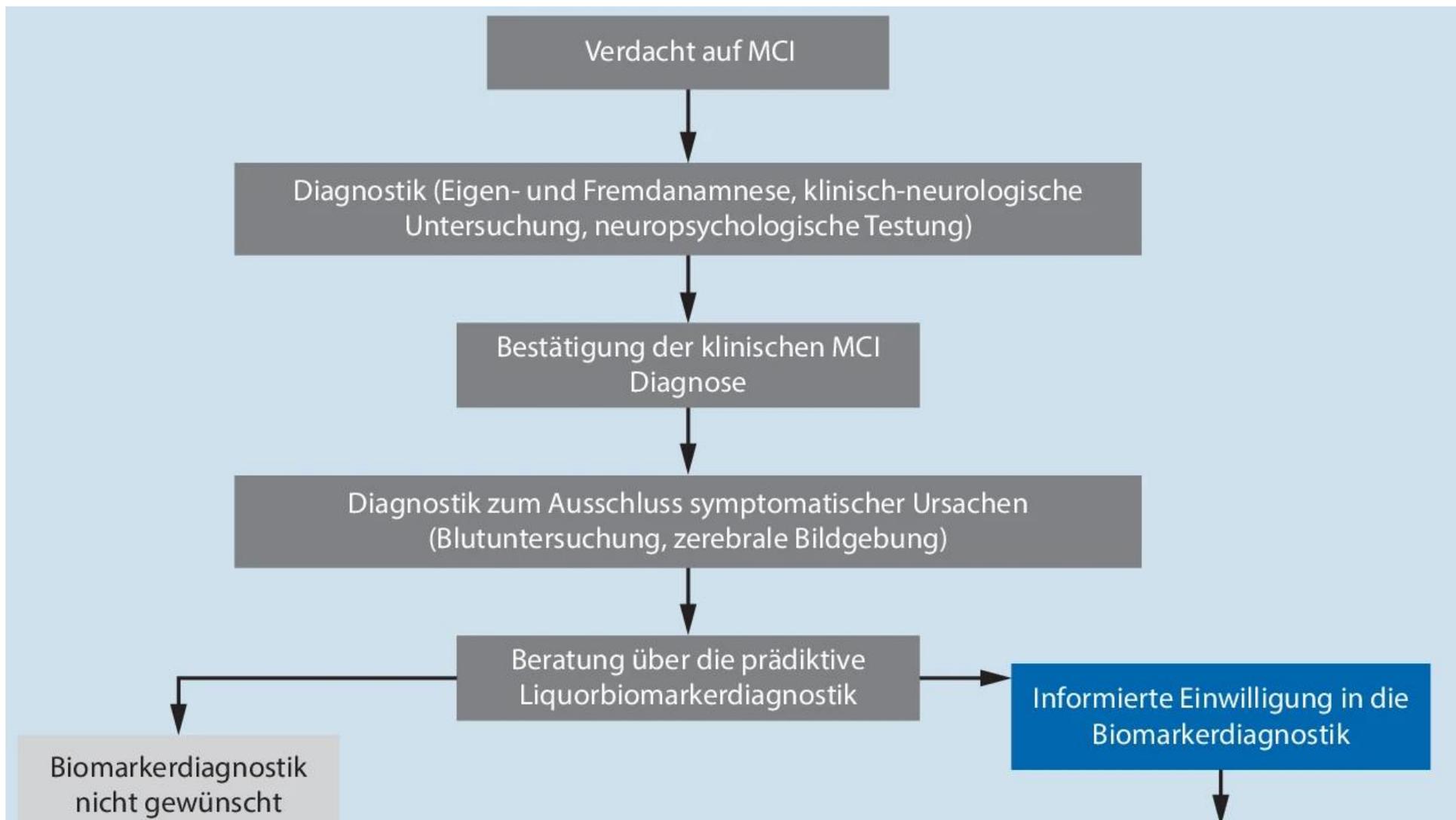


**T+**  
(Tau PET)

**A+**  
(Amyloid PET)

**N+**  
(MRT)

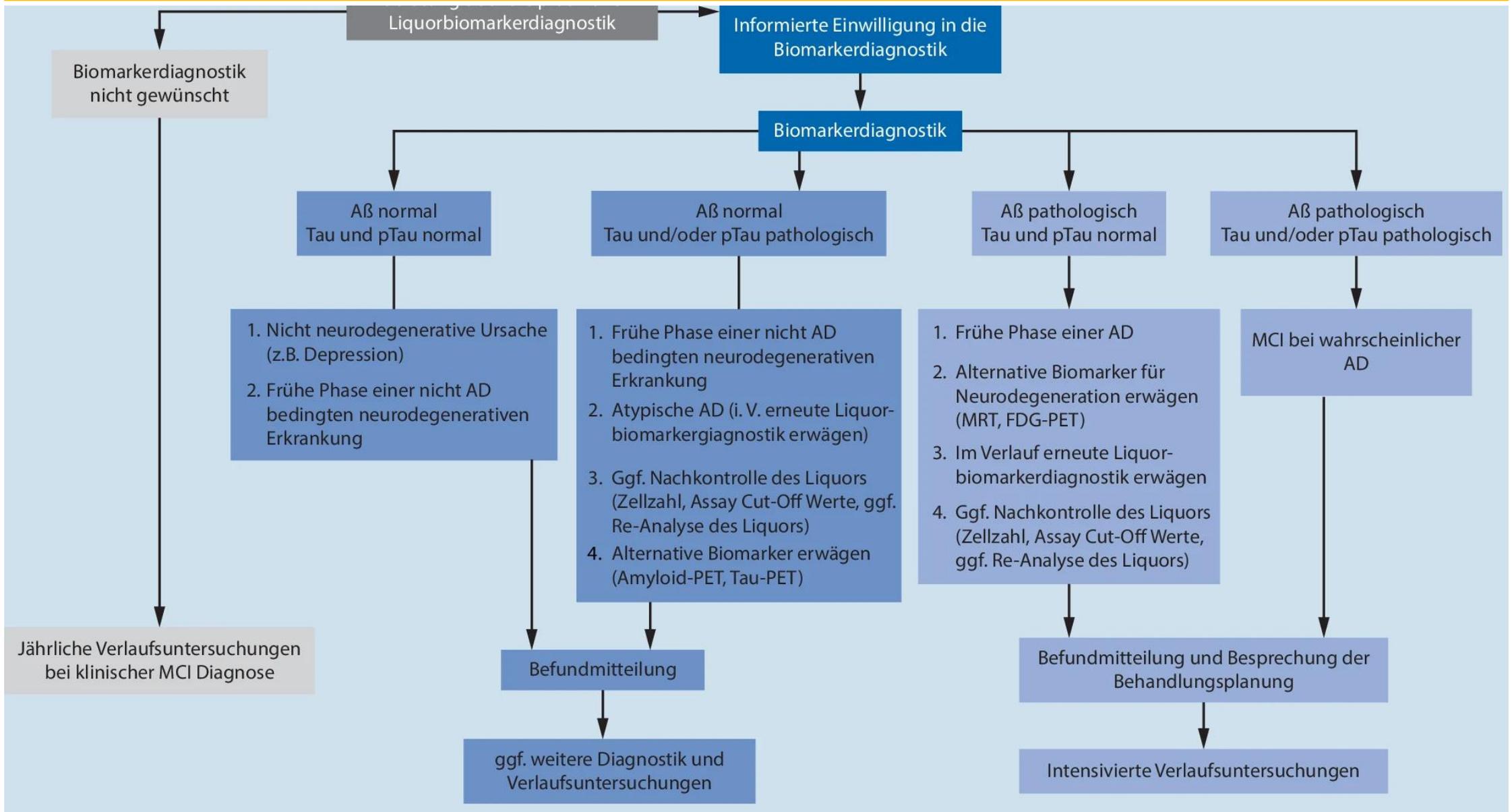
# Entscheidungshilfe für die diagnostische Abklärung und prädiktive Diagnostik bei „mild cognitive impairment“



Rostamzadeh, A., Jessen, F. Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Demenzprädiktion bei Patienten mit leichter kognitiver Störung. *Nervenarzt* **91**, 832–842 (2020).

Herukka S-K, Simonsen AH, Andreasen N et al (2017) Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* **13**(3):285–295.

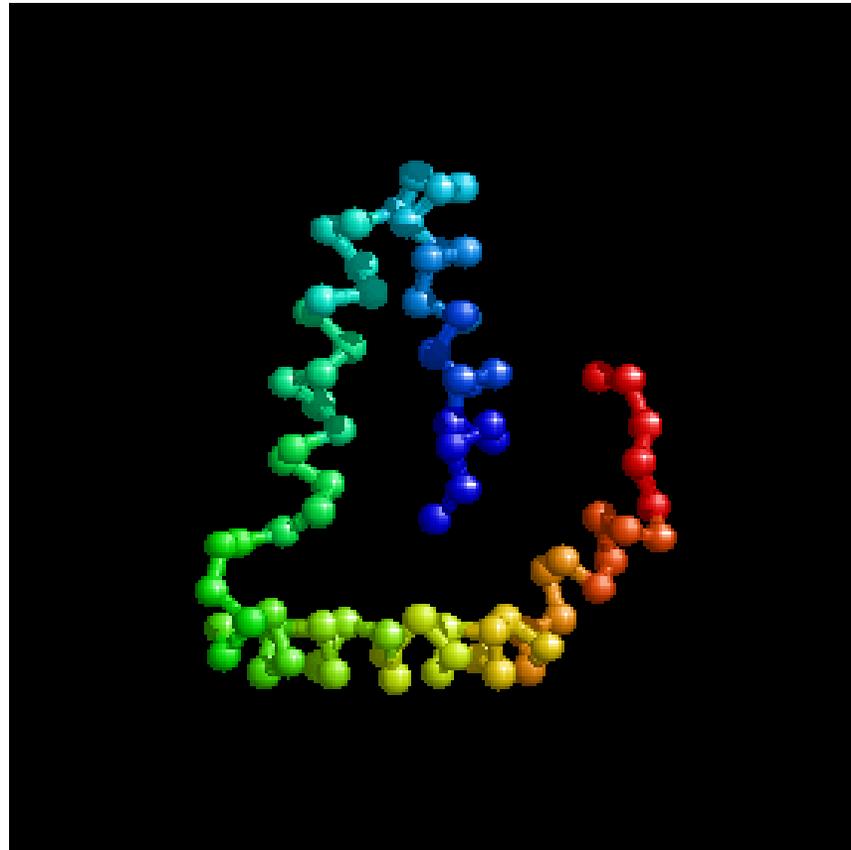
# Entscheidungshilfe für die diagnostische Abklärung und prädiktive Diagnostik bei „mild cognitive impairment“

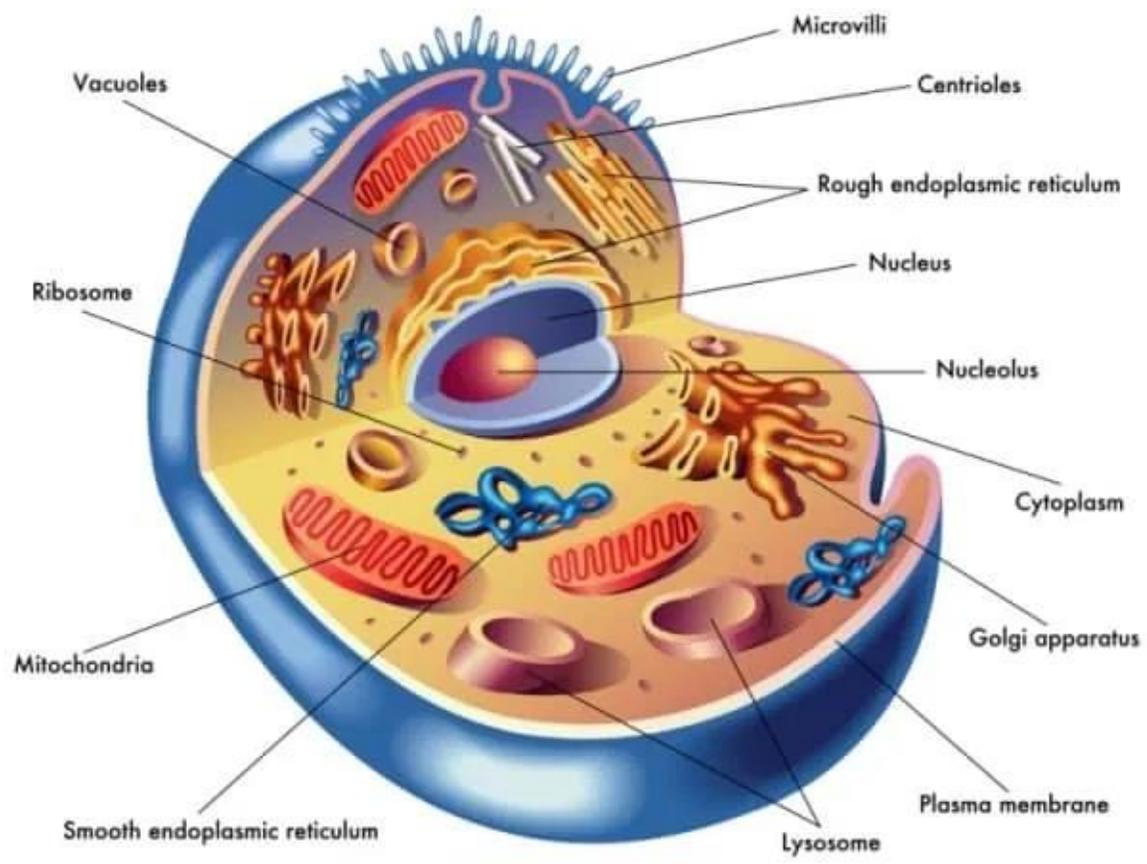


# Proteinfaltungserkrankung

# Proteinfaltungserkrankungen

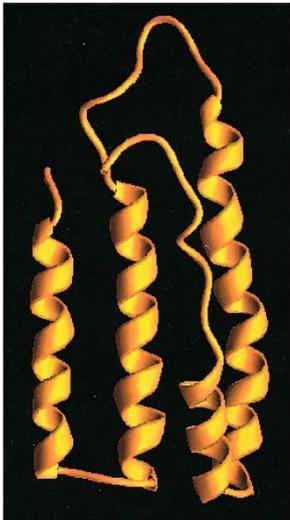
(*protein misfolding diseases* oder *protein misfolding disorders*)



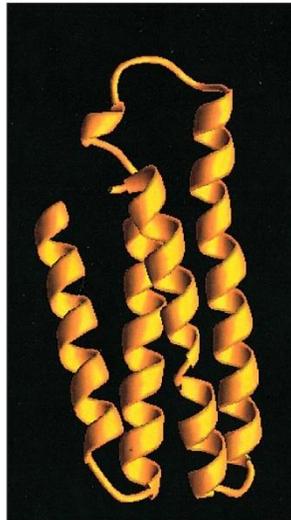


A current view of the protein folding process

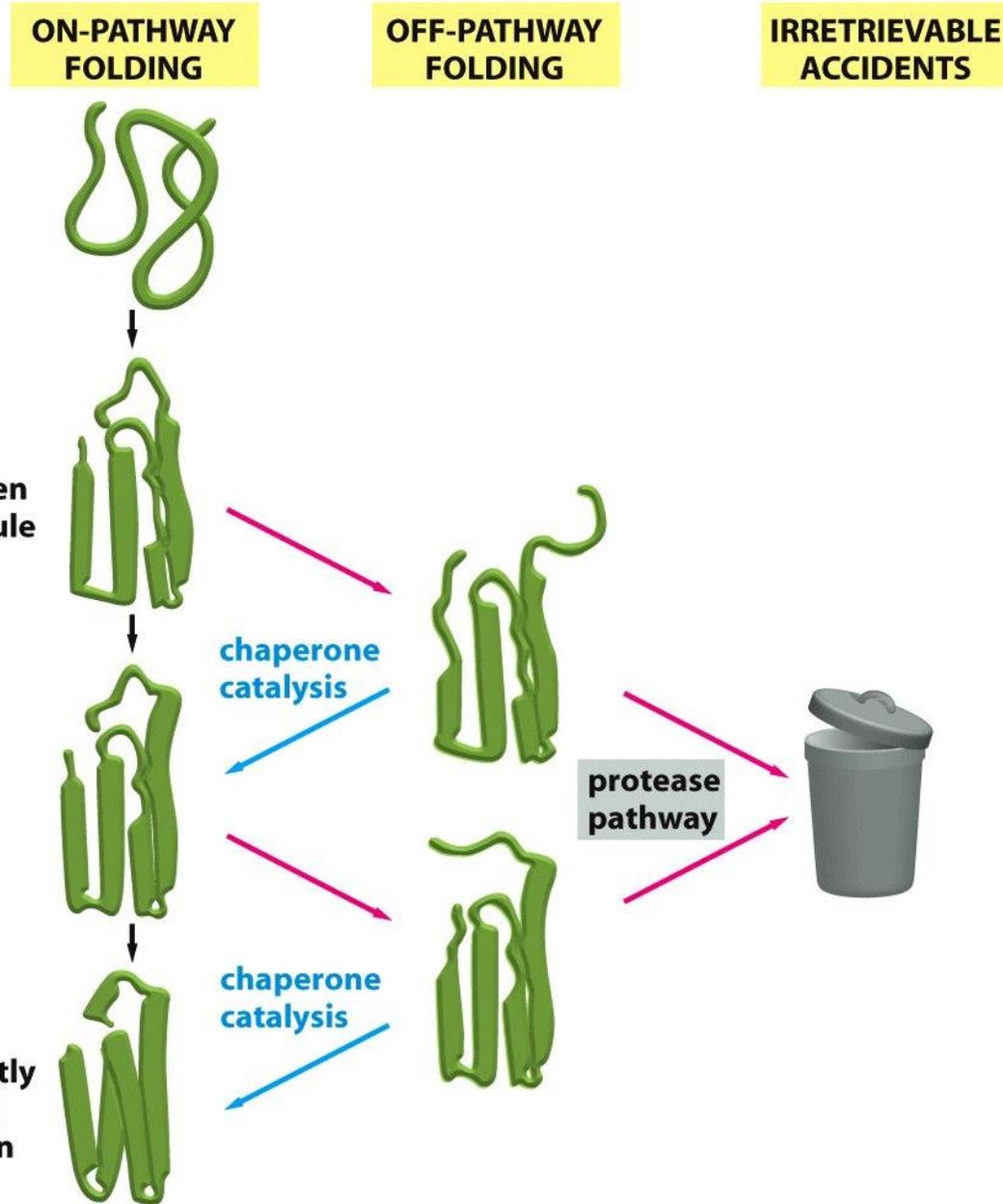
Structure of a molten globule



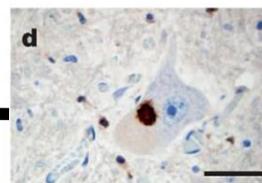
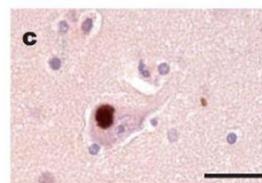
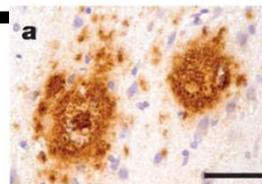
(A)



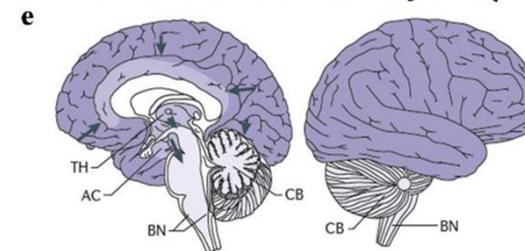
(B)



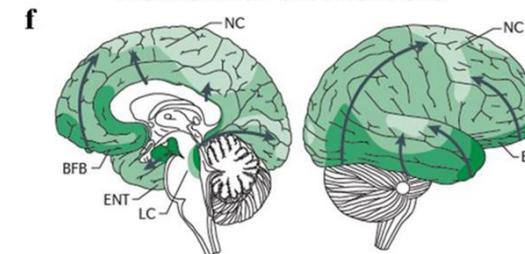
Proteinopathien  
=  
Proteinfaltungskrankheiten



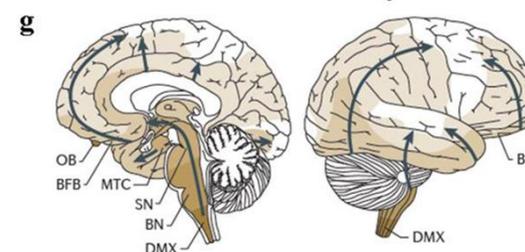
### Alzheimer disease: amyloid- $\beta$



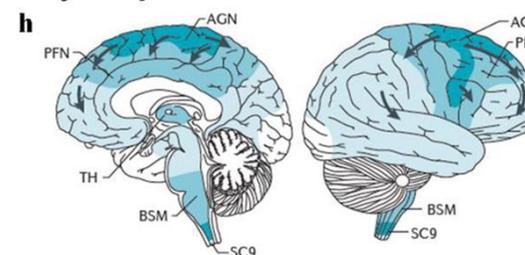
### Alzheimer disease: tau



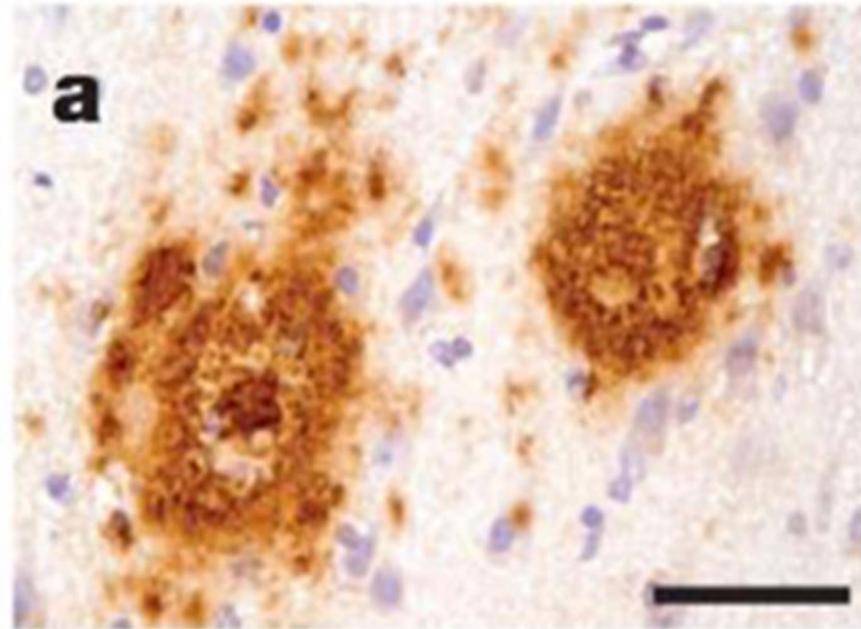
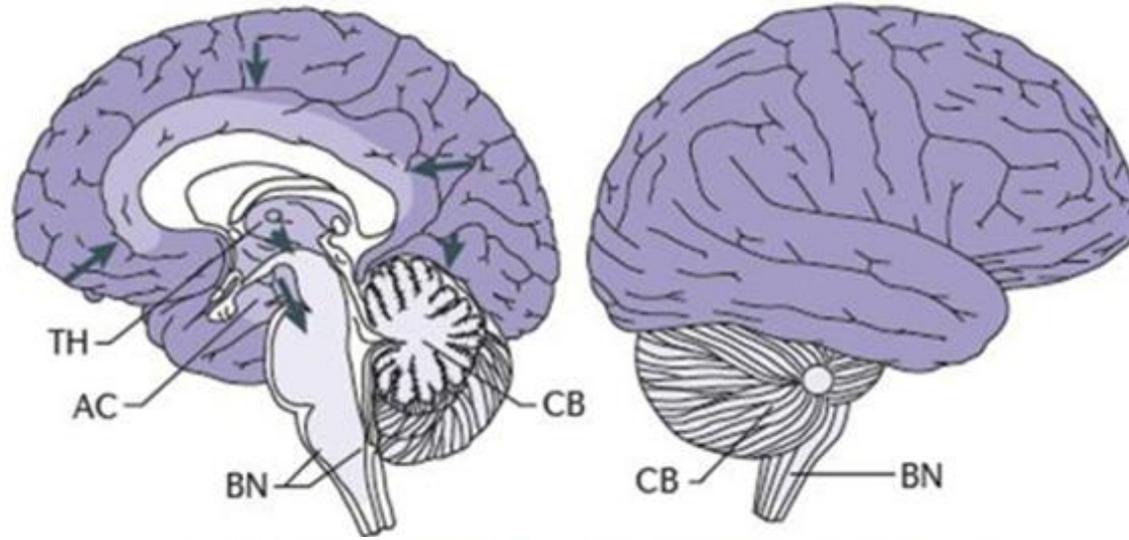
### Parkinson disease: $\alpha$ -synuclein



### Amyotrophic lateral sclerosis: TDP43



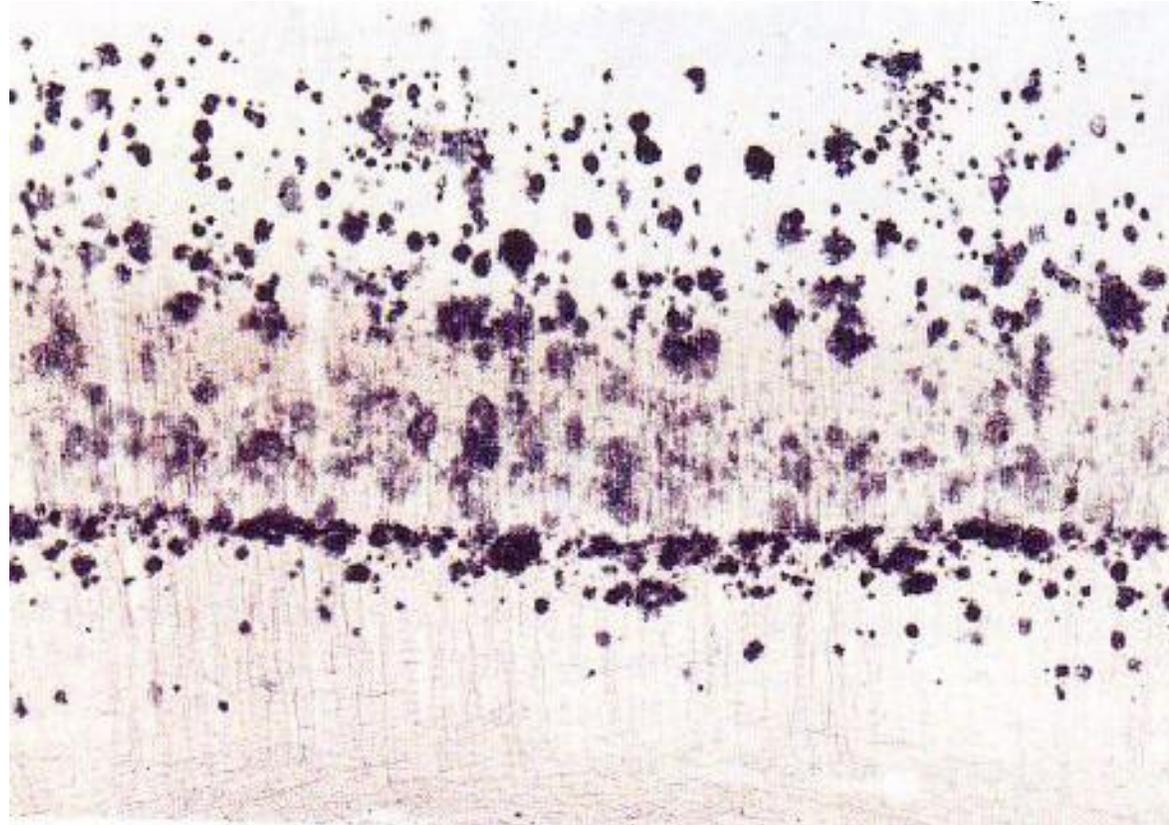
# Alzheimer disease: amyloid- $\beta$



# Beta-Amyloid Plaques (neocortex)



Stadium A



Stadium C

# Frontotemporale lobäre Degeneration

bvFTD

svPPA

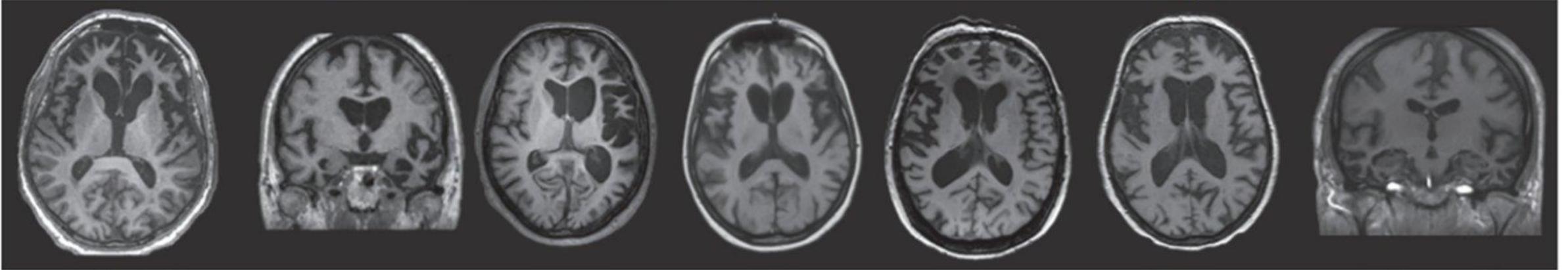
nfvPPA

FUS

GRN

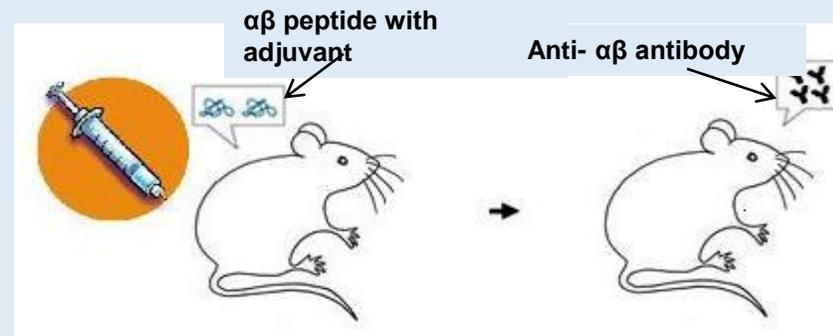
C9orf72

MAPT

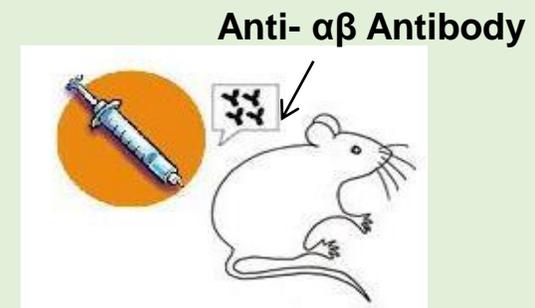


# Arten der Immunisierung

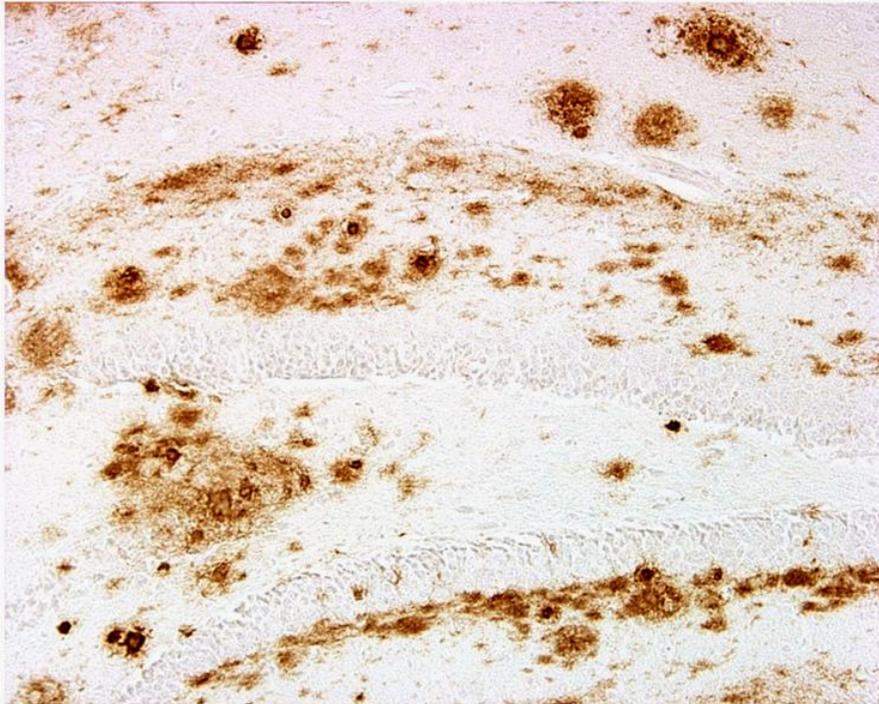
## A) Aktive Immunisierung



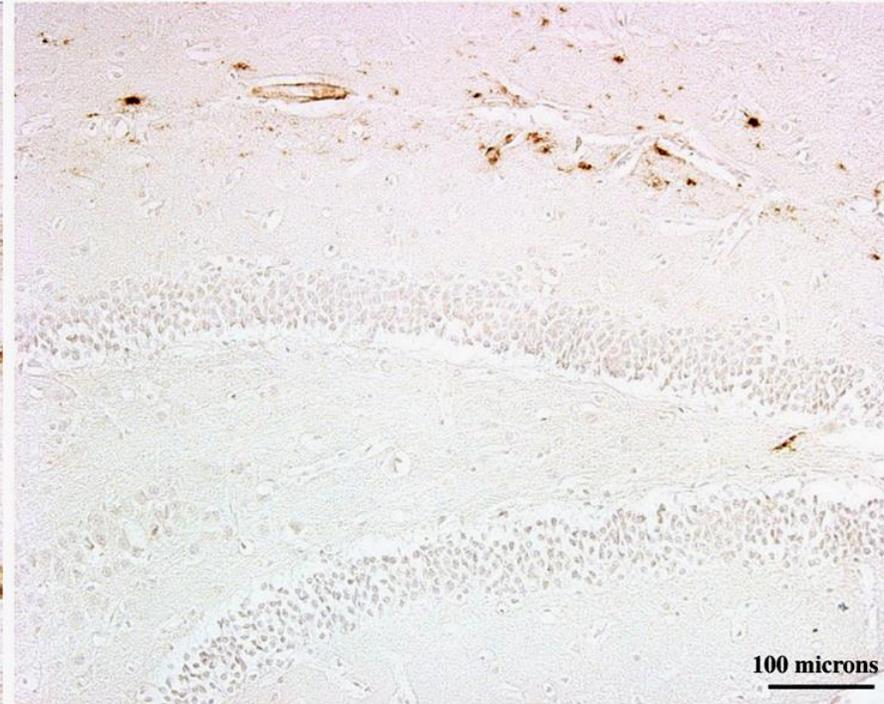
## B) Passive Immunisierung



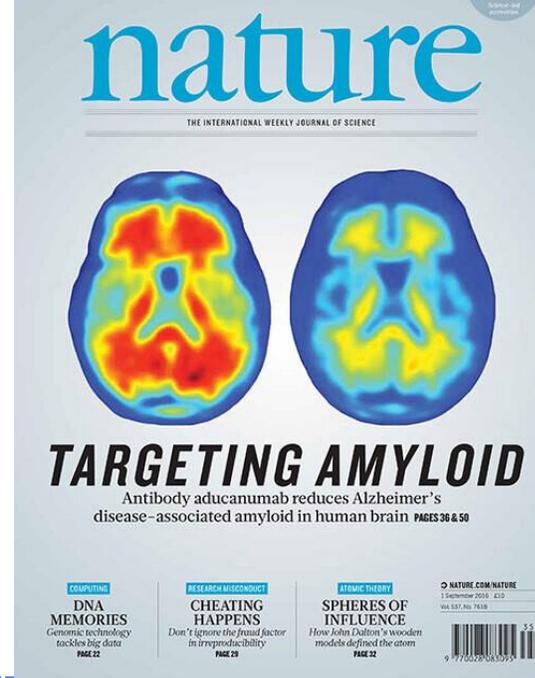
## **A $\beta$ Immunization Reduced Amyloid Deposits in Brain in a Mouse Model of Alzheimer's Disease**



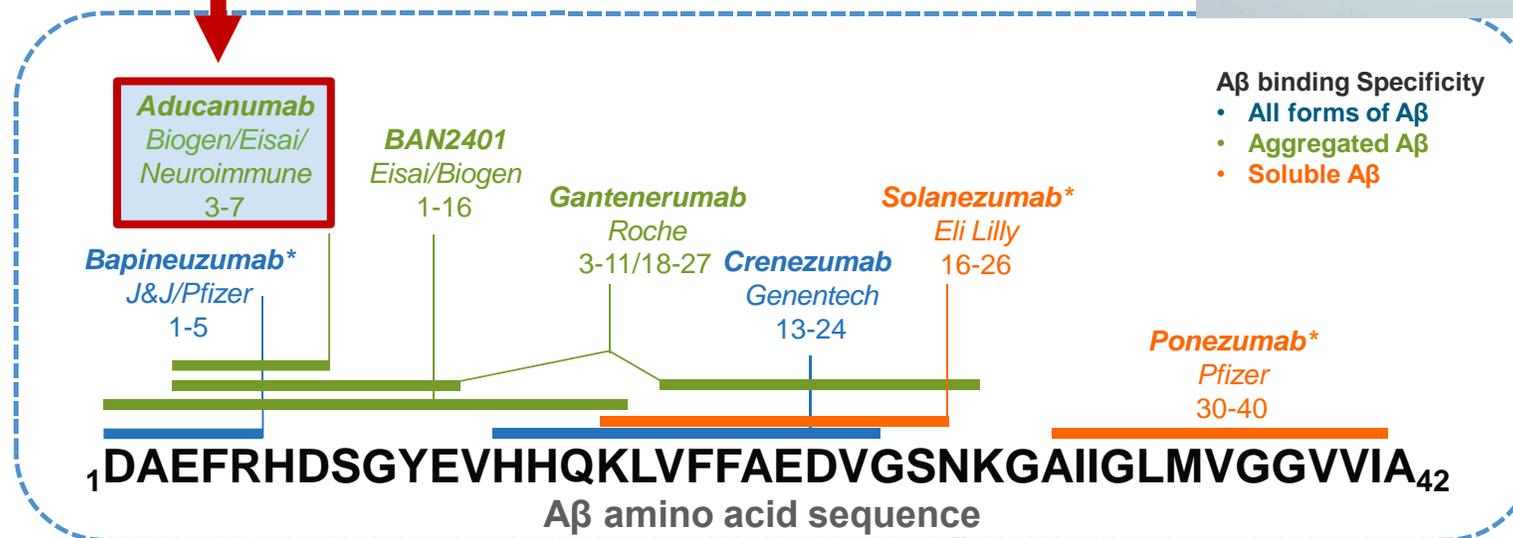
**Untreated Mice  
(12 mos old)**



**Mice immunized with A $\beta$  for 11 mos  
(12 mos old)**



**Aducanumab** targets the N-terminus of A $\beta$



**nature**

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

nature > articles > article

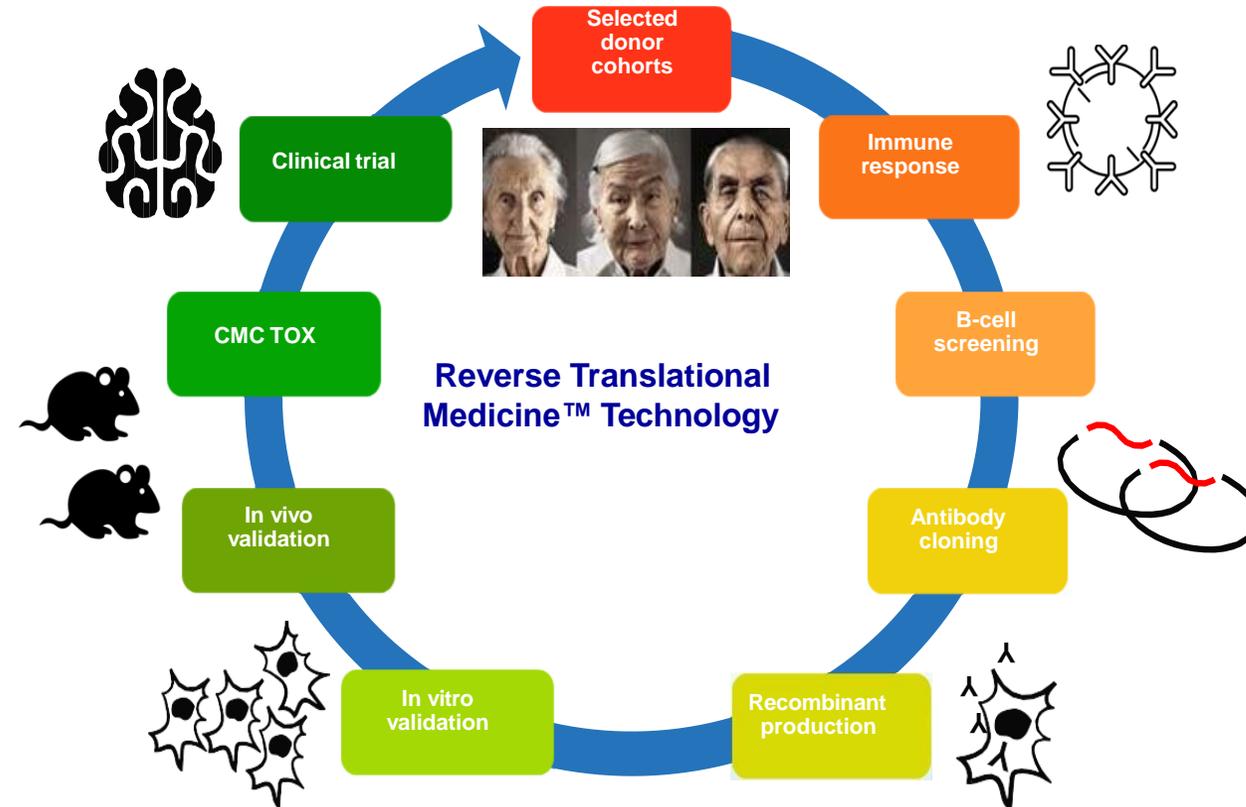
Published: 31 August 2016

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

Jeff Sevigny, Ping Chiao, [...] Alfred Sandrock 

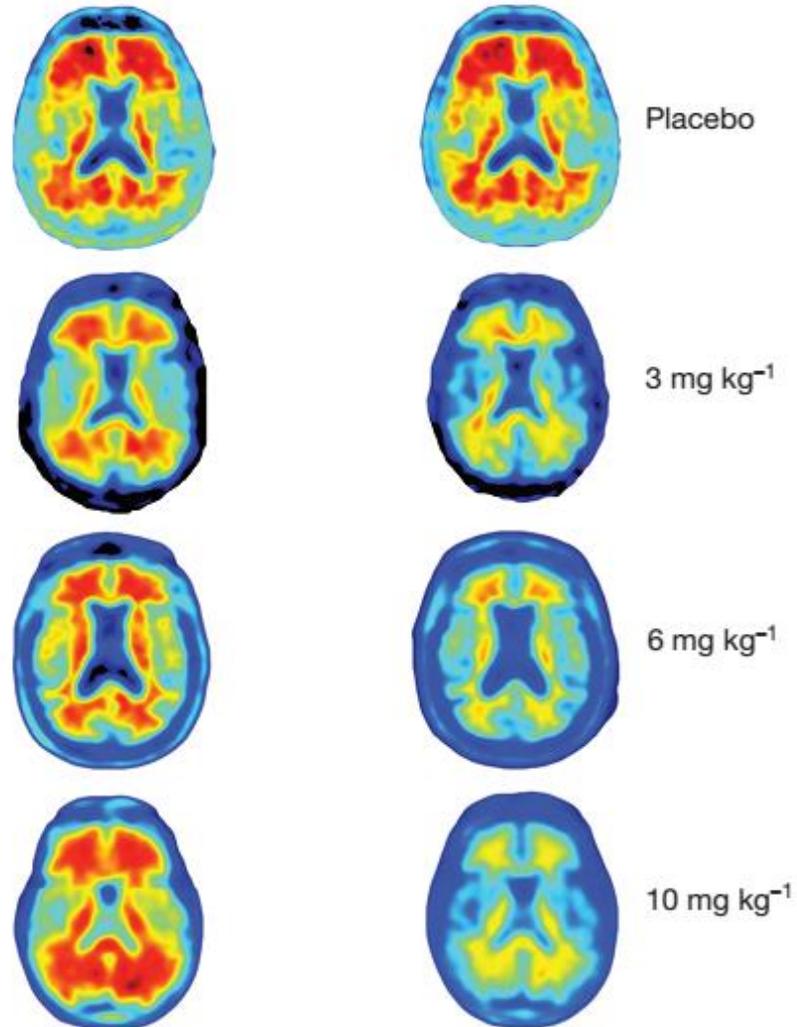
Nature 537, 50–56 (2016) | Cite this article

# Aducanumab is a human IgG1 anti-A $\beta$ monoclonal antibody developed in partnership with Neurimmune



# ADUCANUMAB

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

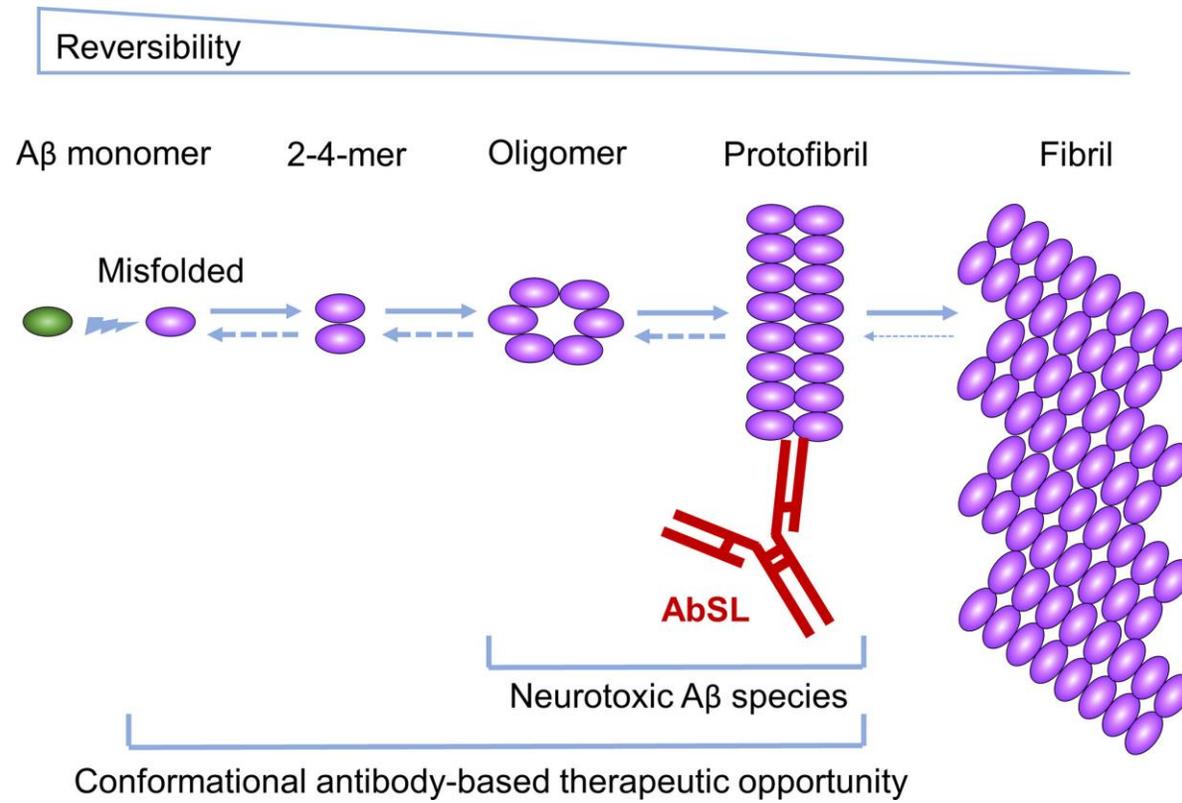


(Sevigny J, Nature, 2016)



Credit: National Institutes of Health

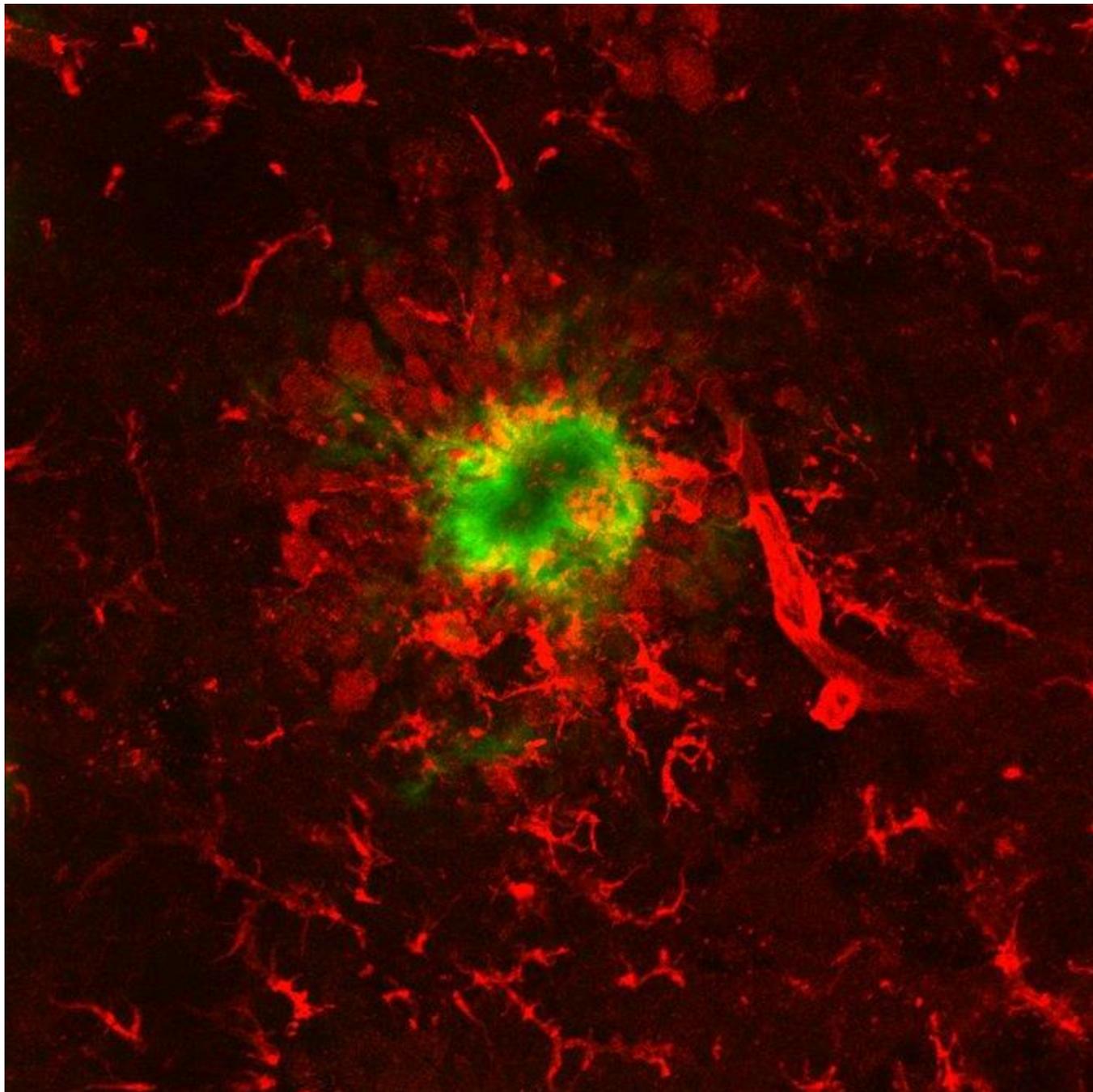
Biogen and Eisai's lecanemab is intended to treat Alzheimer's disease by clearing amyloid plaques (brown) in the brain.



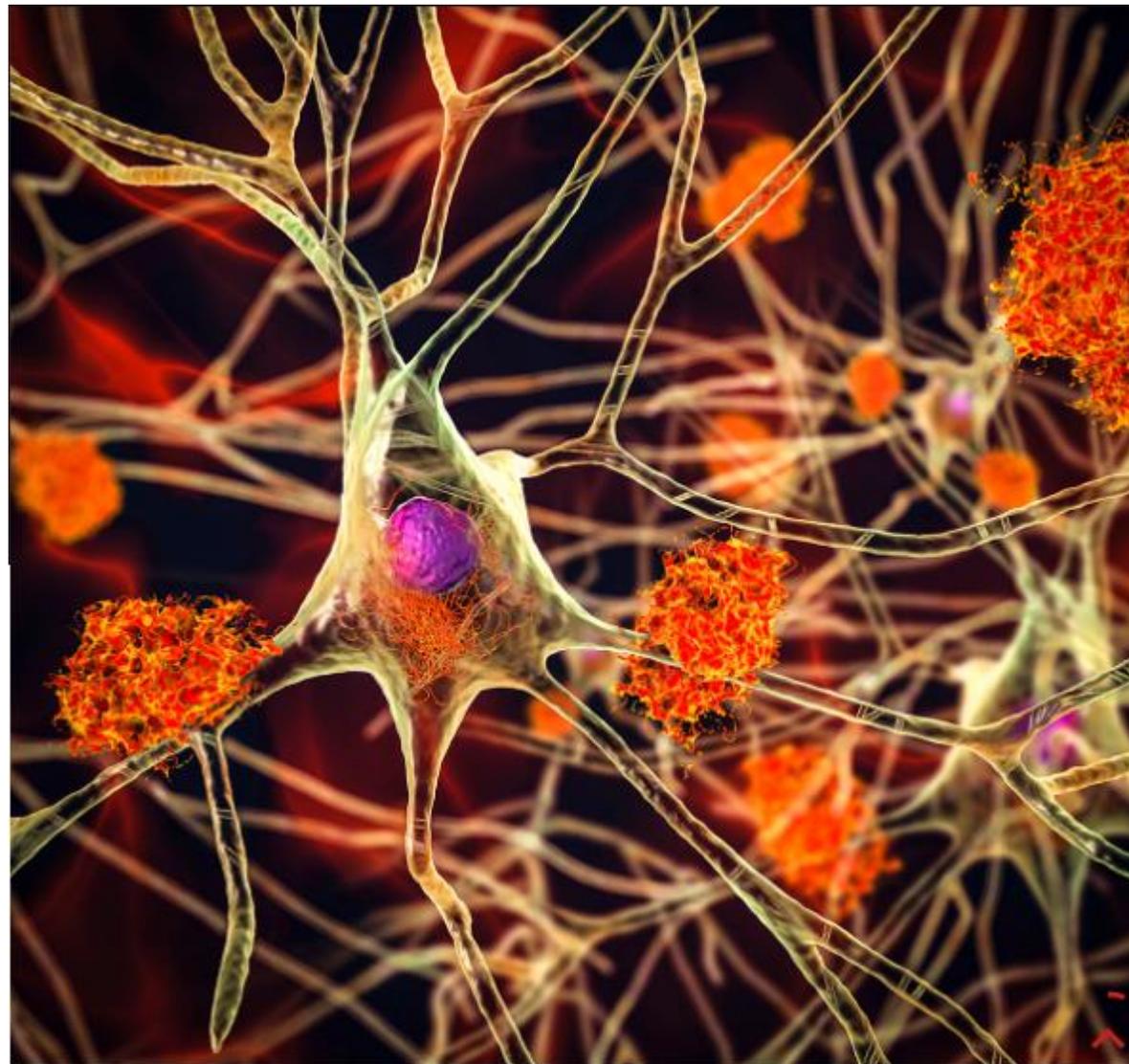
ORIGINAL ARTICLE [FREE PREVIEW](#)

# Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

Christopher H. van Dyck, M.D., Chad J. Swanson, Ph.D., Paul Aisen, M.D., Randall J. Bateman, M.D., Christopher Chen, B.M., B.Ch., Michelle Gee, Ph.D., Michio Kanekiyo, M.S., David Li, Ph.D., Larisa Reyderman, Ph.D., Sharon Cohen, M.D., Lutz Froelich, M.D., Ph.D., Sadao Katayama, M.D., [et al.](#)



Neurotoxic plaque (stained green) surrounded by dystrophic neurites (faint red) and microglia (brighter red). SchragLAB



There are two hallmarks of Alzheimer's dementia, amyloid-beta protein deposits known as plaques among brain cells (yellow-orange bundles), and tangles of a protein called tau inside neurons (wiry objects inside the neuron), but several potential antibody therapies target just amyloid. KATERYNA KON/SCIENCE SOURCE

# Lecanemab

## Hintergrund Lecanemab

Lecanemab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper aus Immunglobulin gamma 1 (IgG1), der gegen aggregierte lösliche und unlösliche Formen von Amyloid beta (A $\beta$ ) gerichtet ist

Lecanemab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper aus Immunglobulin gamma 1 (IgG1), der gegen aggregierte lösliche und unlösliche Formen von Amyloid beta (A $\beta$ ) gerichtet ist

Lecanemab reduziert A $\beta$ -Plaques und verhindert die Ablagerung von A $\beta$  im Gehirn mit hoher Selektivität für A $\beta$ -Protofibrillen. In klinischen Studien reduzierte es die A $\beta$ -Plaques im Gehirn im Vergleich zu Placebo signifikant.

Am 6. Januar 2023 erhielt Lecanemab von der FDA eine beschleunigte Zulassung für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit.

# Lecanemab/Leqembi: Fragen und Antworten

## **Wie verliefen die bisherigen Testreihen mit dem Wirkstoff?**

In einer Phase-3-Studie mit 1.795 Probandinnen und Probanden hat der experimentelle Wirkstoff Lecanemab positiv im Vergleich zu einem Placebo abgeschnitten.

Lecanemab hat die für die Alzheimer-Erkrankung charakteristischen Ablagerungen bei den Probandinnen und Probanden aus Beta-Amyloid im Gehirn abgebaut. Der Krankheitsverlauf wurde um 27 Prozent verzögert.

## **Wie groß ist der Effekt?**

Dieser Effekt ist als eher moderat einzustufen. Es ist fraglich, wie stark dieser Effekt für Betroffene spürbar ist und tatsächlich im Alltag einen Unterschied macht.

Die Studie hat aber gezeigt, dass sich der verzögernde Effekt mit zunehmender Dauer der Wirkstoffeinnahme vergrößert hat. Das könnte heißen, dass eine Einnahme über den Zeitraum der bisher untersuchten 18 Monate hinaus die Wirksamkeit von Lecanemab noch erhöht. Weitere Studien müssen das untersuchen.

## **Hat Lecanemab/Leqembi Nebenwirkungen?**

Es traten insgesamt weniger Nebenwirkungen auf, als in Studien zuvor mit vergleichbaren Wirkstoffen. Bei 17 Prozent der Probandinnen und Probanden kam es zu Hirnschwellungen, die aber in den meisten Fällen symptomlos verliefen. Allerdings müssen Hirnschwellungen engmaschig kontrolliert werden, damit es nicht zu gefährlichen Komplikationen wie einer Hirnblutung kommt.

# Lecanemab/Leqembi: Fragen und Antworten

## **Was ist Lecanemab/Leqembi?**

Bei Lecanemab (BAN2401) handelt es sich um einen Wirkstoff, der in wissenschaftlichen Studien zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit getestet wurde. In den USA wurde dem Wirkstoff am 6. Januar 2023 unter dem Handelsnamen Leqembi eine vorläufige Marktzulassung erteilt.

## **Wie wirkt Lecanemab/Leqembi?**

Lecanemab wirkt auf Grundlage einer passiven Immunisierung. Es handelt sich also um einen Antikörper, der sich gegen ein charakteristische Eiweiß das Beta-Amyloid richtet.

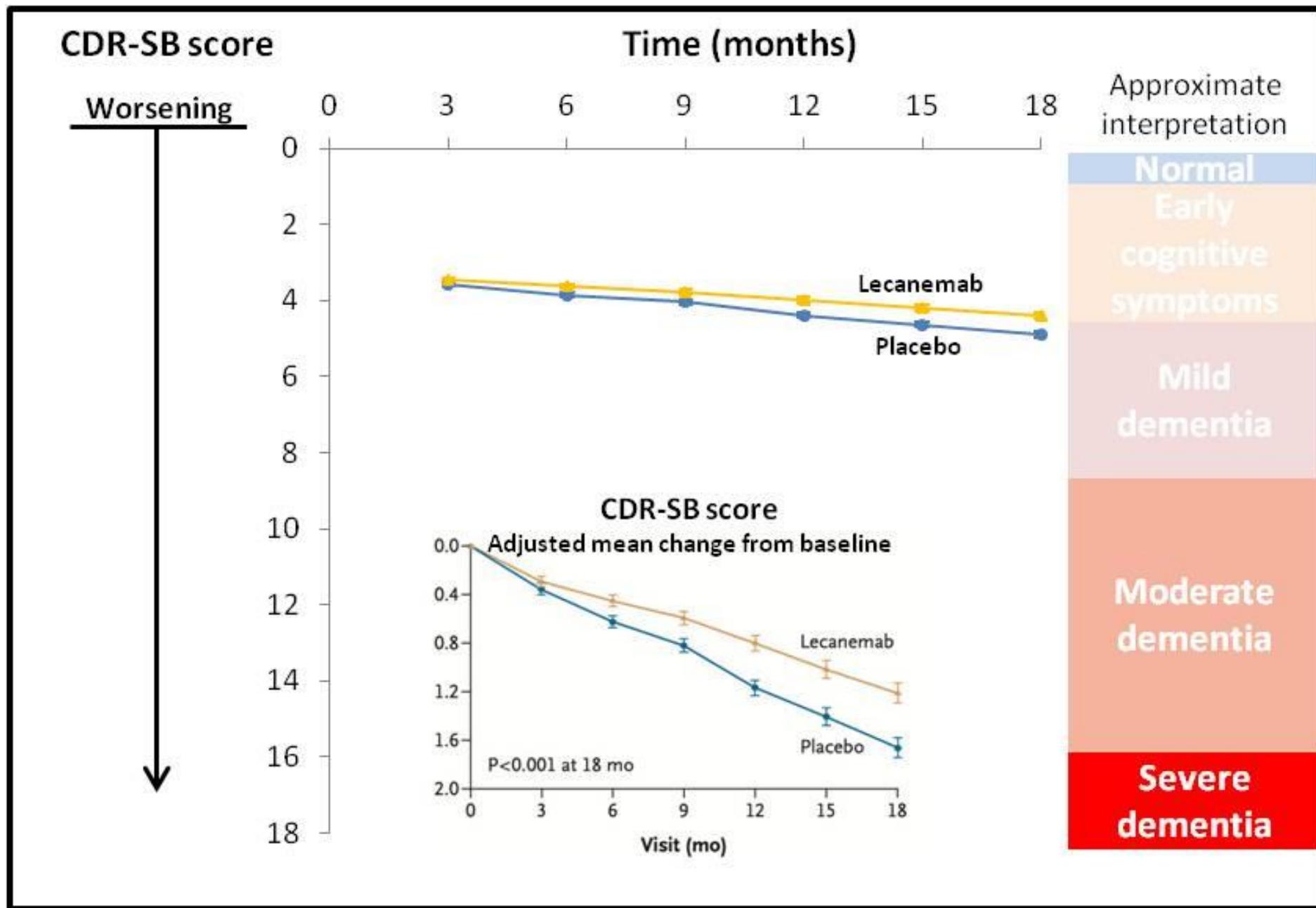
## **An welche Patientinnen und Patienten richtet sich Lecanemab/Leqembi?**

Der Wirkstoff richtet sich ausschließlich an Erkrankte in einem frühen Krankheitsstadium, die bislang nur geringe Einbußen ihrer geistigen Leistungsfähigkeit haben.

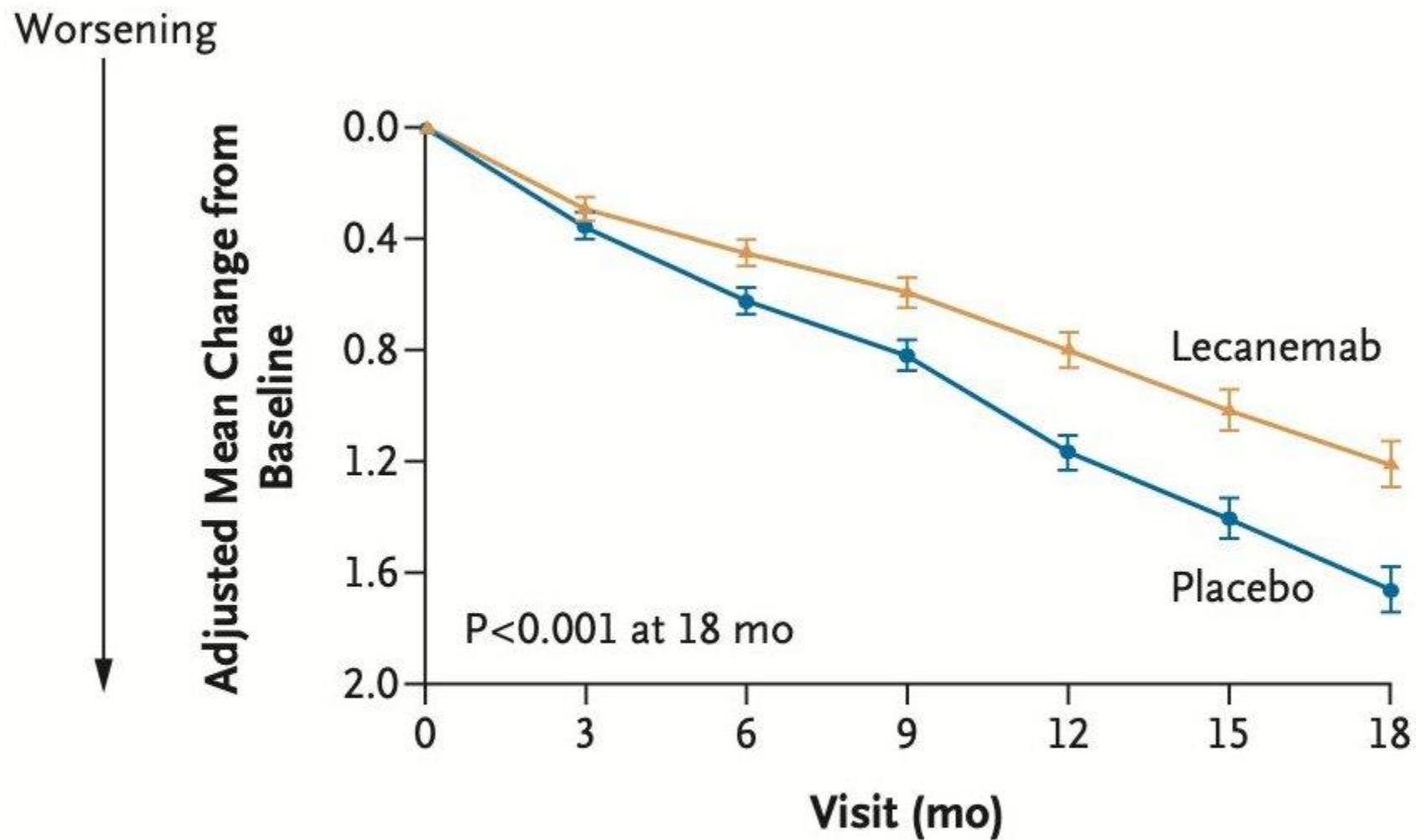
## **Kann Lecanemab/Leqembi die Alzheimer-Krankheit heilen?**

Nein, Lecanemab kann Alzheimer weder heilen noch den Krankheitsverlauf stoppen. Ziel ist eine Verzögerung der kognitiven Einbußen bei Erkrankten im frühen Alzheimer-Stadium. Diese belief sich der großen Phase-3-Studie auf 27 Prozent nach 18 Monaten.

Die viel gepriesene "Verlangsamung um 27 %" ist ein relativer Wert - der absolute Unterschied bei diesem Test betrug 2,5 %. In dieser Abbildung habe ich das Ergebnis aus dem NEJM-Artikel neu skaliert, um den absoluten Unterschied zu berücksichtigen.



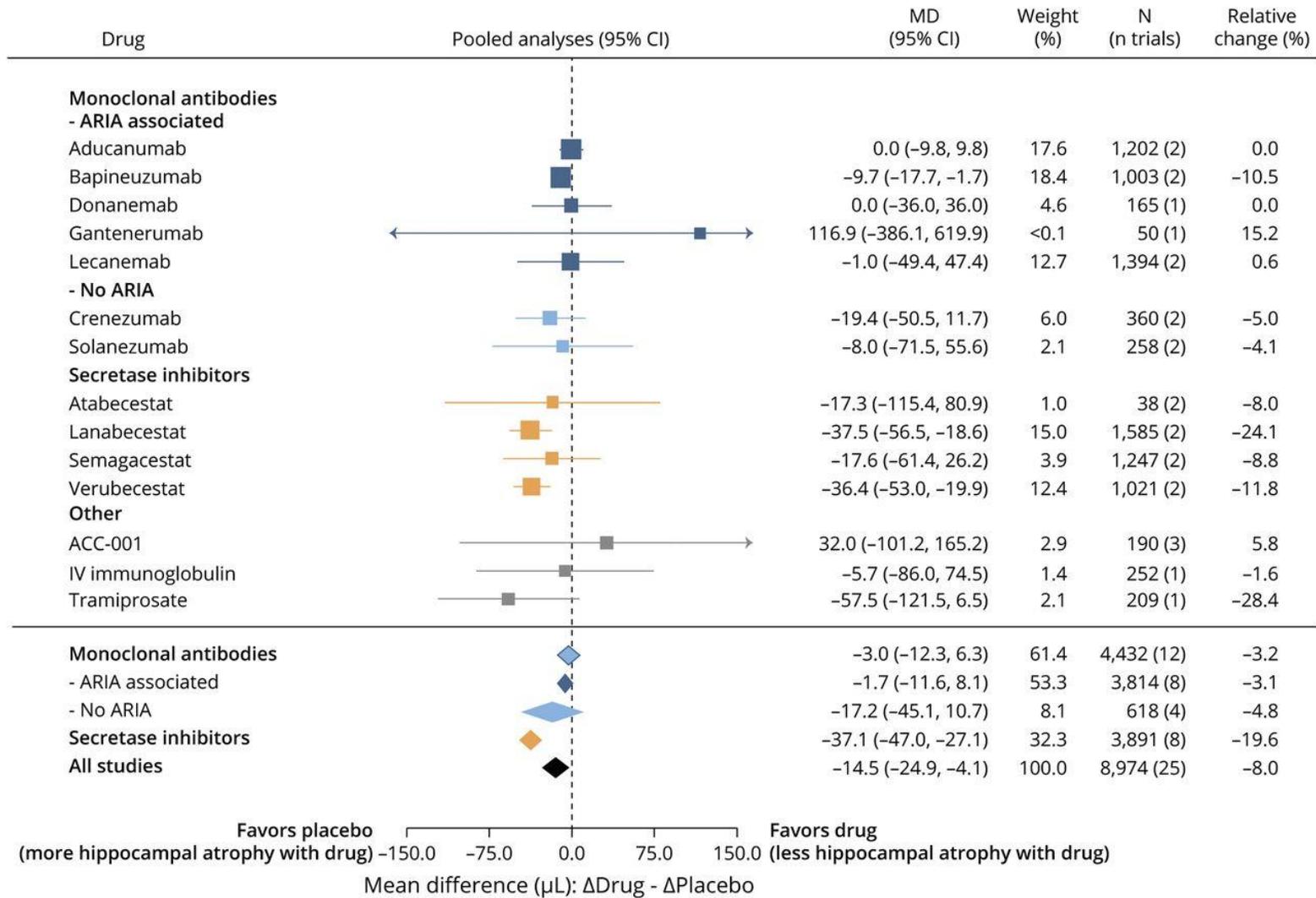
## A CDR-SB Score



### No. of Participants

Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757

# Effect of Anti-A $\beta$ Drugs on Hippocampal Atrophy



# Antikörper haben Nebenwirkungen

- Das Problem jedoch: Diese Antikörper verringerten in klinischen Studien zwar die Amyloid-Plaques, schafften es aber oft nicht, auch die Demenz zu verlangsamen. Zudem haben alle Antikörper-Präparate erhebliche und teils schwerwiegende Nebenwirkungen: Sie verursachen Hirnödeme und Mikroblutungen, die im Extremfall sogar zu Todesfällen führten. Weil Nutzen und Risiken nicht im Verhältnis stehen, lehnte die europäische Arzneimittelbehörde EMA erst kürzlich die Zulassung des Antikörper-Präparats Aducanumab ab.

[NEWS](#)[CAREERS](#)[COMMENTARY](#)[JOURNALS](#)

# Science

[LOG IN](#)[BECOME A MEMBER](#)[News Home](#)[All News](#)[ScienceInsider](#)[News Features](#)[GET OUR E-ALERTS](#)

HOME > NEWS > SCIENCEINSIDER > SECOND DEATH LINKED TO POTENTIAL ANTIBODY TREATMENT FOR...

SCIENCEINSIDER | BRAIN & BEHAVIOR

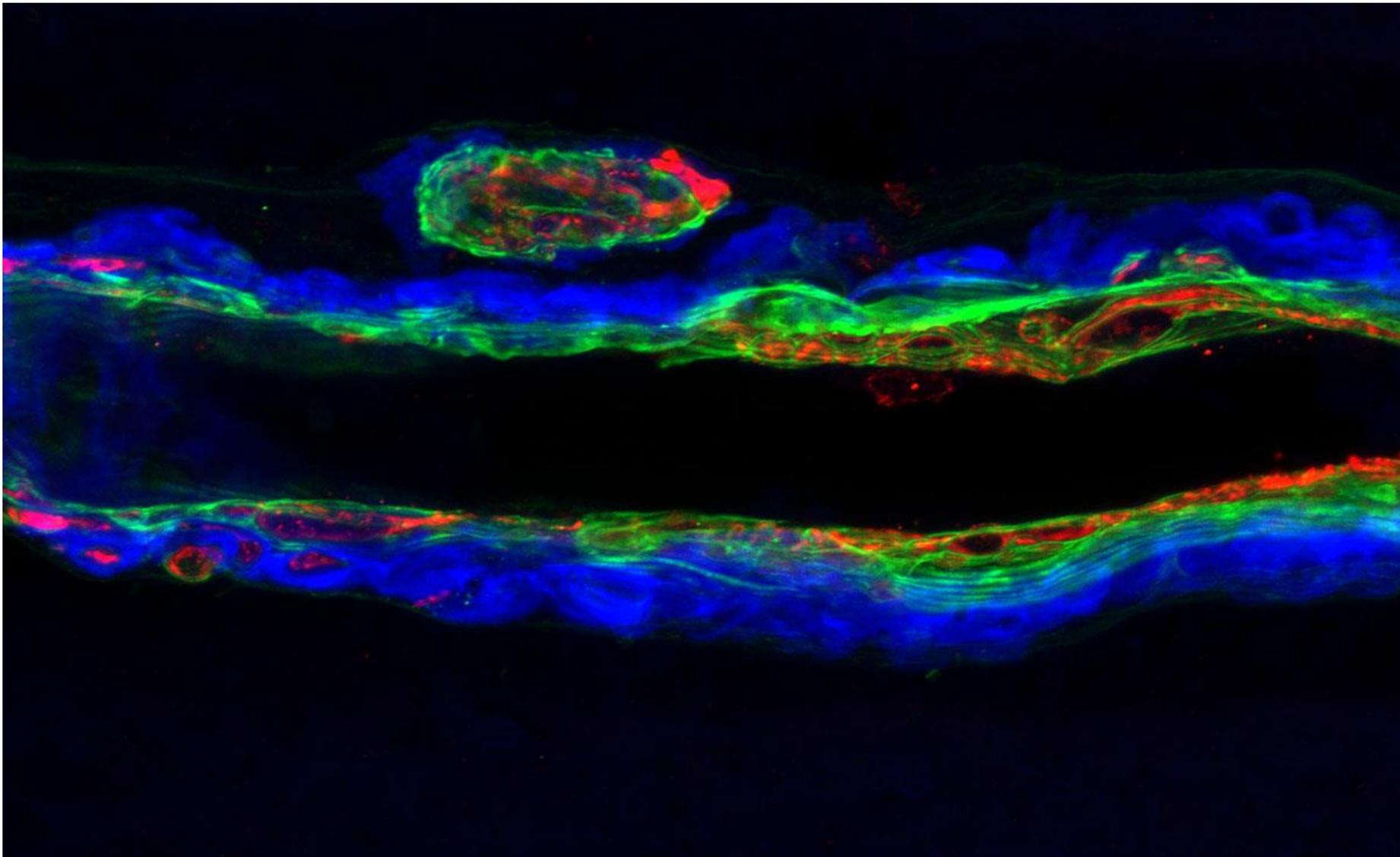
# Second death linked to potential antibody treatment for Alzheimer's disease

Woman's brain hemorrhage while receiving Eisai's widely heralded lecanemab heightens concerns over its safety

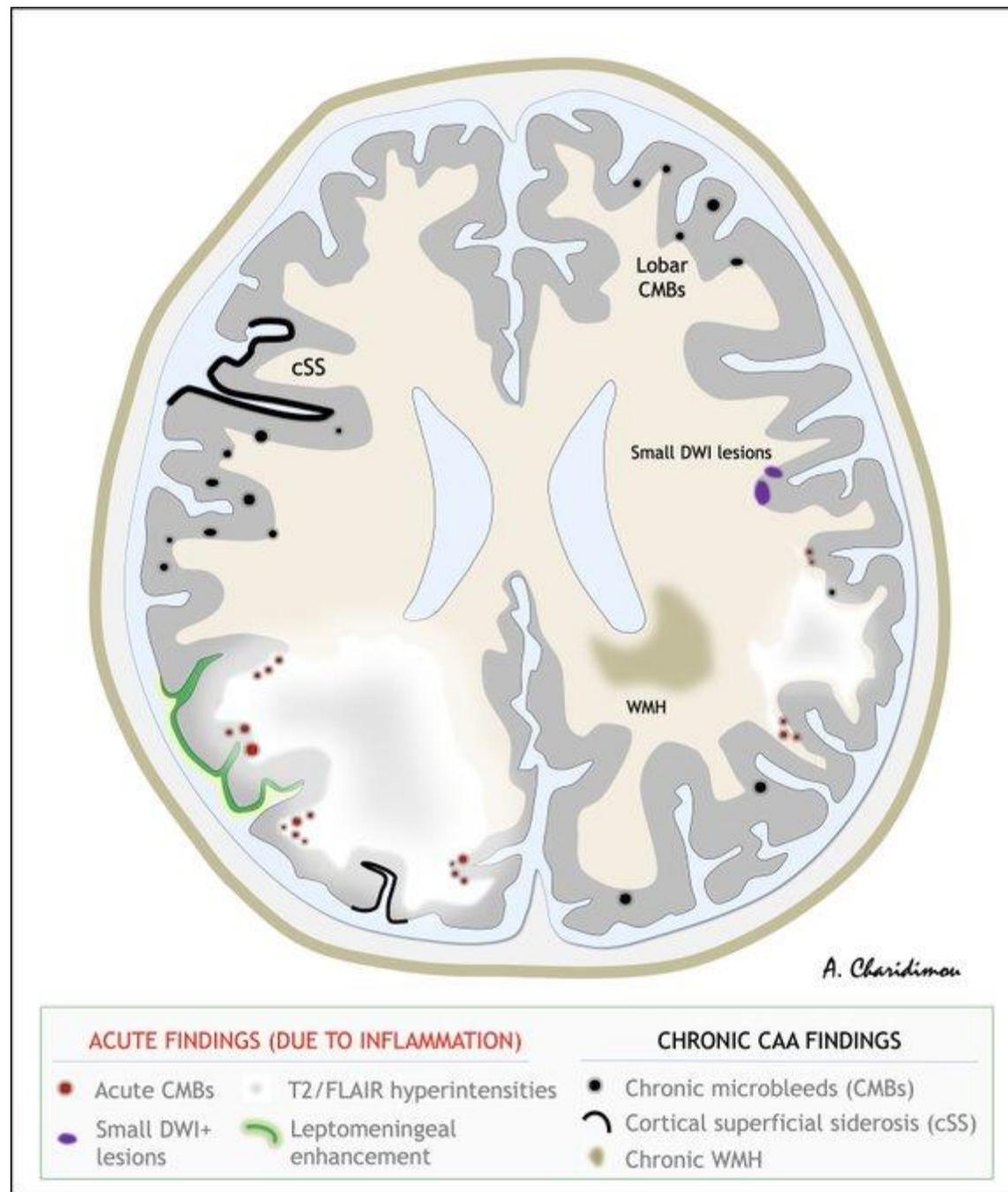
27 NOV 2022 · 8:00 PM · BY [CHARLES PILLER](#)

SHARE:





Severe bleeding occurred in 3.6% of patients taking anticoagulants in the lecanemab trials. This could be higher in the real world with less rigorous screening and monitoring. Patients with cerebral amyloid angiopathy or who require blood thinners should not take this medication.



# Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA)

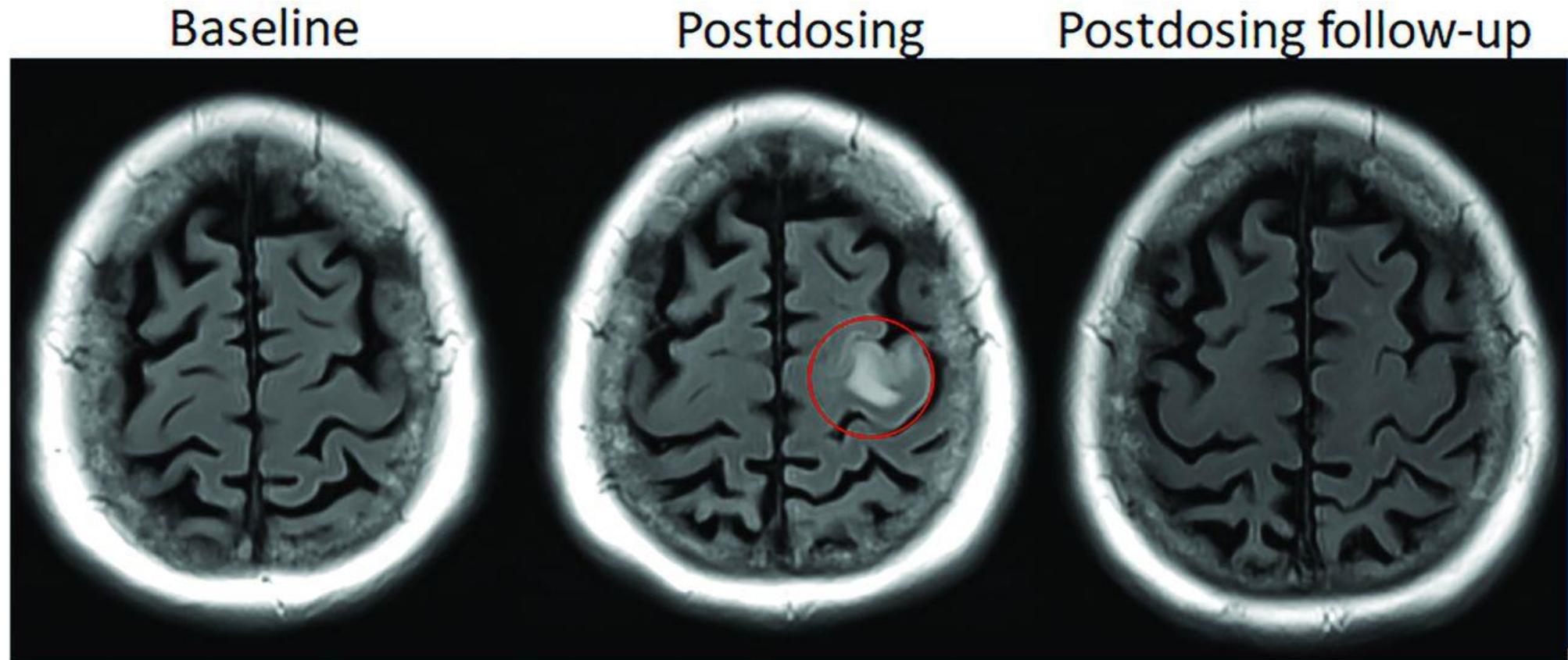
**Table 7.** Description of mild, moderate, and severe radiographic ARIA (from the Prescribing Information)

ARIA Type	Radiographic Severity		
	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in one location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5 to 10 cm in single greatest dimension, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement. One or more separate/independent sites of involvement may be noted
ARIA-H Microhemorrhage	≤ 4 new incident microhemorrhages	5 to 9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H Superficial Siderosis	1 focal area of superficial siderosis	2 focal areas of superficial siderosis	> 2 areas of superficial siderosis

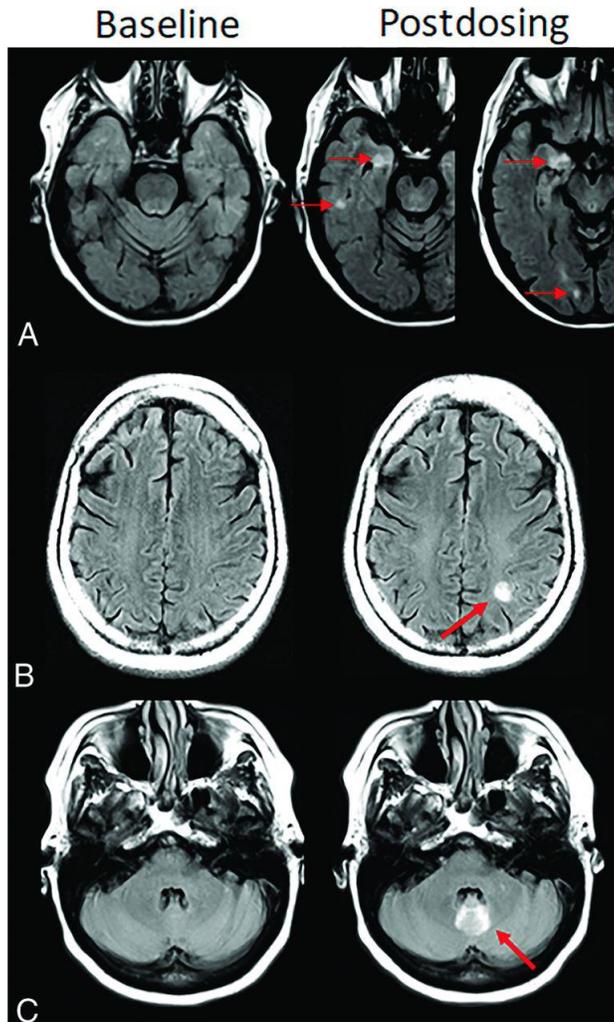
**Table 7.** Description of mild, moderate, and severe radiographic ARIA (from the Prescribing Information)

ARIA Type	Radiographic Severity		
	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in one location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5 to 10 cm in single greatest dimension, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement. One or more separate/independent sites of involvement may be noted
ARIA-H Microhemorrhage	≤ 4 new incident microhemorrhages	5 to 9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H Superficial Siderosis	1 focal area of superficial siderosis	2 focal areas of superficial siderosis	> 2 areas of superficial siderosis

# Dynamic and transient nature of ARIA-E

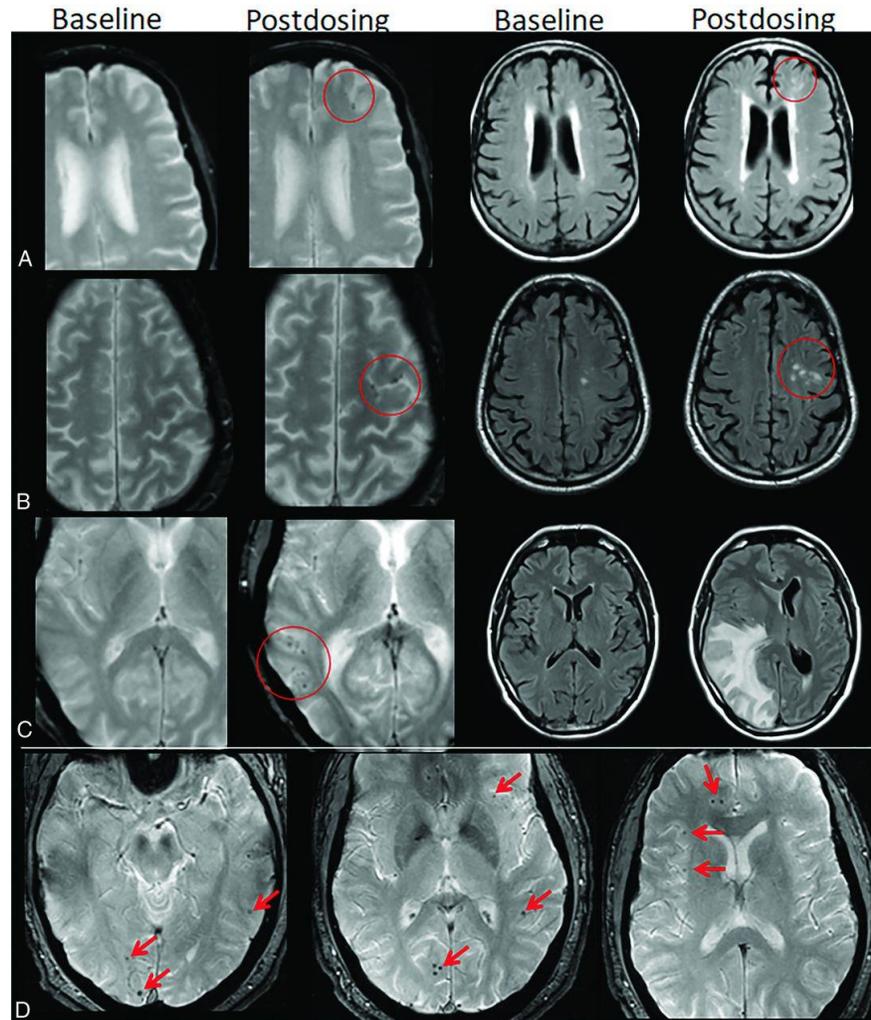


Atypical ARIA-E, parenchymal edema.



P.M. Cogswell et al. AJNR Am J Neuroradiol  
doi:10.3174/ajnr.A7586

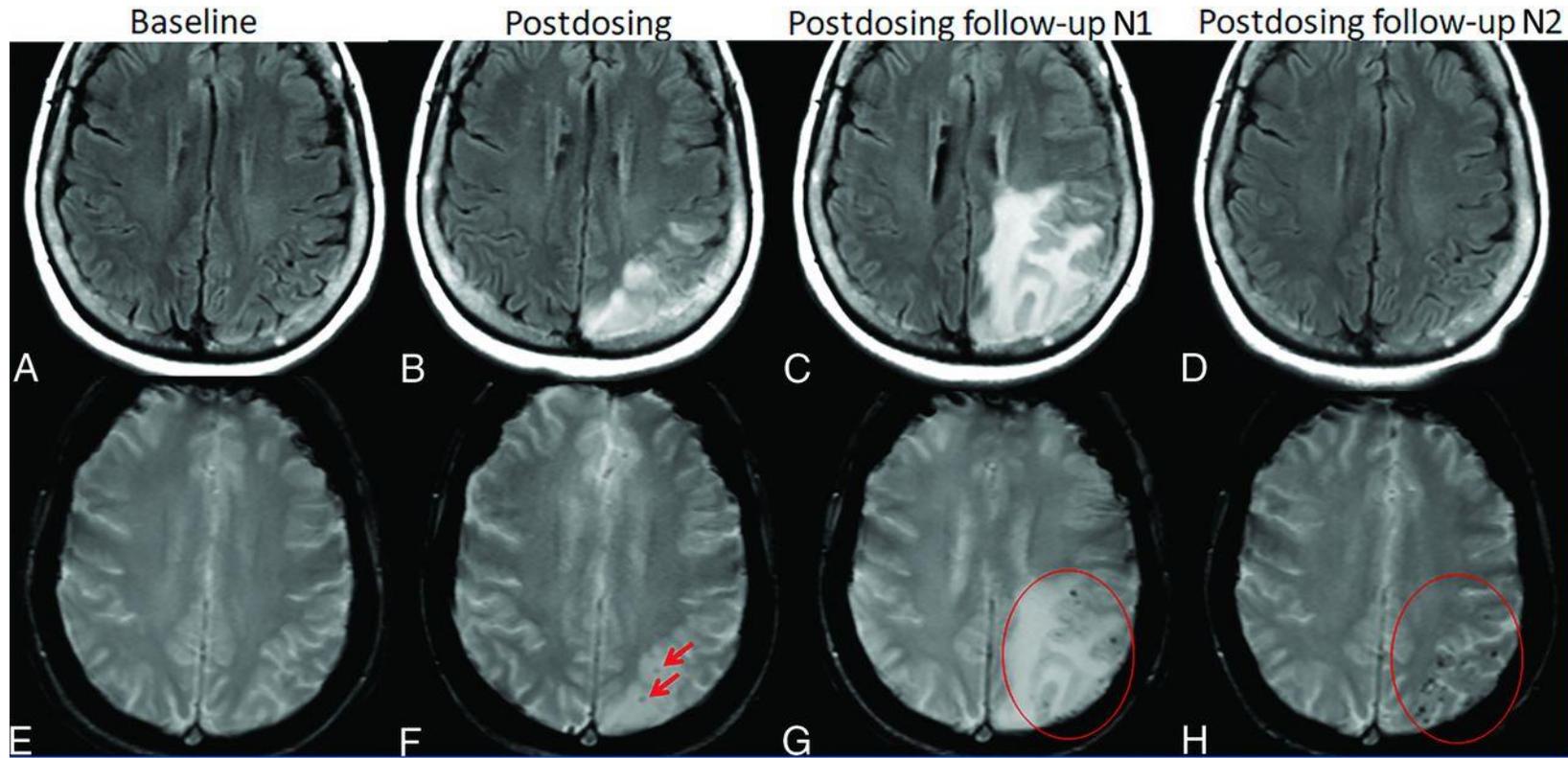
# ARIA-H, microhemorrhage.



P.M. Cogswell et al. AJNR Am J Neuroradiol  
doi:10.3174/ajnr.A7586



## ARIA-E and -H.



P.M. Cogswell et al. AJNR Am J Neuroradiol  
doi:10.3174/ajnr.A7586



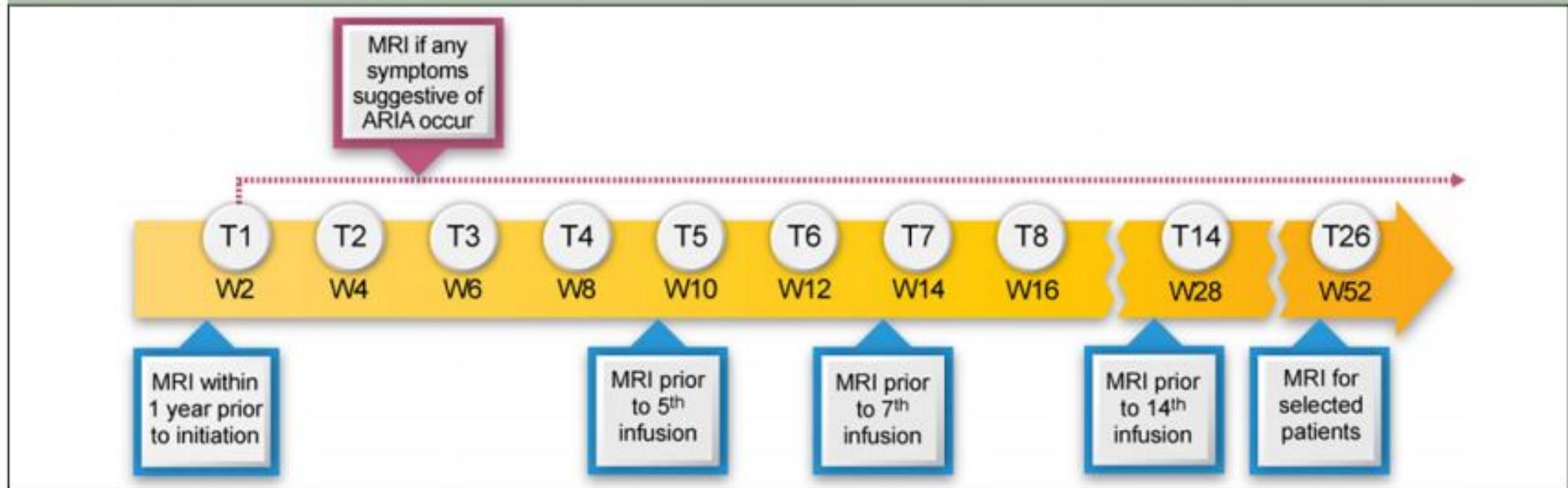
## Lecanemab: Appropriate Use Recommendations

*J. Cummings<sup>1</sup>, L. Apostolova<sup>2</sup>, G.D. Rabinovici<sup>3</sup>, A. Atri<sup>4</sup>, P. Aisen<sup>5</sup>, S. Greenberg<sup>6</sup>, S. Hendrix<sup>7</sup>, D. Selkoe<sup>8</sup>, M. Weiner<sup>9</sup>, R.C. Petersen<sup>10</sup>, S. Salloway<sup>11</sup>, For the Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group*

1. Chambers-Grundy Center for Transformative Neuroscience, Department of Brain Health, School of Integrated Health Sciences, University of Nevada Las Vegas (UNLV), Las Vegas, NV, USA; 2. Departments of Neurology, Radiology, Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA; 3. Memory and Aging Center, Department of Neurology, Weill Institute for Neurosciences and Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA; 4. Banner Sun Health Research Institute, Banner Health, Sun City, AZ; Center for Brain/Mind Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; 5. Alzheimer's Treatment Research Institute, University of Southern California, San Diego, CA, USA; 6. Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; 7. Pentara Corporation, Millcreek Utah, USA; 8. Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; 9. Departments of Radiology and Biomedical Imaging, Medicine, Psychiatry and Neurology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA; 10. Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; 11. Butler Hospital and Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence RI, USA

*Corresponding Author:* Jeffrey Cummings, MD, ScD, 1380 Opal Valley Street, Henderson, NV 89052, USA, [jcumplings@cnsinnovations.com](mailto:jcumplings@cnsinnovations.com), T: 702-902-3939

**Figure 1.** MRI monitoring for lecanemab





## News Release

---

# Lilly's Donanemab Significantly Slowed Cognitive and Functional Decline in Phase 3 Study of Early Alzheimer's Disease

May 3, 2023



Nearly half (47%) of the participants on donanemab (compared to 29% on placebo) had no clinical progression at 1 year (defined as no decline in CDR-SB)

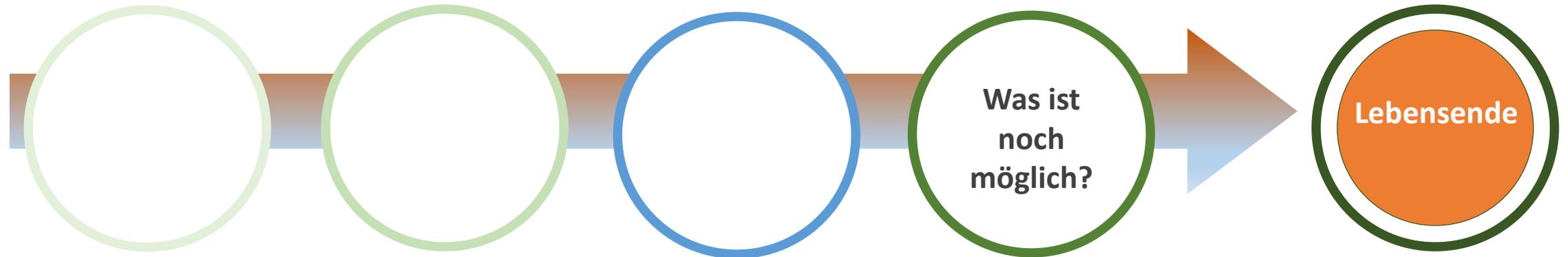
 [Download PDF](#)

Phase 3 trial met primary endpoint and all secondary endpoints measuring cognitive and functional decline

Donanemab treatment slowed clinical decline by 35% compared to placebo, and resulted in 40% less decline on the ability to perform activities of daily living

Over half of all participants completed their course of treatment by 12 months

# Patient Journey: Sorgen und Erwartungen/Hoffnungen



Falle ich den  
anderen zur Last?

Werde ich  
entmündigt?

Wie kann ich  
länger oder  
immer zuhause  
leben?

Was ist wenn ich  
zu 100% auf  
Pflege  
angewiesen bin?



## **DIE EPYLOGE-STUDIE**

Frau Professor Dr. Diehl-Schmid hat kürzlich die EPYLOGE-Studie abgeschlossen.



## DIE EPYLOGE-STUDIE

### **Pflegende Angehörige zu Hause:**

Zu oft alleine gelassen? 1/5 der zu Hause pflegenden Angehörigen haben keinerlei professionelle Hilfe. Sie sind durch die Pflege oft ans Haus gebunden, wenig informiert und depressiv; ihre Lebensqualität ist gering. Eine professionelle Beratung und Betreuung vor Ort könnte Versorgungslücken schließen und die Angehörigen entlasten.



## DIE EPYLOGE-STUDIE

### **Behandlung mit Psychopharmaka**

– zu viel und zu wenig 40% aller Demenzpatienten erhalten Antipsychotika. Das sind Medikamente zur Behandlung psychischer Krankheiten, die häufig als Schlaf- oder Beruhigungsmittel eingesetzt werden. Bei manchen Patienten werden diese zu großzügig über Jahre hinweg unkritisch verordnet. Bei anderen wiederum werden quälende Symptome wie Angst oder Unruhe gar nicht oder zu wenig behandelt. Dies betrifft insbesondere Schwerkranke zu Hause. Es gibt viel zu wenige Ärzte mit Erfahrung in der Palliativmedizin und im Umgang mit Psychopharmaka, die Hausbesuche durchführen.

### **Therapiezielplanung**

Die Formulierung von Therapiezielen unter Berücksichtigung von Voraussetzungen sowie das Erstellen eines Krisenplans schaffen für alle Versorger und die Angehörigen Klarheit. Belastende Behandlungen können so vermieden werden.

## Pflegende Angehörige wünschen sich...

- ... ein demenzfreundliches Krankenhaus
- ... einen professionelleren Umgang mit Demenzpatienten
- ... mehr und besser ausgebildetes Pflegepersonal, mehr Palliativfachkräfte
- ... häufigere Hausbesuche der Ärzte
- ... leichtere Kommunikation mit dem behandelnden Arzt im Heim

# Zusammenfassung .....

- Ein wenig über die Pathogenese
- Diagnose
  - Biomarker
- Therapie
  - Neue Therapien: Antikörper
- Prävention



**Vielen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit!**

