

# Wenn das Gedächtnis nachlässt – wie sinnvoll ist die Alzheimer-Frühdagnostik?“

Prof. Dr. med. **Elmar Gräbel**

Zentrum für Medizinische Versorgungsforschung,  
Psychiatrische Universitätsklinik Erlangen, Uniklinikum Erlangen,  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Vortragsveranstaltung des FAU-Familienservice  
Erlangen, 2. Juli 2024



Uniklinikum  
Erlangen



## Erklärung des Vortragenden

- Seitens des Referenten bestehen keine finanziellen oder sonstigen relevanten Verbindungen zu Einrichtungen, die ein wirtschaftliches Interesse an der Demenzdiagnostik haben.
- Der Vortragende hat seit über 15 Jahren keine Fördermittel für wissenschaftliche Projekte von der pharmazeutischen Industrie angenommen.

# Überblick

## **I. Ursachen für ein Nachlassen der kognitiven („geistigen“) Fähigkeiten**

## **II. Vor- und Nachteile der Alzheimer-Frühdagnostik (literaturgestützt)**

Exkurs 1: Genauigkeit der frühdiagnostischen Vorhersage

Exkurs 2: Aktueller Stand zur klinischen Wirksamkeit (Effektstärke) der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung mit Antikörpern

Exkurs 3: Möglichkeiten der präventiven Risikominderung einer Alzheimer-Demenz

## **III. Lösungsvorschlag für eine patientenorientierte Entscheidungsfindung in der Beratungspraxis (Empfehlung des Vortragenden)**

## **IV. Ausblick**

# I. Ursachen für ein Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten

- Mangel an Anregung („geistige Unterforderung“)
- „Krankhafte“ Ursachen:
  - a) Demenzen (Alzheimer-Demenz (AD) u.a. degenerative Demenzen) & andere Demenzformen (vaskuläre Demenz u.a.)
  - b) andere „krankhafte“ Ursachen

## Andere „krankhafte“ Ursachen

**Dhakar und Bobrin (2023)** [Zitat, ins Deutsche übersetzt]:

“Mit zunehmendem Alter können Zustände wie Schlaganfall, Delir, [Demenz], Depression, Schizophrenie chronische Alkoholaufnahme, Substanzmissbrauch, Hirntumore, Vitaminmangel, hormonelle Störungen und einige chronische Erkrankungen kognitive Defizite verursachen.

Gehirnerkrankungen wie [Alzheimer-Krankheit], Parkinson, [Demenz mit Lewy-Körperchen], Huntington-Erkrankung, [HIV-Demenz], Prionen-Erkrankung äußern sich mit kognitiven Defiziten.

Arzneimittel wie Sedativa, Tranquilizer, Anticholinergika, Glukocortikoide sind auch mit kognitiven Defiziten verbunden.

Hirnverletzung und Gehirn- oder Hirnhautentzündung können kognitive Defizite in jedem Alter verursachen.“

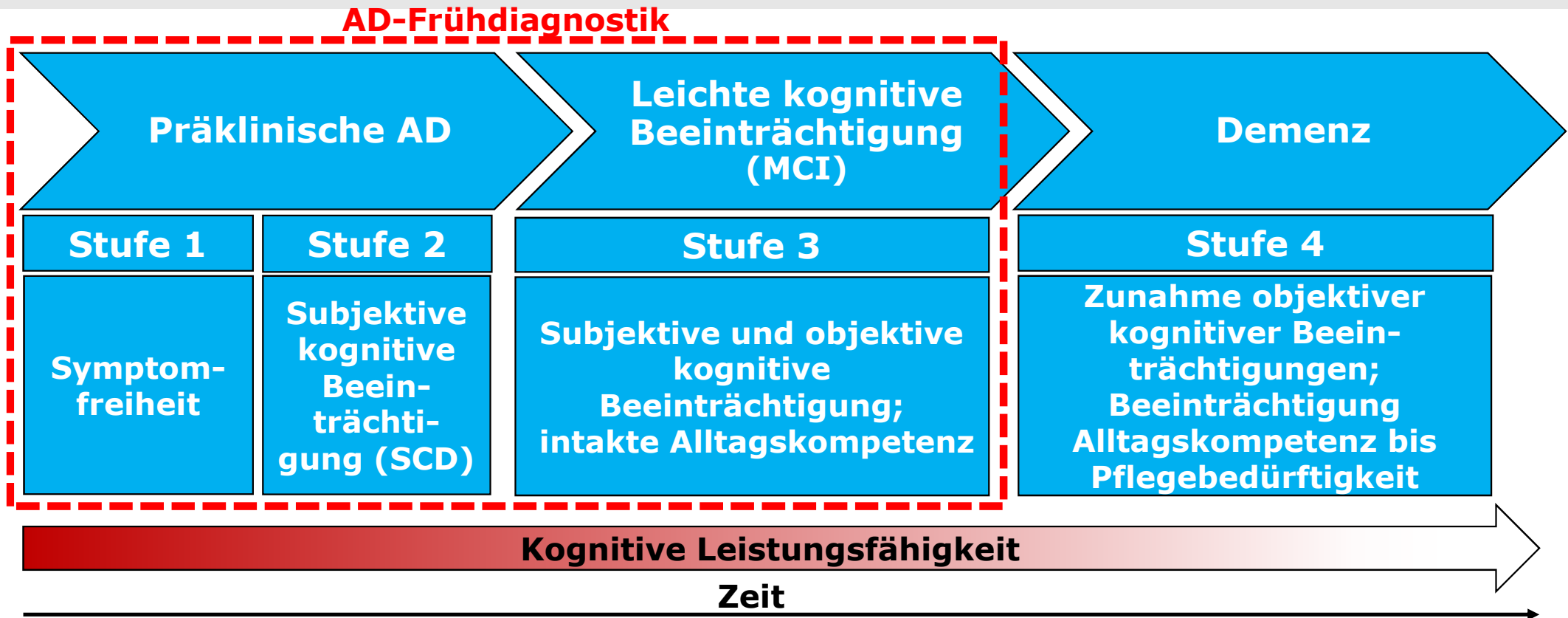
## II. Vor- und Nachteile der Alzheimer-Frühdagnostik (literaturgestützt)

Exkurs 1: Genauigkeit der frühdiagnostischen Vorhersage

Exkurs 2: Aktueller Stand zur klinischen Wirksamkeit (Effektstärke) der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung mit Antikörpern

Exkurs 3: Möglichkeiten der präventiven Risikominderung einer Alzheimer-Demenz

# Was versteht man unter „Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit (AD)“?



# Vor- und Nachteile der Alzheimer-Frühdagnostik

## - Methodik des Literaturüberblicks -

### Wie wurden die Argumente zusammengetragen?

Internationale  
Literaturdatenbanken  
(PubMed, PsycInfo, Google Scholar)

Überblicksarbeiten

Publikationszeitraum  
2018 bis 2022

Sieben Artikel

Inhaltsanalyse nach  
Mayring



## Einteilungskategorien

(a) Soziale, (b) individuelle  
& (c) klinische Aspekte

AD-spezifische  
& AD-unspezifische  
Argumente

## (a) Soziale Aspekte

(Die Ziffern beziehen sich auf die Primärquellen,  
siehe Gräbel & Lauer, 2023)

+

### Schutz der Betroffenen und der Gesellschaft,

z. B. durch frühzeitige Abgabe  
des Führerscheins oder  
des Rechts zu wählen [6, 7]

-

### Gesellschaftliche Stigmatisierung der Betroffenen [3 - 5, 6, 7]

**Gesellschaftliche Diskriminierung der  
Betroffenen**, z. B. durch negative  
berufliche Auswirkungen/Verlust des  
Arbeitsplatzes, Frühdiagnose als Teil der  
Krankenakte und dadurch evtl.  
Veränderungen des Versicherungs-  
schutzes, höhere Beiträge, etc. (je nach  
Landesrecht) [3, 5, 6, 7]

**Schwarz** = die für alle Demenzformen im Zuge der Frühdiagnostik geltenden Argumente; **Rot** = die für die AD im Zuge der Frühdiagnostik geltenden Argumente.

## (a) Soziale Aspekte

+

### **Zukünftige Kostenentlastung für das Gesundheitssystem**

durch den flächendeckenden Einsatz frühdiagnostischer Methoden und

### **langfristige Reduktion des Pflegebedarfs und der Institutionalisation**

[3 - 5, 6]

-

### **Gegenwärtige hohe Kostenbelastung**

für das Gesundheitssystem durch den Einsatz frühdiagnostischer Methoden (z. B. PET)

[1, 3, 5, 6]

## (a) Soziale Aspekte

+

**Erleichterungen für pflegende Angehörige**, z. B. ausreichend Zeit, sich auf die Rolle als Pflegeperson einzustellen & Möglichkeit, frühzeitig Unterstützungsangebote in Anspruch zu nehmen [2, 3, 4, 6]

-

**Spillover-Stigma**, d. h. auch pflegende Angehörige können von Stigmatisierung betroffen sein [6]

## (b) Individuelle Aspekte

+

**Recht auf einen „rationalen Suizid“** inkl. Abwendung finanzieller und Versorgungsbelastungen für Familienmitglieder [7]

**Erleichterung und Verbesserung der Copingmöglichkeiten** durch frühzeitiges Wissen über die Ursache der Symptome [3, 5, 6, 7]

-

**Starke emotionale Belastung durch frühes Wissen & Unsicherheit bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufes**, ggf. Entwicklung suizidalen Verhaltens [3, 5, 6, 7]

**Ängste im Zusammenhang mit den frühdiagnostischen (ggf. invasiven) Untersuchungen** [1]

## (b) Individuelle Aspekte

+

### **Planung & Selbstbestimmung:**

Möglichkeit, die Versorgung für die Zukunft frühestmöglich und noch eigenständig sowie selbstbestimmt zu regeln [2, 3 - 5, 7]

-

**Frühzeitige Einschränkungen der Autonomie**, z. B. durch den Verlust des Führerscheins [3, 7]

## (b) Individuelle Aspekte

+

### „Right to know“:

Anrecht auf eine zutreffende Diagnose  
[5, 6, 7]

-

### “Right not to know“:

Anrecht, eine Diagnose nicht wissen zu  
wollen [5, 6, 7]

## (c) Klinische Aspekte

+

**Komplexität der AD-Ätiologie:** Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit und Sicherheit durch den zusätzlichen Einsatz der biomarkerbasierten Frühdiagnostik im Vergleich zu einer „rein klinischen“ Vorhersage [5, 6]

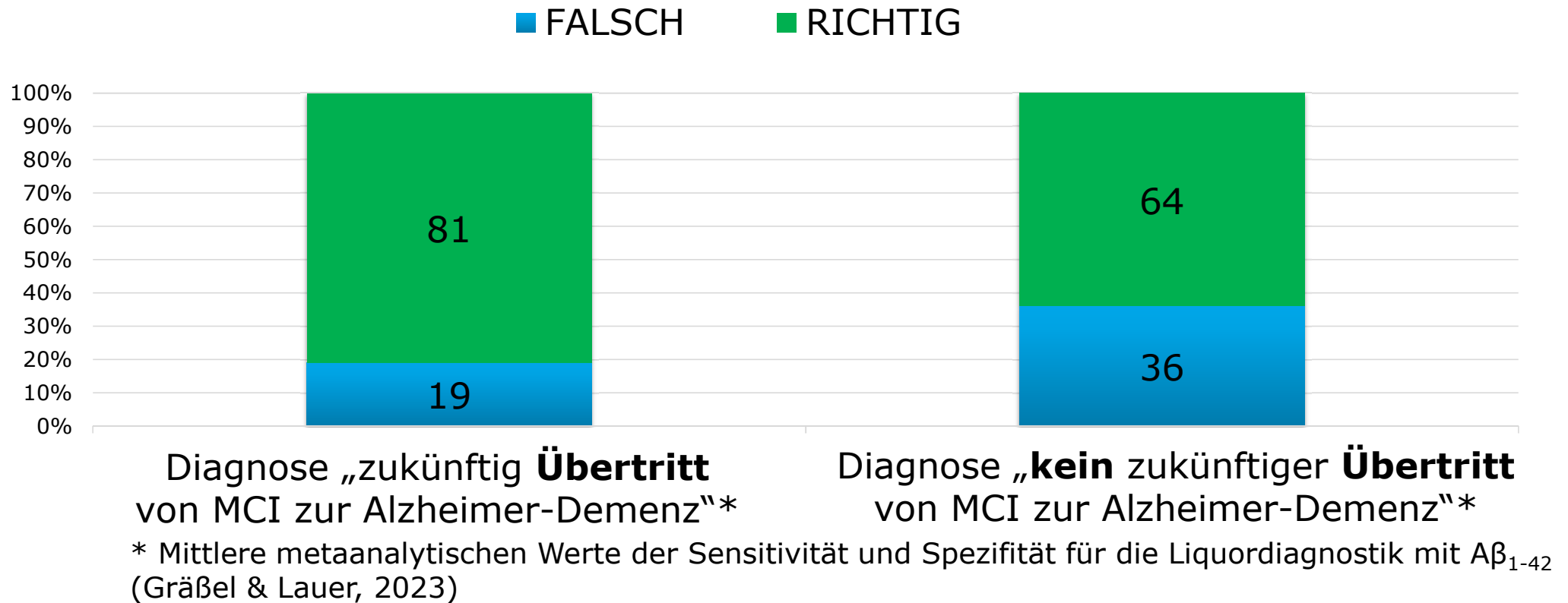
-

**Eingeschränkte diagnostische Genauigkeit der frühdiagnostischen, biomarkerbasierten Methoden** v. a. im Vergleich zu histopathologischen post mortem-Untersuchungen [4, 5, 6, 7]





## Exkurs 1: Genauigkeit der frühdiagnostische Vorhersage der AD anhand des Biomarkers A $\beta$ 1-42 (Routineverfahren: Liquordiagnostik)?



## (c) Klinische Aspekte

+

-

**Negative Auswirkungen einer falsch-negativen Frühdiagnose:** keine Inanspruchnahme einer Behandlung [4, 7]

**Negative Auswirkungen einer falsch-positiven Frühdiagnose:** Stress/Angst & Veränderung der Beziehungen bei Betroffenen & Angehörigen; unnötige (medikamentöse) Behandlungen mit eventuell unerwünschten Wirkungen [4, 5, 6, 7]

## Zwischenfazit

**Die Genauigkeit der Frühdiagnostik,  
d.h. die Prognose  
„Es wird sich bei Ihnen  
eine Alzheimer-Demenz entwickeln ja oder nein“  
ist in der Routineversorgung  
noch verbesserungsfähig.**

## (c) Klinische Aspekte

+

**Möglichkeit der frühzeitigen Erkennung  
& Behandlung reversibler Ursachen**

[2, 4, 6, 7]

-

**Fehlen kausaler  
krankheitsmodifizierender bzw.  
heilender Präventions- und  
Therapiemöglichkeiten [4, 5, 6, 7]**

## Exkurs 2: Aktueller Stand zur klinischen Wirksamkeit der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung mit Antikörpern

Seit 20 Jahren **keine Neuzulassung** eines Antidementivums in Europa!



## Therapieversuch durch „passive“ Immunisierung gegen Beta-Amyloid: Regelmäßige Infusion synthetisch hergestellter monoklonaler Antikörper (...mab)

Name des Antikörpers	Erscheinungsjahr	Zulassung zur Behandlung	
		in USA	in EU
Solanezumab	2016	-	-
Aducanumab	2021	erhalten	nicht erhalten
Gantenerumab	2022	-	-
<b>Lecanemab</b>	<b>2022</b>	<b>erhalten</b>	<b>?</b>
Donanemab	2023	?	?

# Bewertung des Therapieversuchs der AD (leichte und frühe Fälle) mit Lecanemab (Leqembi®)

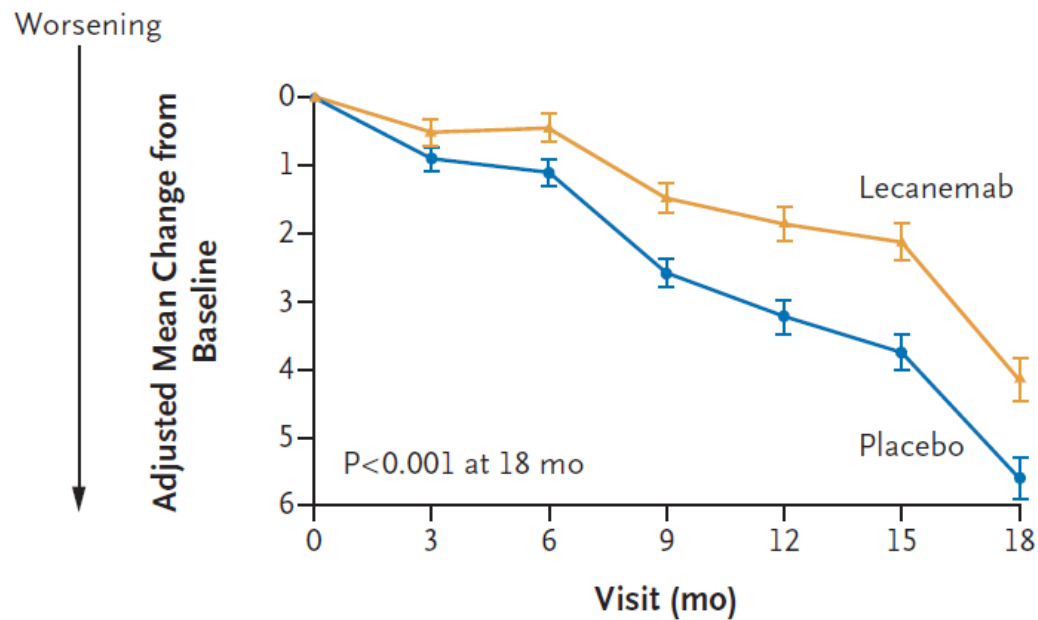
## 1. Wie stark wirkt Lecanemab?

**Antwort: Die Wirkstärke ist als klinisch nicht bedeutsam einzustufen** (Effektstärkemaß Cohen's  $d = 0,19$  nach 1½ Jahren Therapie).



# Beleg

## C ADAS-Cog14 Score (0 bis 90 Punkte)



### No. of Participants

Lecanemab	854	819	793	771	753	730	703
Placebo	872	844	823	807	770	762	738

Quelle:

van Dyck et al. (2023)



## Bewertung des Therapieversuchs der AD (leichte und frühe Fälle) mit Lecanemab (Leqembi®)

**2. Ist bei der Behandlung mit Lecanemab mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen?**

**Antwort: ja**

## Beleg

**van Dyck et al. (2023)** [Therapiestudie zu Lecanemab]:

In der Lecanemab-Gruppe traten unerwünschte Wirkungen häufiger auf als in der Placebogruppe,

- z.B. Mikroblutungen im Gehirn: 14 % in der Lecanemab-Gruppe, 7,6 % in der Placebogruppe

## Bewertung des Therapieversuchs der AD (leichte und frühe Fälle) mit Lecanemab (Leqembi®)

### 3. Ist die Behandlung mit Lecanemab kosteneffektiv?

Anmerkung: Kosteneffektiv ist eine Behandlung, wenn ein günstiges Verhältnis zwischen Behandlungskosten und Wirkung besteht.

**Antwort: nein**

## Beleg

**van Dyck et al. (2023)** [Therapiestudie zu Lecanemab]:

Der Unterschied in den kognitiven Fähigkeiten zwischen der Lecanemab-Gruppe und der Plazebogruppe betrug im Durchschnitt 1,5 Punkte nach 1½ Jahren zugunsten von Lecanemab in einem Test (ADAS-Cog 14), der insgesamt 90 Punkte hat.

**British Medical Journal 2023, Seite 628:**

Geschätzt werden jährliche Behandlungskosten pro Person in Höhe von 26.500 US Dollar.

## Bewertung des Therapieversuchs der AD (leichte und frühe Fälle) mit Lecanemab (Leqembi®)

**4. Handelt es sich dabei um einen ursächlichen (kausalen)  
Behandlungsversuch?**

**Antwort: nein**

## Beleg

**Nicoll et al. (2019)** [Zitate, ins Deutsche übersetzt]:

Wir führten über 15 Jahre eine neuropathologische post-mortem Follow-Up-Studie mit Patienten durch, die an der ersten Studie zur  **$\beta$ -Amyloid-Immuntherapie** gegen Alzheimer teilgenommen hatten. ...

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Alzheimer-Patienten, die aktiv gegen  $\beta$ -Amyloid immunisiert wurden, **für 14 Jahre praktisch frei von Plaques** blieben. ... Trotz dieser Veränderung der Alzheimer-Pathologie, hatten die **meisten Patienten inzwischen eine schwere Demenz entwickelt,...**“

## Zwischenfazit

Da es gegenwärtig **keine wirksame („effektstarke“), kosteneffiziente, unbedenkliche (nebenwirkungsarme) Arzneimitteltherapie** der Alzheimer-Krankheit gibt, liegt die Sinnhaftigkeit der Demenz-Frühdagnostik zur Zeit auf der **Suche nach anderen, prinzipiell behandelbaren Ursachen kognitiver Defizite.**

## (c) Klinische Aspekte

+

**Ermutigung zu einem gesünderen Lebensstil**

[3 - 5, 6, 7]

-

**Unklare Wirksamkeit unspezifischer Präventions-/Interventionsmaßnahmen**, d. h. ein allgemeiner gesundheitsförderlicher Lebensstil ist auch ohne Diagnose indiziert [6, 7]



## Exkurs 3: Möglichkeiten der präventiven Risikominderung einer Alzheimer-Demenz

**42% des Risikos für Demenzerkrankungen ist nicht genetisch bedingt!**

(Gatz et al. 2006)



## Risikofaktoren einer Demenz und Präventionsmöglichkeiten nach Yu et al. 2020 (Überblicksarbeit)

Bluthochdruck

Diabetes mellitus

Hyper-  
Homocysteinämie\*

Vorhofflimmern

Depression

Starkes Übergewicht

mangelnde  
körperliche Aktivität

mangelnde  
geistige Aktivität

Schlaf-Mangel  
(quantitativ & qualitativ)

Distress

Rauchen

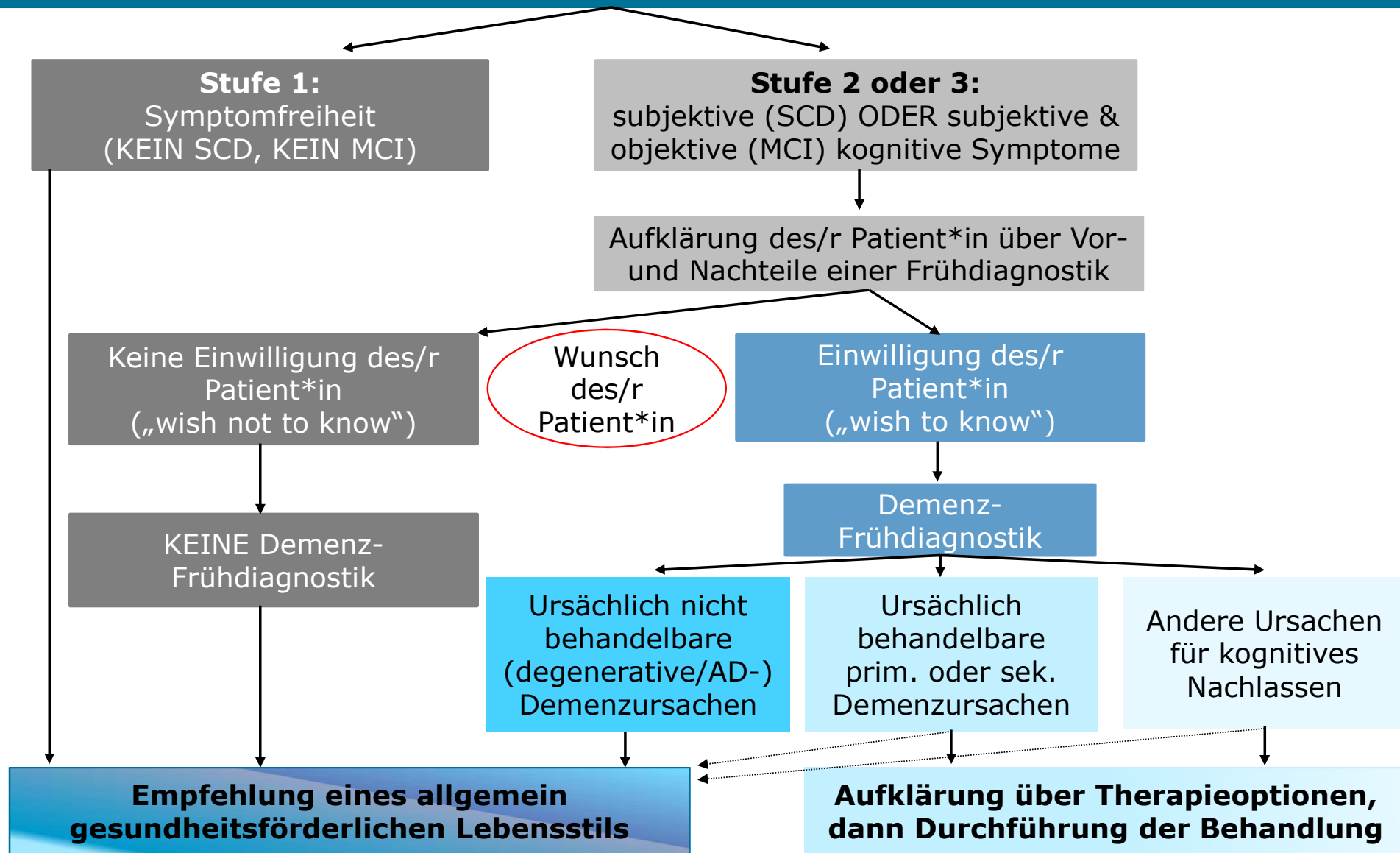
Kopfverletzungen  
(erhebliche Kraftein-  
wirkungen)

## Fazit zur AD-Frühdiagnostik

**Die Argumente  
pro und contra Frühdiagnostik  
müssen individuell abgewogen werden  
→ Einzelfallentscheidung!**

## III. Lösungsvorschlag für eine patientenorientierte Entscheidungsfindung in der Beratungspraxis (Empfehlung des Vortragenden)

# Ausgangspunkt: In welcher Stufe vor der Demenz befindet sich der Ratsuchende?



# Frei zugängliche Vortrags-Inhalte (kostenlos herunterladbar):

<https://doi.org/10.1016/j.zefq.2023.04.004>

ARTICLE IN PRESS

Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ)

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/zefq>



Schwerpunktreihe / Special Section „IQWiG Herbstsymposium“

Kontroverse um die Alzheimer-Frühdagnostik – eine literaturbasierte Übersicht über die Vor- und Nachteile <sup>☆,1</sup>

*The controversy over early diagnosis of Alzheimer's disease: A literature review of the advantages and disadvantages*

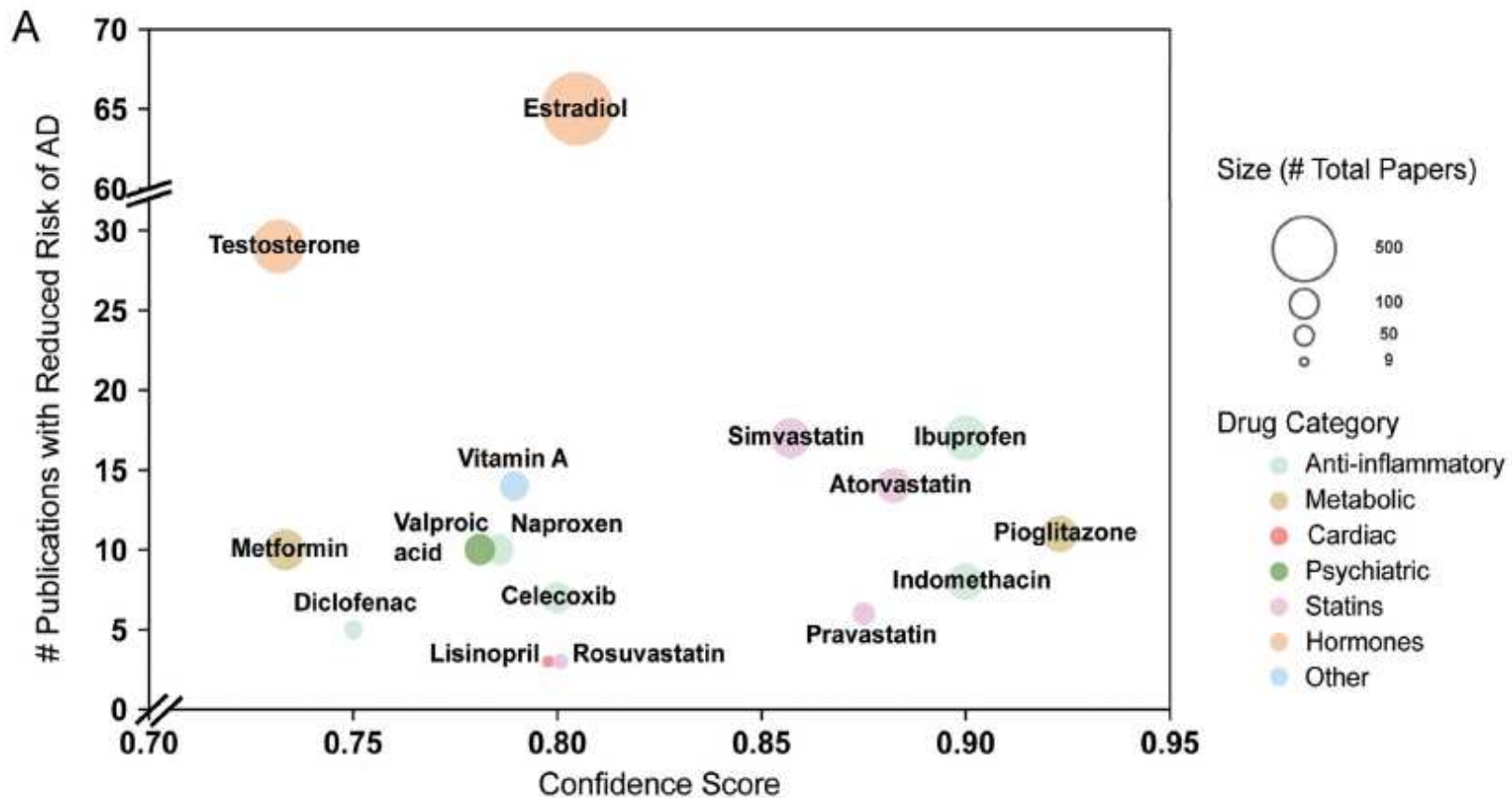
Elmar Gräsel, Natascha Lauer\*

Zentrum für Medizinische Versorgungsforschung, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Uniklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

## IV. Ausblick

# Arzneimittel mit therapeutischer Perspektive

Abb. 4A aus Vitali et al. (2021)





## Zusammenfassung

- Es gibt verschiedenste Ursachen für ein Nachlassen der geistigen Fähigkeiten – nicht alle sind „krankheitsbedingt“.
- Die die Abklärung der Ursachen für ein Nachlassen der geistigen Fähigkeiten („incl. Frühdiagnostik der AD“) gehört in erfahrene Hände.
- Nur durch eine umfassende Aufklärung über die Pros und Contras der Frühdiagnostik kann der Einzelne eine informierte Entscheidung treffen.
- Gesundheitsstatus und Gesundheitsverhalten beeinflussen das Risiko, an einer AD/Demenz zu erkranken, in bedeutsamem Umfang.

## Literatur

- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Dhakal, A. & Bobrin, B.D. (2023). Cognitive deficits.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559052/> (Zugriff am 06.10. 2023).
- Gatz, M., Reynolds, C.A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J.A., Berg, S. et al. (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 63(2),168-174.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.168>
- Gräbel, E., Lauer, N. (2023). Kontroverse um die Alzheimer-Frühdagnostik – eine literaturbasierte Übersicht über die Vor- und Nachteile. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, online veröffentlicht. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2023.04.004>

## Literatur

- Nicoll, J. A. R., Buckland, G. R., Harrison, C., Page, A., Harris, S., Love, S., et al. (2019). Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- $\beta$  immunization in Alzheimer's disease. *Brain*, 142(7), 2113–2126. <https://doi.org/10.1093/brain/awz142>
- Van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., et al. (2023). Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 388(1), 9-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
- Vitali, F., Branigan, G.L., Brinton, R.D. (2021). Preventing Alzheimer's disease within reach by 2025: Targeted-risk-AD-prevention (TRAP) strategy. *Alzheimer's and Dementia*, 7, e12190. <https://doi.org/10.1002/trc2.12190>
- Yu, J.-T., Xu, W., Tan, C.-C., Andrieu, S., Suckling, J., Evangelou, E. et al. (2020). Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 91, 1201-1209. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321913>

Vielen Dank für Ihr Interesse!