



# Überblick Demenzerkrankungen: Frühe Diagnosekriterien, Therapie-Update und Bluttests: Was kommt? Was nicht?

*Thomas Duning*

  
GESUNDHEIT **NORD**  
KLINIKVERBUND BREMEN

*Klinik für Neurologie  
Institut für klinische Neurophysiologie  
und Neurologische Frührehabilitation*

*Klinikum Bremen Ost*

# Erklärung zu Interessenskonflikten

Honorar für Vorträge und Reiseunterstützung	Genzyme, Shire, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim Pharma, Sanofi Aventis, Eisai, Novartis, Bayer Vital, Merz Pharma, Actelion, Lundbeck, Amicus, Merck-Serono, NovoNordisk, Lilly, Berlin-Chemie, Roche, Pfizer, Chiesi GmbH, Angelini Pharma
Beraterhonorare	Genzyme, Shire, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Actelion, Amicus, Novartis, Teva, Roche
Forschungsförderung	Amicus, Genzyme, Shire, Actelion, Novartis, Roche, Biogen

- Etwa 1,8 Mio. Demenzerkrankte in Deutschland, etwa 60 Millionen weltweit
- Verdoppelung bis etwa 2035
- Erhebliche sozioökonomische Relevanz:
  - Derzeit werden 5,633 Milliarden € von den Krankenkassen für Demenzerkrankte ausgegeben
  - Jahreskosten bei einem MMST > 15: 4 132 €
  - Jahreskosten bei einem MMST < 15: 85 894 €

# Diagnose Demenz

1. Definition der Demenz
2. Ätiologische Zuordnung



[https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/S3-Leitlinie\\_Demenzen\\_Langversion\\_2023\\_11\\_28\\_Final\\_1701248604534.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/S3-Leitlinie_Demenzen_Langversion_2023_11_28_Final_1701248604534.pdf)

<https://dgn.org/leitlinie/demenzen>

# Das „Muss“ an Demenz-Diagnostik

## 1. Labordiagnostik

### Minimum:

Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, CRP, TSH, Vitamin B12, eGFR.

Anti-TPO und Anti-TG-AK



## 2. Bildgebung

MRT (oder CCT)



## 3. Neuropsychologische Testung

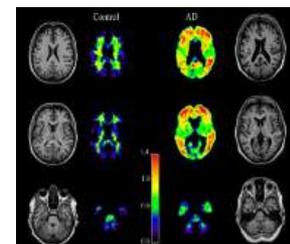
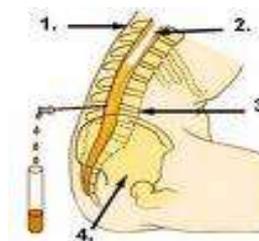
MMST, DemTect, TFDD, MoCA, Uhrentest,...



## 4. Demenz-Biomarker:

Die Diagnose einer beginnenden Demenz basierend auf Kurztests ist kritisch!

**Gesamt-Tau Protein**  
**Phospho-Tau Protein**  
 **$\beta$ -Amyloid 42/40 Ratio**

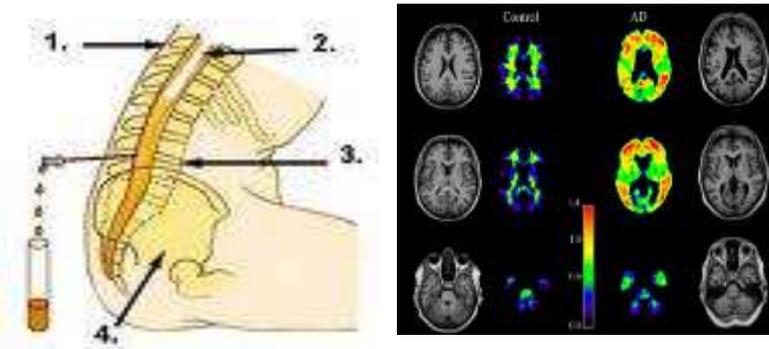


## Kriterien für Klinik und Praxis

Grundpfeiler der Diagnose einer frühen Alzheimerkrankheit:

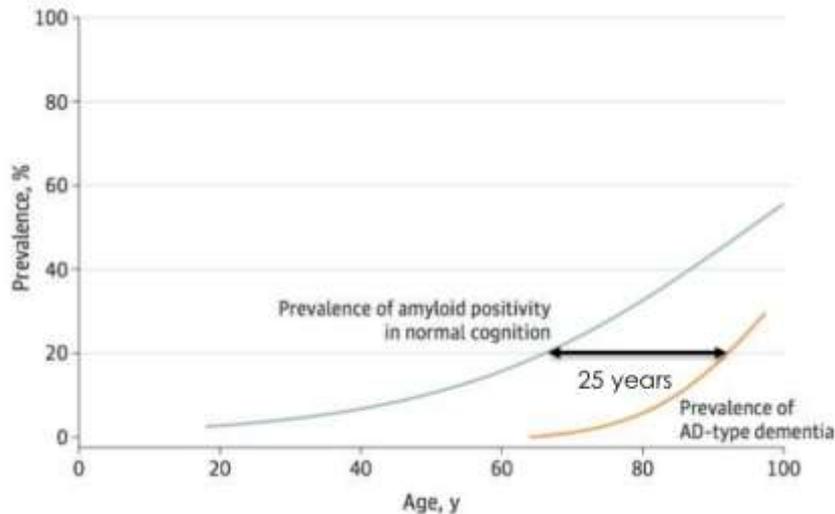
1. Klassische klinische (kognitive) Symptome
2. Ausschluss anderer Krankheiten
  - Blutuntersuchungen
  - Gehirn-Bildgebung
3. Passende Biomarker

# Kriterien für die Alzheimerdemenz

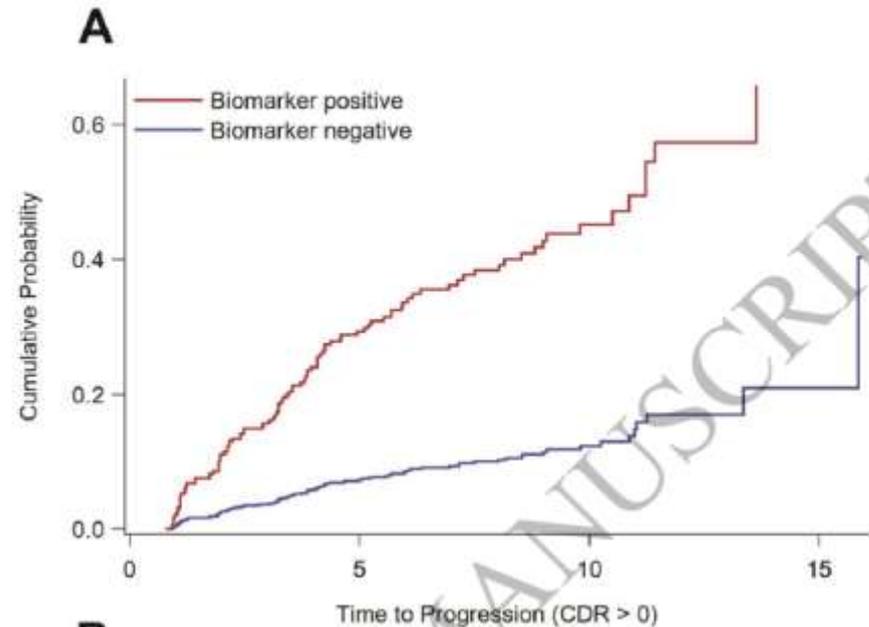


**Gesamt-Tau Protein**  
**Phospho-Tau Protein**  
 **$\beta$ -Amyloid 40**  
 **$\beta$ -Amyloid 42**

**A** Prevalence of Alzheimer disease and amyloid positivity

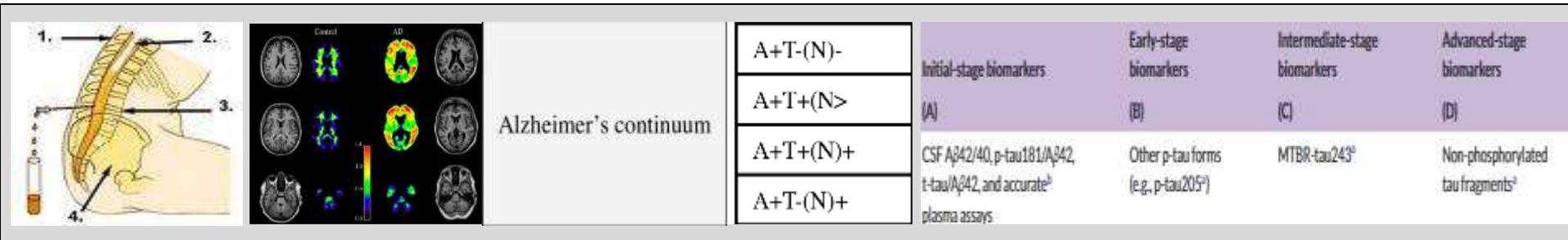


Jansen et al. *Alzheimer's & Dementia* 2021

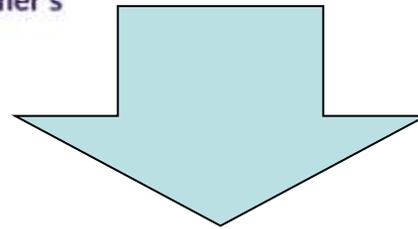


Long et al. *Brain* 2022

# Ausblick: Diagnostik der frühen Alzheimererkrankung



Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup



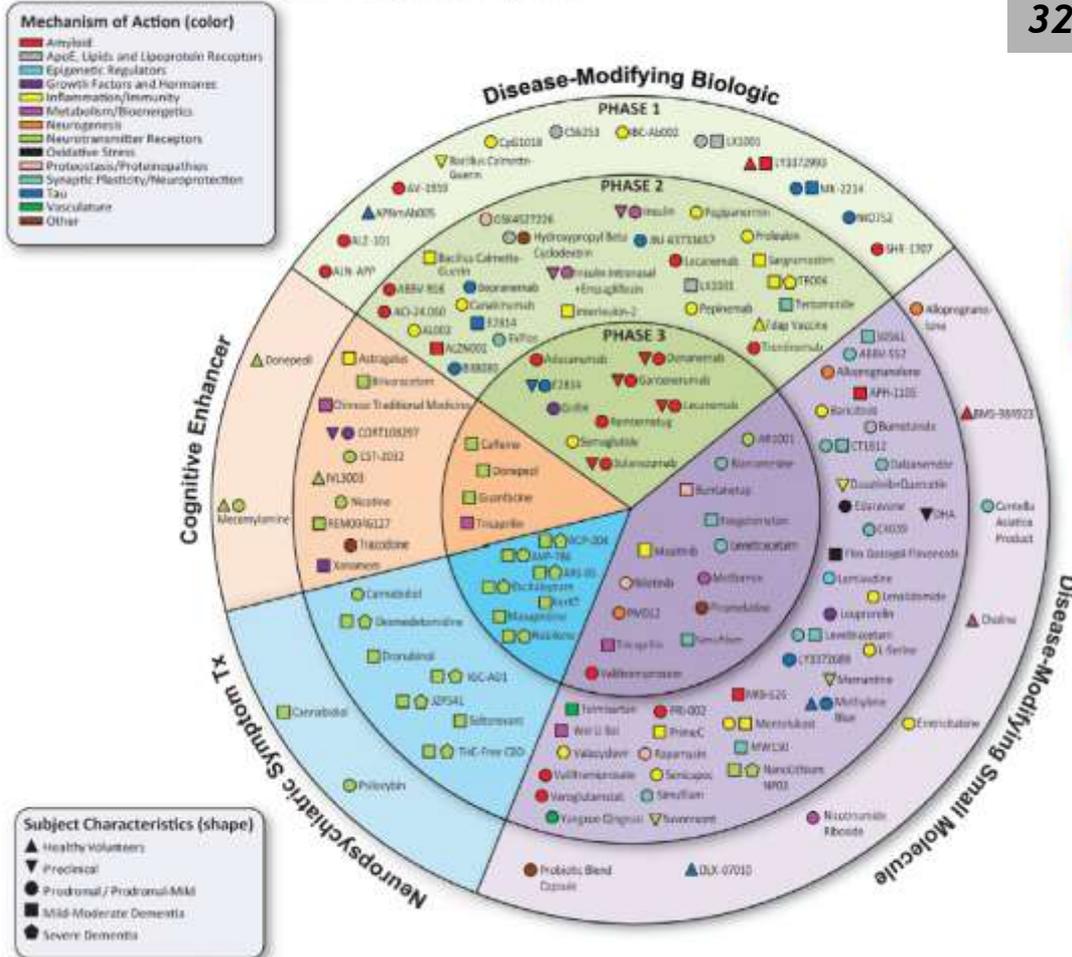
Alzheimer's & Dementia<sup>®</sup>  
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Jack CR Jr. Et al. Nat Med. 2024 Aug;30(8):2121-2124.

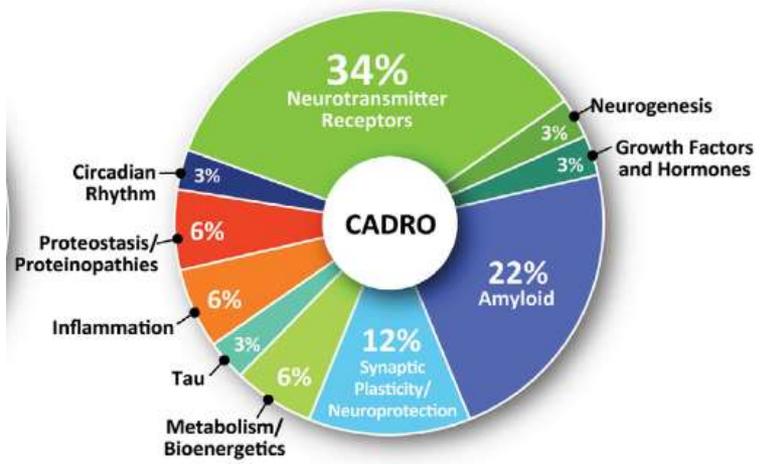
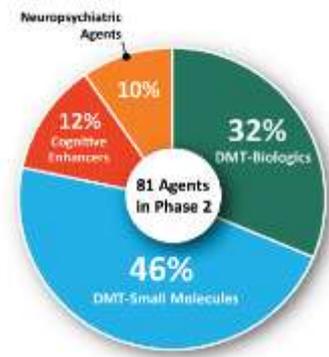
Grad 0:	Asymptomatische Genträger
Grad 1:	Keine klinischen Symptome
Grad 2:	Subjektive kognitive Defizite, normale Tests
Grad 3:	Kognitive Tests ↓, aber keine Alltagsrelevanz
Grad 4:	Leichte Demenz
Grad 5:	Mittelschwere Demenz
Grad 6:	Schwere Demenzsymptome

# Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien

## 2024 Alzheimer's Drug Development Pipeline



## Aktuelle Phase III-Studien: 32 Wirkstoffe in 48 Phase 3 Studien



# Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien

*van Dyck CH et al. N Engl J Med. 2023 Jan;388(1):9–21*



tagesschau

Sendung verpasst? 



Startseite ▶ Ausland ▶ Amerika ▶ US-Zulassung für neues Alzheimer-Medikament



Schwere Nebenwirkungen möglich

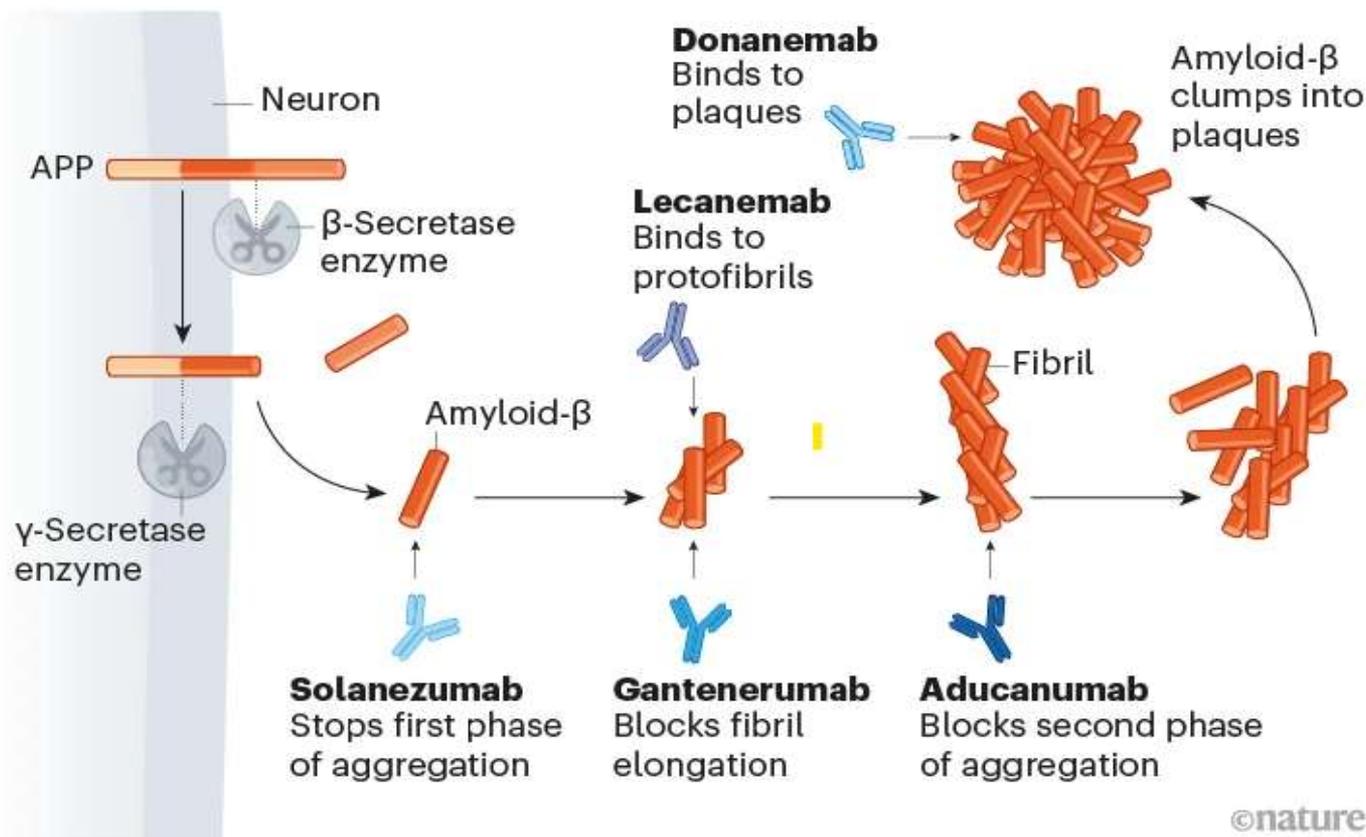
## US-Zulassung für neues Alzheimer-Medikament

Stand: 07.01.2023 13:02 Uhr

# Anti-Amyloid-AK Therapien

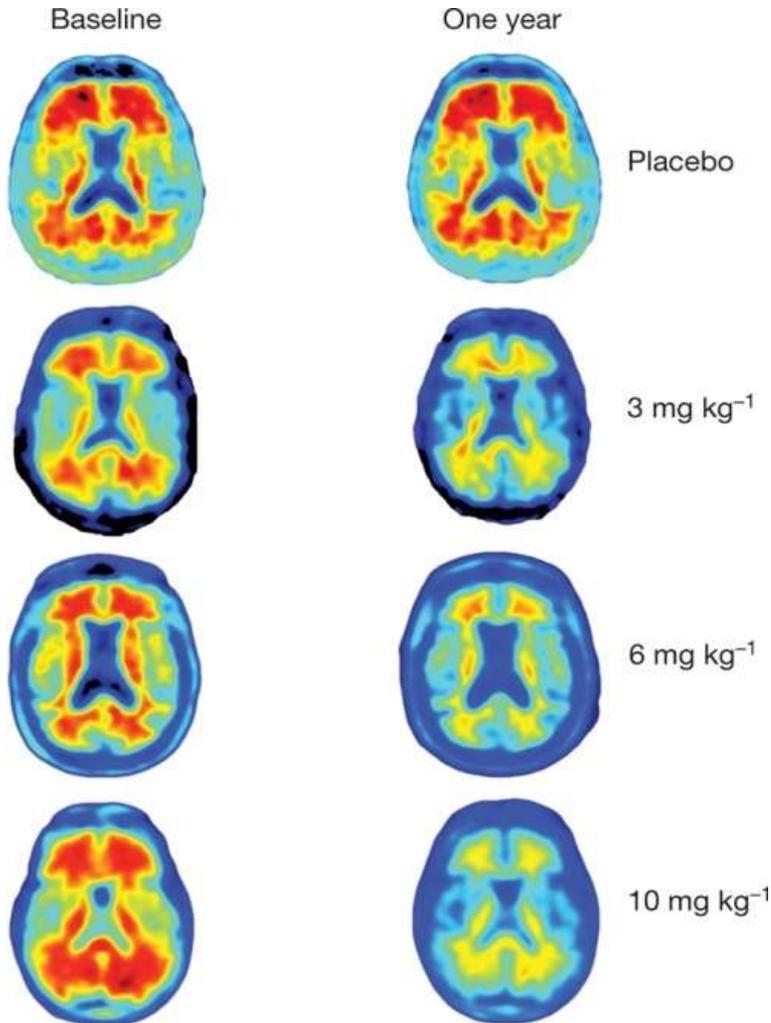
## ANTIBODIES AGAINST AMYLOID

Several clinical trials are testing whether drugs called monoclonal antibodies can stem the symptoms of Alzheimer's by preventing the toxic clumping of amyloid- $\beta$  proteins. This process starts when enzymes cleave the amyloid precursor protein (APP). Amyloid- $\beta$  proteins elongate into fibrils and then nucleate into plaques. All of the drugs bind to amyloid- $\beta$ , but their primary targets in the process are different.

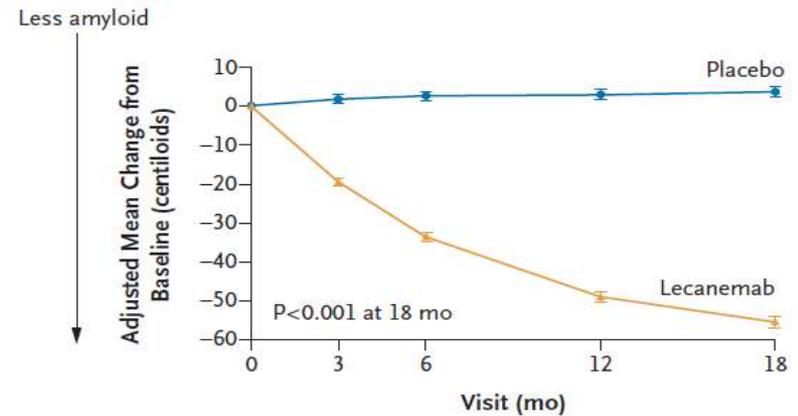


# Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien

van Dyck CH et al. *N Engl J Med.* 2023 Jan;388(1):9–21; Sims R et al. *JAMA.* 2023 Aug;330(6):512–27



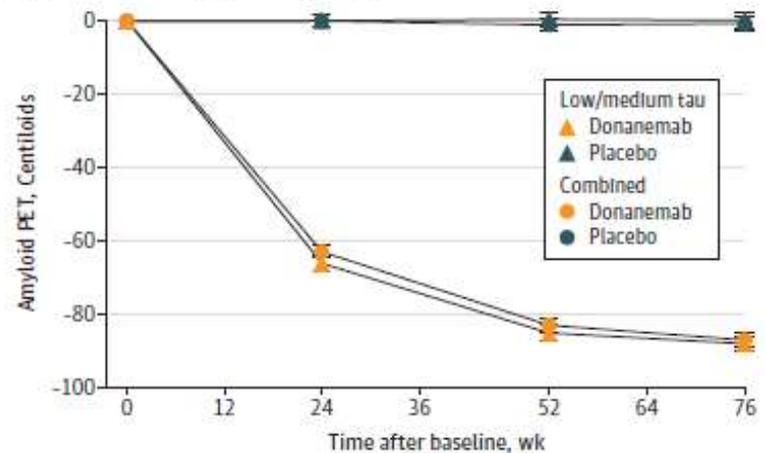
**B Amyloid Burden on PET**



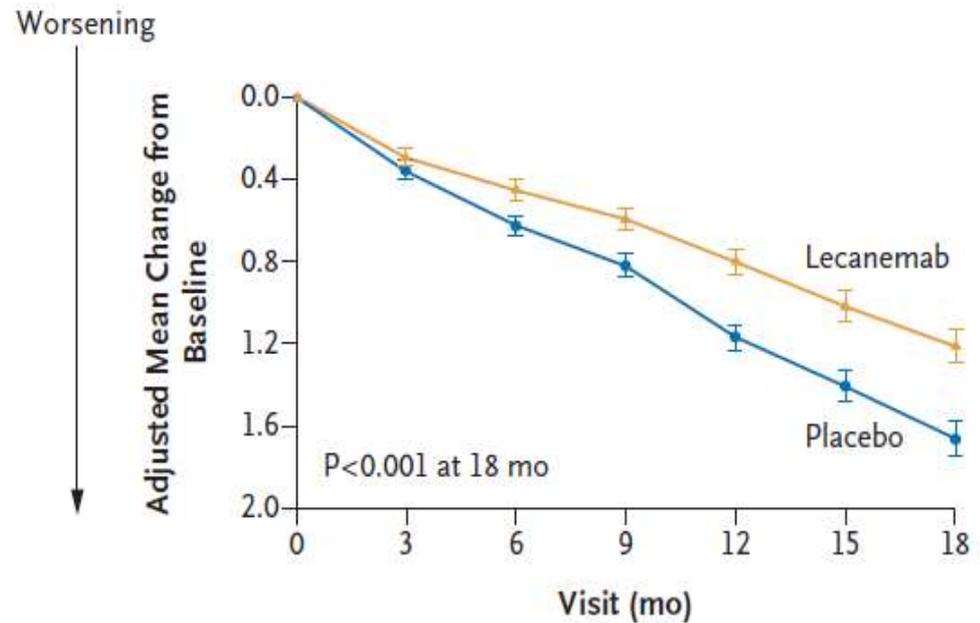
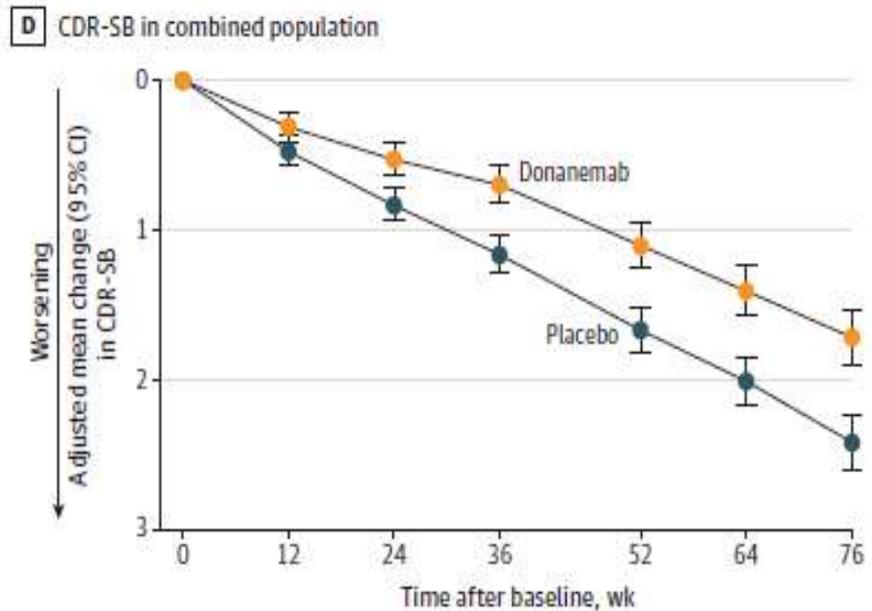
**No. of Participants**

Lecanemab	354	296	275	276	210
Placebo	344	303	286	259	205

**A Adjusted mean change (95% CI) in amyloid PET**



## Antikörpertherapien gegen Amyloid-Protein

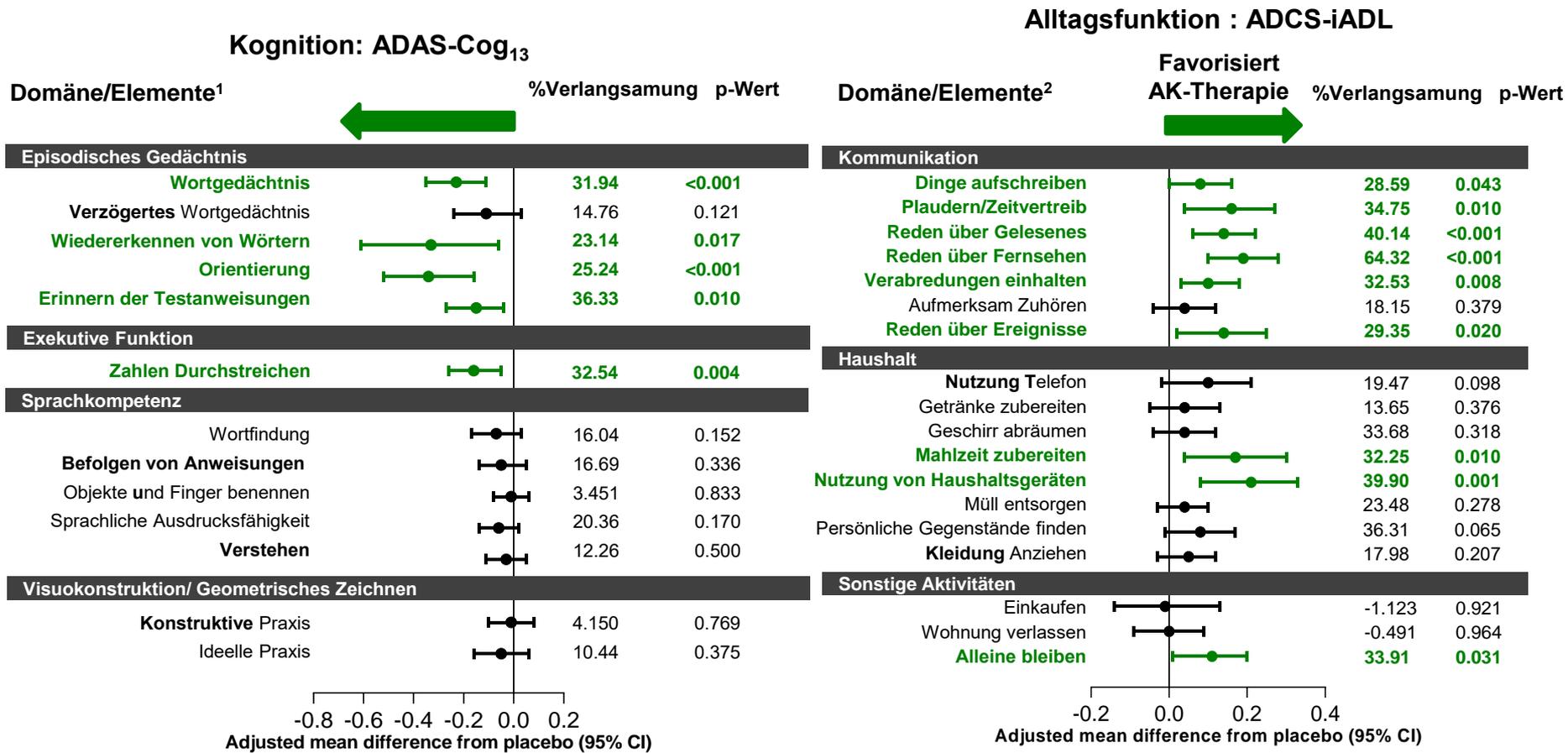


No. of participants	0	12	24	36	52	64	76
Placebo	838	825	784	752	713	678	672
Donanemab	794	774	731	682	650	603	598

No. of Participants	0	3	6	9	12	15	18
Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757

Sims R et al. JAMA. 2023 Aug;330(6):512–27  
van Dyck CH et al. N Engl J Med. 2023 Jan;388(1):9–21.

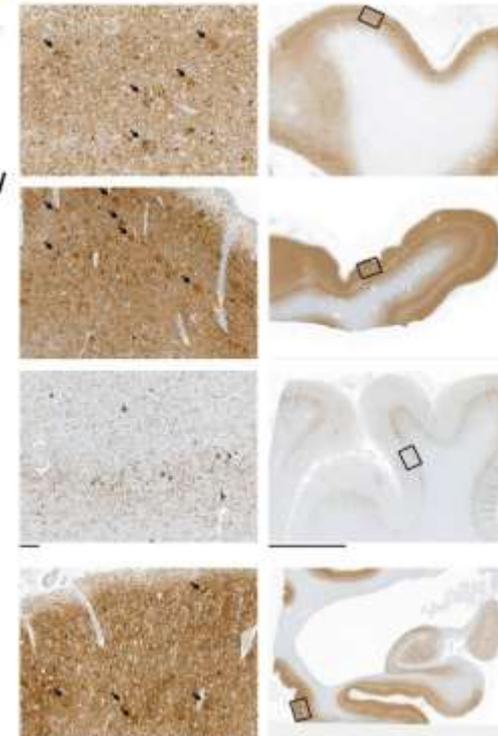
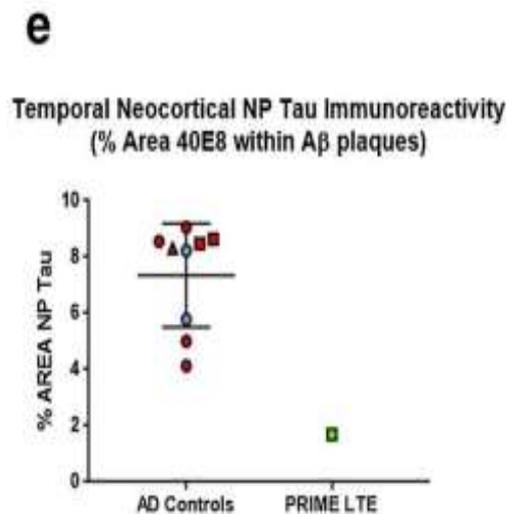
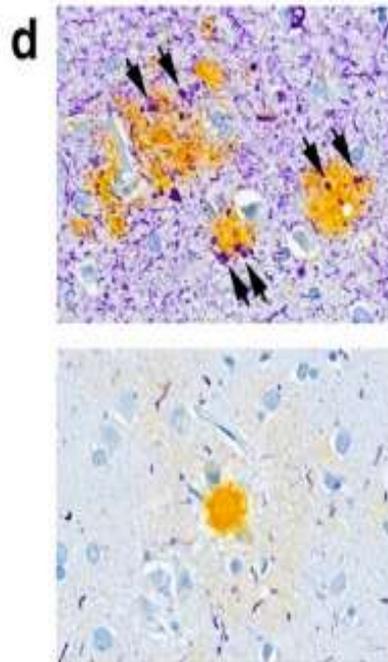
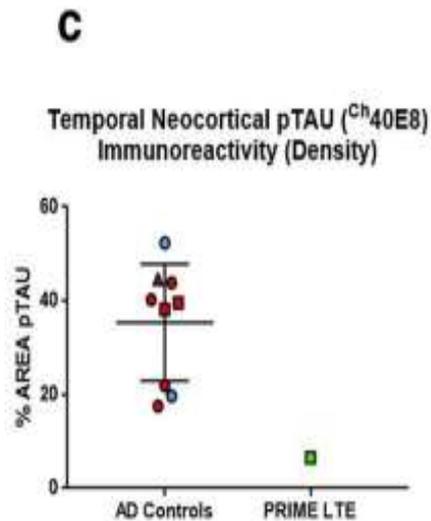
## Antikörpertherapien gegen Amyloid-Protein



## Alzheimer disease neuropathology in a patient previously treated with aducanumab

Edward D. Plowey<sup>1</sup>  · Thierry Bussiere<sup>1</sup> · Raj Rajagovindan<sup>1</sup> · Jennifer Sebalusky<sup>1</sup> · Stefan Hamann<sup>1</sup> · Christian von Hehn<sup>1</sup> · Carmen Castrillo-Viguera<sup>1</sup> · Alfred Sandrock<sup>1</sup> · Samantha Budd Haeberlein<sup>1</sup> · Christopher H. van Dyck<sup>3</sup> · Anita Huttner<sup>2</sup>

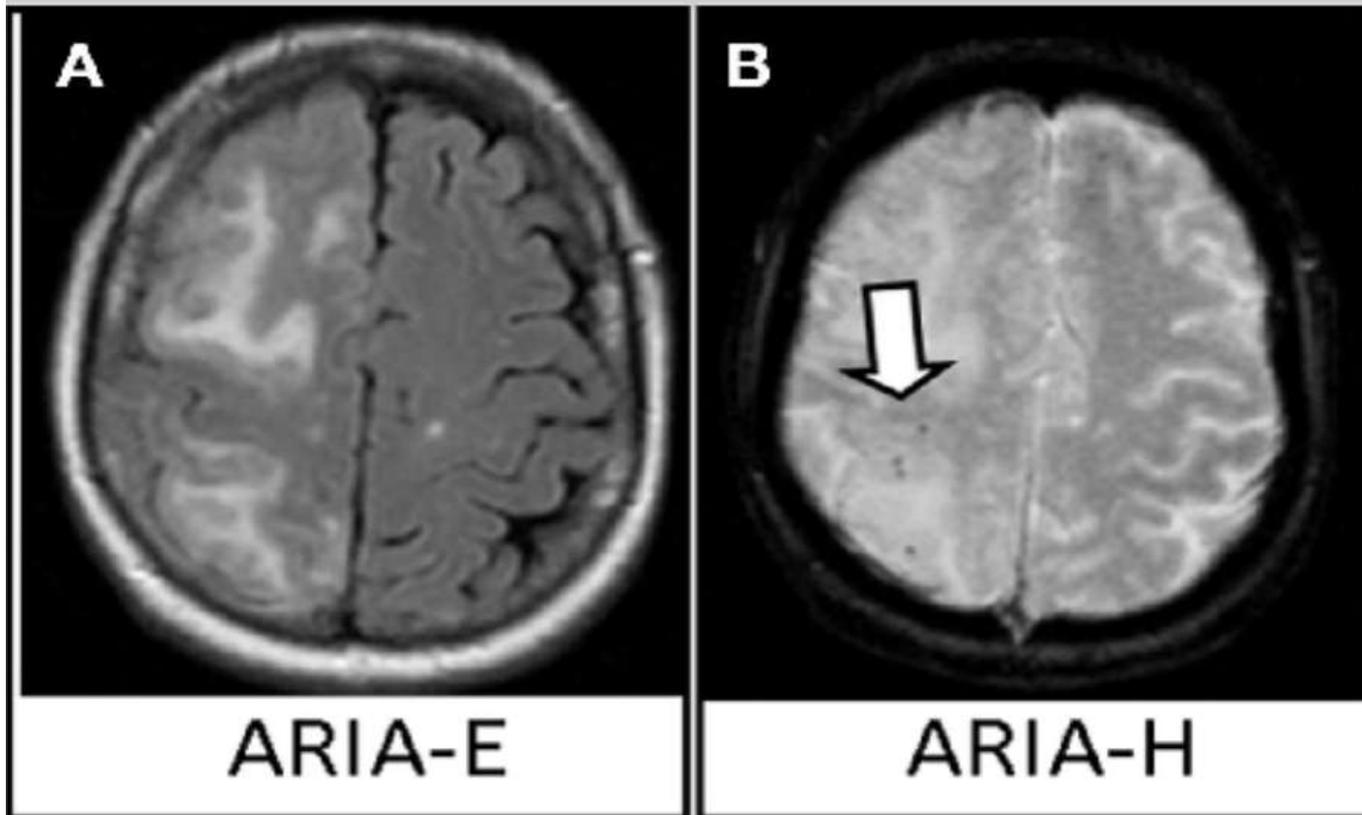
Acta Neuropathologica (2022) 144:143–153  
<https://doi.org/10.1007/s00401-022-02433-4>



*Jeong SY et al. Neurology. 2022 Nov;99(19):e2092–10*

## Nebenwirkungsprofil der Antikörpertherapie

### Immunotherapy-induced ARIA



# Update: Therapie der Alzheimererkrankung



tagesschau

Sendung verpasst?



Startseite ▶ Ausland ▶ Alzheimer-Wirkstoff Lecanemab vor Zulassung in der EU



Wirkstoff Lecanemab

## Alzheimer-Medikament vor Zulassung in der EU

*Stand: 14.11.2024 21:11 Uhr*

# Update: Therapie der Alzheimererkrankung

## Alzheimer: EU-Entscheidung zu Lecanemab verzögert sich

🕒 Donnerstag, 23. Januar 2025

Deutsches  
Ärzteblatt

News > Ausland > Alzheimer: EU-Entscheidung zu Lecanemab verzögert sich



/picture alliance, Geisler-Fotopress, Dwi Anoraganingrum

# Umsetzen der Therapie im klinischen Alltag

## Appropriate Use Recommendations (AUR)

### Empfehlungen für den klinischen Einsatz in den USA:

1. Relativ eng an den Studienkriterien
2. Ausnahme: Einnahme von Antikoagulantien ist Ausschlusskriterium
3. Aufklärung, dass keine Lyse-Therapie empfohlen wird.
4. ApoE-Screening und Risikoauflärung mit shared-decision making wird empfohlen.

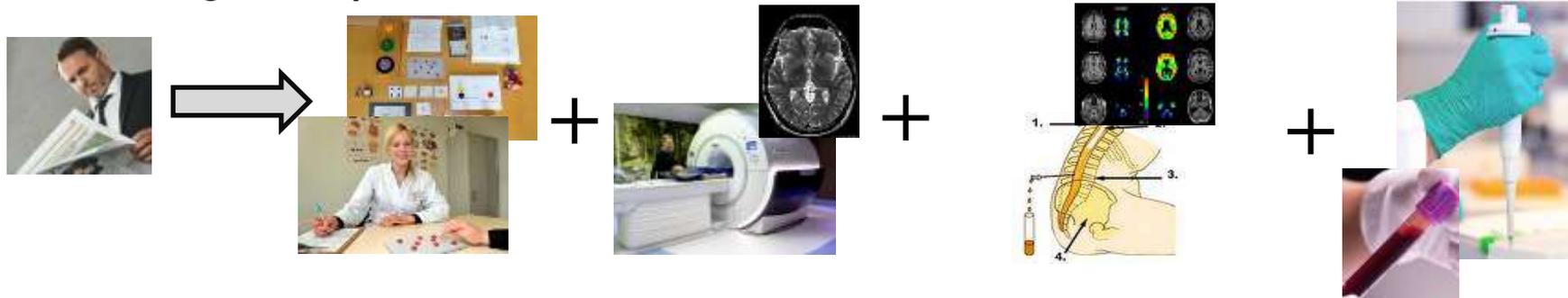


### EMA-Kriterien:

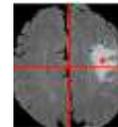
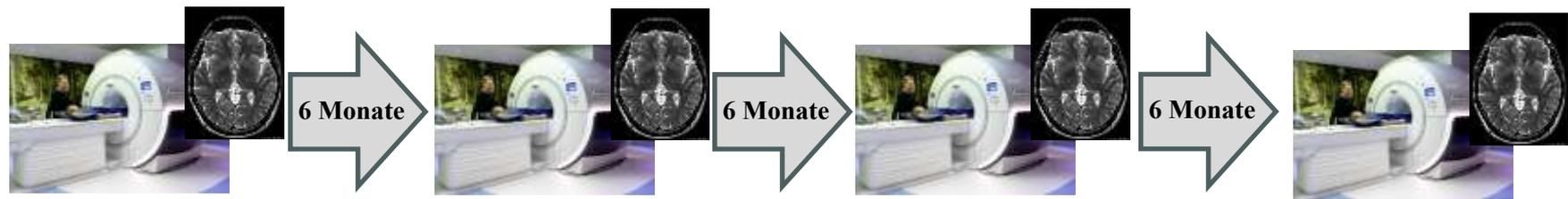
1. Keine Antikoagulation, keine ApoE-Homozygotie
2. Verpflichtende ARIA-Trainingsprogramme für healthcare professionals
3. **Die Behandlung erfolgt über ein zentrales Registrierungssystem, das im Rahmen eines Programms mit kontrolliertem Zugang stattfindet.**
4. EU-weite Registerstudie von Lecanemab-Patienten

# Ist die Therapie im klinischen Alltag umsetzbar?

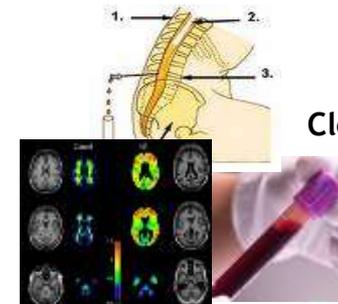
## 1. Screening: Therapieindikation?



## 2. Therapiemonitoring



Neuroradiolog.  
Interpretation?



# Leitliniengerechte Diagnose der frühen Alzheimerkrankheit

## Der klassische Alzheimer-Erkrankte



# Was meinen Sie?

Wie hoch ist das Risiko, bei einer leichten kognitiven Störung mit positiven Alzheimer-Biomarkern (Amyloid & Tau) innerhalb der nächsten 5 Jahre eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln?

1. ~10%
2. ~33%
3. ~80%
4. ~90%

# Was meinen Sie?

Wie hoch ist das Risiko, bei einer leichten kognitiven Störung mit positiven Alzheimer-Biomarkern (Amyloid & Tau) innerhalb der nächsten 5 Jahre eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln?

1. ~10%
2. ~33%
3. ~80%
4. **~90%**



# Leitliniengerechte Diagnose der frühen Alzheimerkrankheit

## Erlauben einer frühen Diagnose

### 4.2.1 Diagnose der Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung

16	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit kann bei typischer Symptomausprägung und eindeutigem Biomarkerhinweis (Tau- und beta-Amyloid-Pathologie) für das Vorliegen einer Alzheimer-Pathologie auch im Stadium der leichten kognitiven Störung gestellt werden.	
	Literatur: (92) (93) (85) PMID: 33933186	
	90 % Konsens	





STARTSEITE NEWS POLITIK REGIO UNTERHALTUNG SPORT FUSSBALL LIFESTYLE RATGEBER GESUNDHEIT SEX & LIEBE AUTO SPIELE DEALS

BILD > [Leben & Wissen](#) > [Medizin](#) > Alzheimer: Bluttest sagt Demenz 15 Jahre vor Diagnose voraus

**BREAKING  
NEWS**

MOND ZU LANDE +++ RAKETEN-START VERSCHOBEN! WARUM ES SO SCHWER IST, AUF DEM MOND ZU LANDE

13.02.2024 - 12:40 Uhr

**90-prozentige Genauigkeit**

# Demenz schon 15 Jahre vor Diagnose im Blut sichtbar

**Neue Erkenntnisse könnten Bluttests und Medikamente voranbringen**



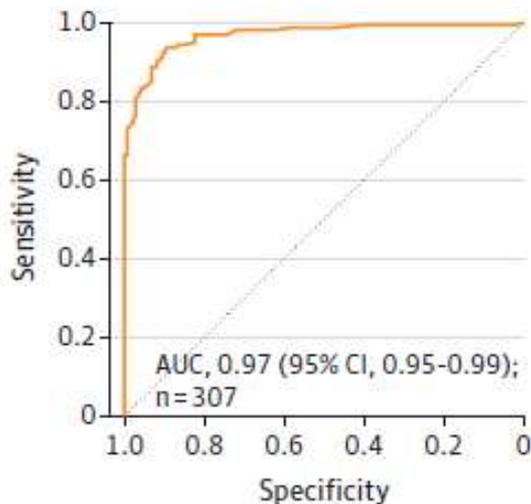
## Neue und genauere Diagnosemethoden

JAMA | **Original Investigation**

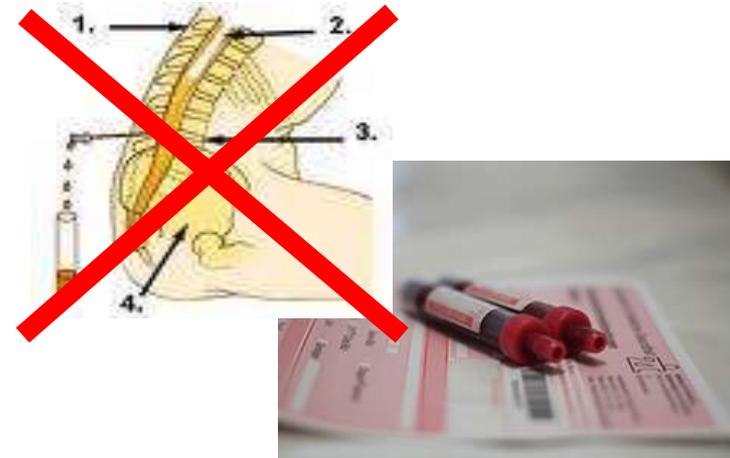
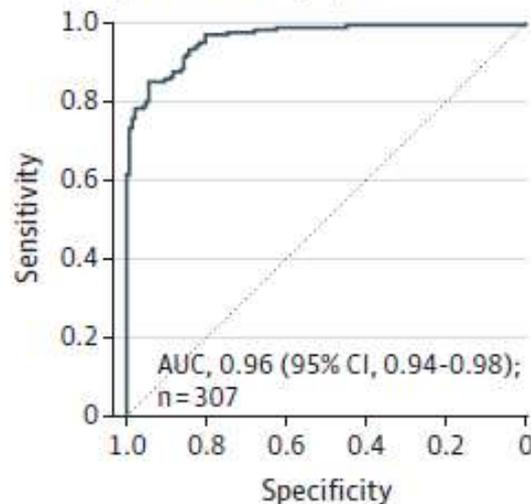
### Blood Biomarkers to Detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care

Sebastian Palmqvist, MD, PhD; Pontus Tideman, MSc; Niklas Mattsson-Carlgren, MD, PhD; Suzanne E. Schindler, MD, PhD; Ruben Smith, MD, PhD; Rik Ossenkoppele, PhD; Susanna Calling, MD, PhD; Tim West, PhD; Mark Monane, MD, MBA; Philip B. Verghese, PhD; Joel B. Braunstein, MD, MBA; Kaj Blennow, MD, PhD; Shorena Janelidze, PhD; Erik Stomrud, MD, PhD; Gemma Salvadó, PhD; Oskar Hansson, MD, PhD

**C** ROC curve for APS2<sup>a</sup> in primary care (single-batch analysis)



**D** ROC curve for percentage of p-tau217<sup>b</sup> in primary care (single-batch analysis)



Bildquelle <https://www.wissenschaft.de/gesundheits-medizin/blut-und-urintest-zur-krebsfrueherkennung/>

# Versorgungsalltag: Gestern – heute – morgen

*Wir sind an der Schwelle zur Alzheimer Versorgung von Morgen*

## Screening



Einfache,  
klinische/kognitive  
Untersuchung



Digitale  
Biomarker



Blutbasiert<sup>b</sup>



Digitale  
Biomarker  
Daten

**Hausarzt/Facharzt**

## Diagnostische Phase



Klinische/kognitiv  
e Untersuchung



Liquor Biomarker<sup>a</sup> oder Amyloid/  
Tau PET Bildgebung



Blutbasiert<sup>b</sup>

**Facharzt/Zentrum**

## Therapie



Symptomatische  
Therapie



Krankheits-  
modifizierende  
Therapien



Klinische/kognitiv  
e Untersuchung



Nebenwirkungen/  
Bildgebung

**Zentrum → Facharzt**

# Versorgungsleitfaden Alzheimer

Auf Initiative der drei Berufsverbände der Fächer **Neurologie** (BDN), **Psychiatrie** (BVDP) und **Nervenheilkunde** (BVDN) soll dieser praxistaugliche Leitfaden zu einer langfristigen Verbesserung der **Prävention** und **Versorgung** von Patienten mit einer Alzheimer Erkrankung in Deutschland beitragen.

Der Leitfaden fokussiert sich auf die frühen Stadien der Alzheimer Krankheit und richtet sich an alle, die sich mit der Prävention und Früherkennung der Alzheimer Krankheit beschäftigen. Er wird sich über die Zeit durch Aktualisierungen und Ergänzungen weiterentwickeln. Inhaltlich halten wir uns weitgehend an die **S3 Leitlinien Demenzen** sowie bei den neuen Therapien an die entsprechenden Fachinformationen.

Um als Arbeitsinstrument im Klinik- sowie Praxisalltag praktisch anwendbar zu sein, wurden die Informationen zum Teil deutlich komprimiert.

Über diese Initiative



## Alzheimer-Prävention & Diagnostik

Gehirngesundheit  
und Prävention

Diagnostik

Diagnostik  
(Schema)

ApoE 4

## Alzheimer-Therapien

Therapieschema

### Alzheimer-Therapien nach Stadium

Leichte kognitive Störung (MCI)

Leichte Alzheimer-Demenz

Mittlere Alzheimer-Demenz

Schwere Alzheimer-Demenz

### Alzheimer-Therapien nach Therapietypus

Nicht-medikamentöse  
Therapien

Antidementive Therapien

# Ausblick: Therapie der Alzheimererkrankung

## Therapiestrategie „Brainshuttle“

REPORT

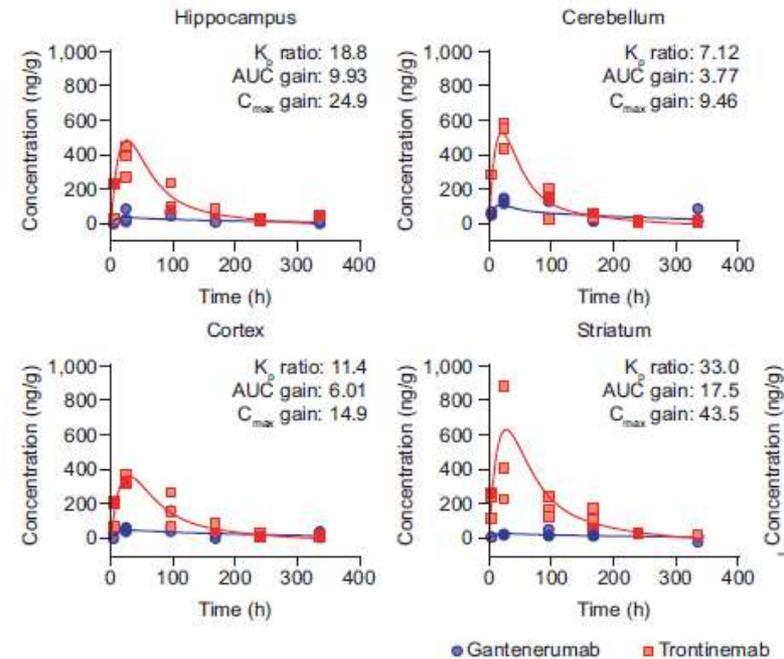
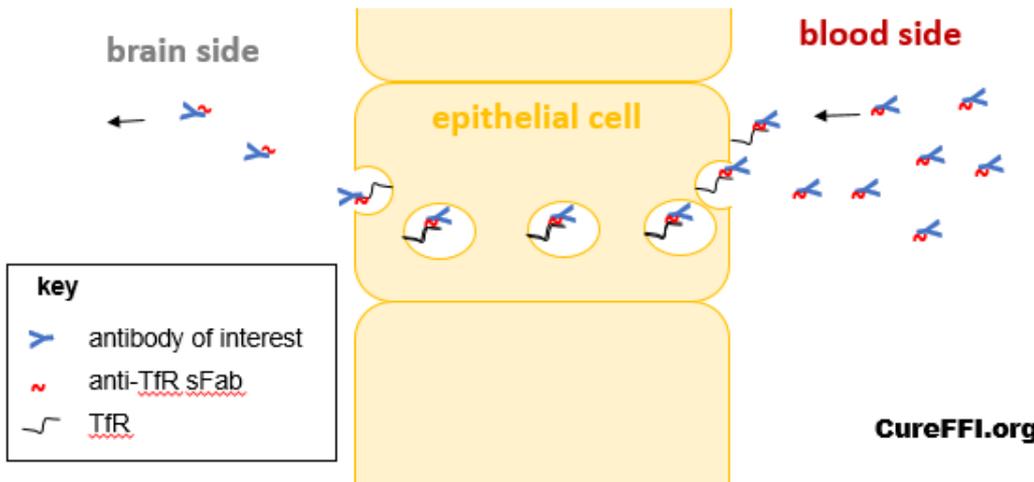
OPEN ACCESS [Check for updates](#)

### Delivery of the Brainshuttle™ amyloid-beta antibody fusion trontinemab to non-human primate brain and projected efficacious dose regimens in humans

Hans Peter Grimm<sup>a</sup>, Vanessa Schumacher<sup>a</sup>, Martin Schäfer<sup>b</sup>, Sabine Imhof-Jung<sup>b</sup>, Per-Ola Freskgård<sup>a</sup>, Kevin Brady<sup>a</sup>, Carsten Hofmann<sup>a</sup>, Petra Rieger<sup>b</sup>, Tilman Schlothauer<sup>b</sup>, Ulrich Göpfert<sup>b</sup>, Maximilian Hartl<sup>b</sup>, Sylvia Rottach<sup>b</sup>, Adrian Zwick<sup>b</sup>, Shanon Seger<sup>a</sup>, Rachel Neff<sup>a</sup>, Jens Niewoehner<sup>b</sup>, and Niels Janssen<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Neuroscience and Rare Diseases, Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland; <sup>b</sup>Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Large Molecule Research, Roche Innovation Center Munich, Munich, Germany

### transcytosis with the "Brain Shuttle"



# Ausblick: Therapie der Alzheimererkrankung



DRUG DEVELOPMENT  
POSTER PRESENTATION

## evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating the neuroprotective effects of semaglutide in early Alzheimer's disease

Alireza Atri<sup>1,2</sup> | Howard H. Feldman<sup>3</sup> | Charlotte Thim Hansen<sup>4</sup> | Julie Broe Honore<sup>4</sup> | Peter Johannsen<sup>4</sup> | Filip Krag Knop<sup>5,6,7,8</sup> | Pernille Poulsen<sup>4</sup> | Lars Lau Raket<sup>4</sup> | Mary Sano<sup>9</sup> | Hilikka Soininen<sup>10</sup> | Jeffrey Cummings<sup>11</sup>

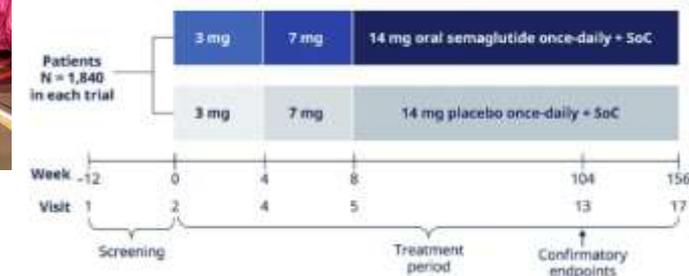
Glucagon-like peptide-1 class drugs show clear protective effects in Parkinson's and Alzheimer's disease clinical trials: A revolution in the making?

Christian Hölscher

Alumni: Academy of Innovation in Medical Science, Neurodegeneration Research Group, 457100 Xinhai, Bremen, Germany, China



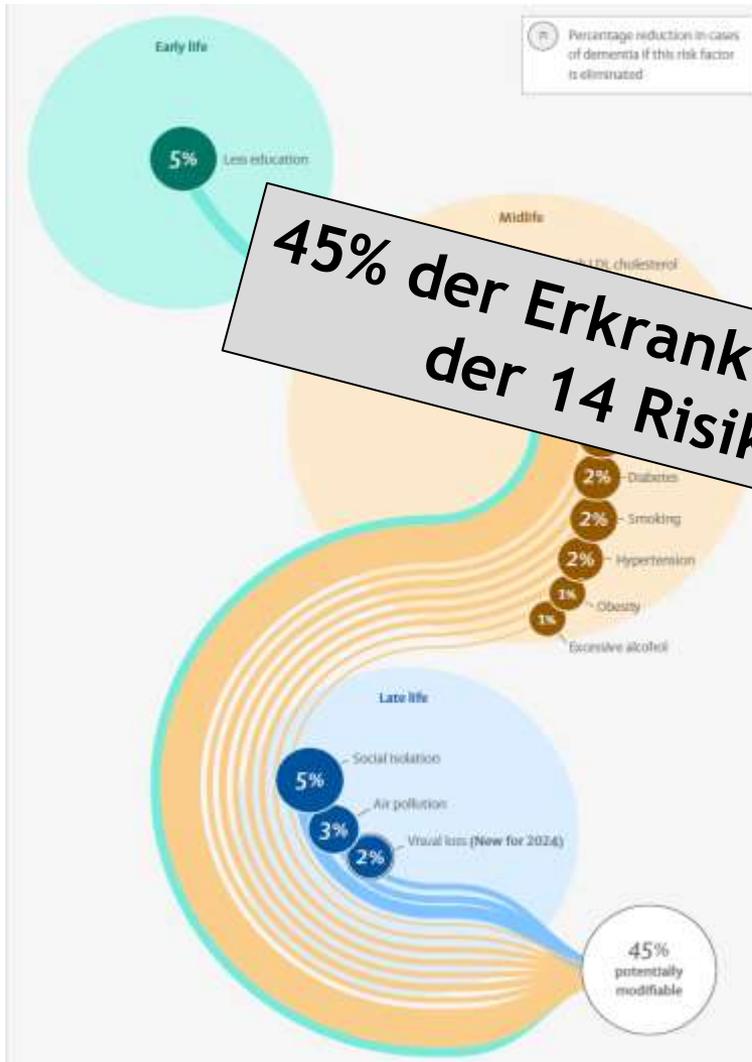
Figure 2. Study design of the evoke and evoke+ trials



# Beeinflussbare Risikofaktoren der Demenzerkrankungen

Livingston G et al. 2024

2024 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2024 Aug;396(10248):413–46.



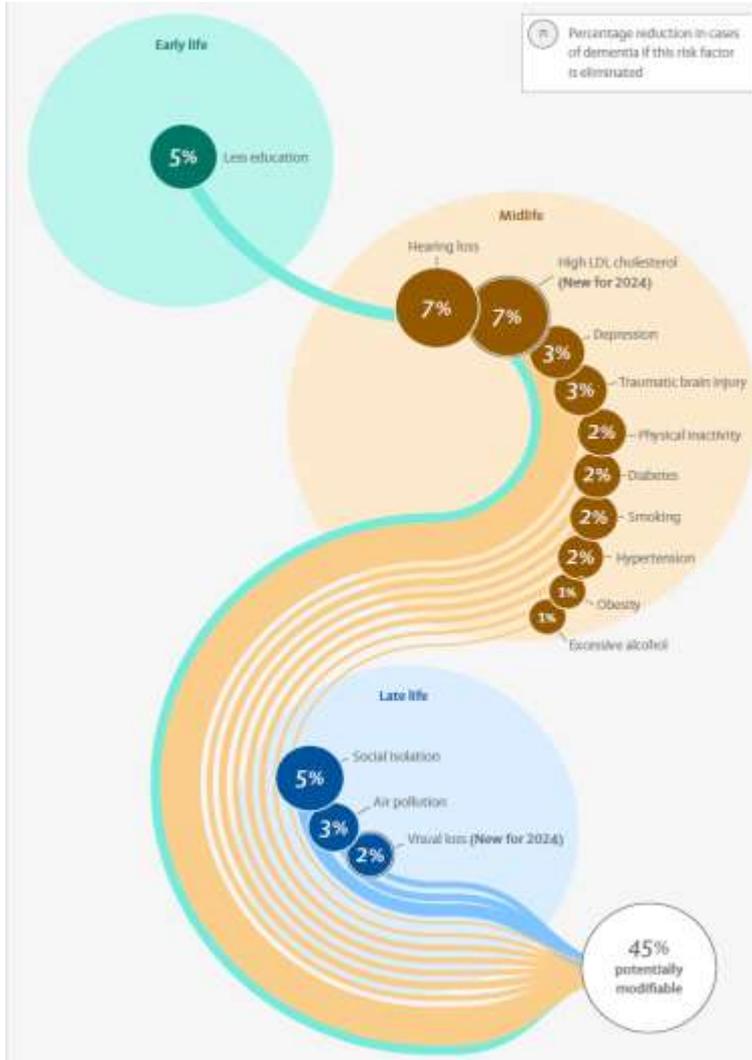
## Beeinflussbare Risikofaktoren, um alltagsrelevante kognitive Einschränkungen abzuwenden

1. Geringe Bildung
2. Bluthochdruck
3. unbehandelte Schwerhörigkeit
4. Rauchen
5. Übergewicht (> BMI 30)
6. Diabetes
7. Exzessiver Alkoholkonsum (> 21 Units/Woche)
8. Diabetes
9. geringe soziale Einbindung
10. Übermäßiger Alkoholkonsum (> 21 Units/Woche)
11. Schädelhirntraumata
12. Luftverschmutzung
13. Erhöhtes LDL Cholesterin
14. Sehstörungen

# Beeinflussbare Risikofaktoren der Demenzerkrankungen

Livingston G et al. 2024

2024 report of the Lancet Commission. Lancet. 2024 Aug;396(10248):413–46.

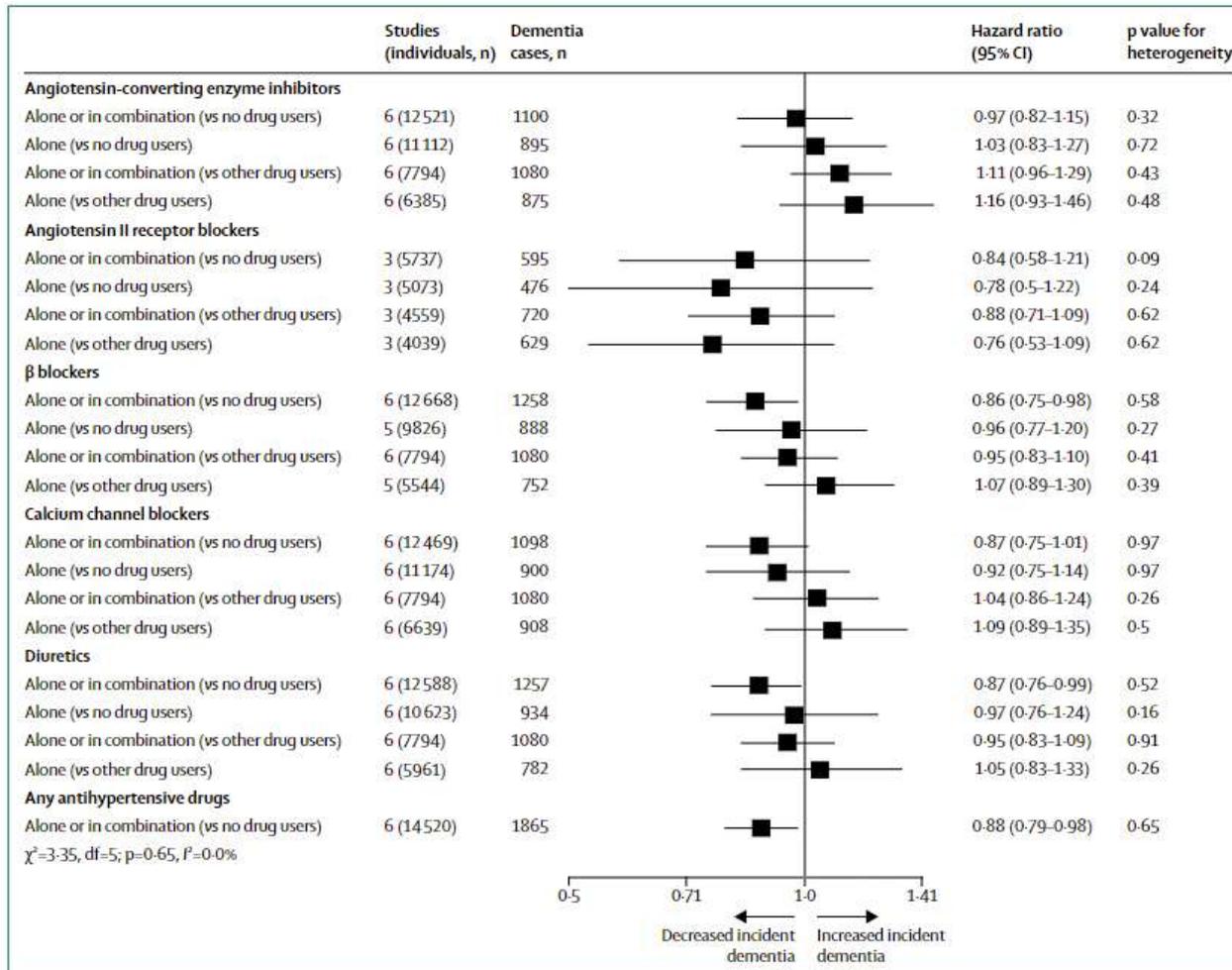


## Beeinflussbare Risikofaktoren, um alltagsrelevante kognitive Einschränkungen abzuwenden

1. Geringe Bildung
2. Bluthochdruck
3. unbehandelte Schwerhörigkeit
4. Rauchen
5. Übergewicht (> BMI 30)
6. Depressionen
7. körperliche Inaktivität
8. Diabetes
9. geringe soziale Kontakte
10. Übermäßiger Alkoholkonsum (>21 Units/Woche)
11. Schädelhirntraumata
12. Luftverschmutzung
13. Erhöhtes LDL Cholesterin
14. Sehstörungen

# Beeinflussbare Risikofaktoren der Demenzerkrankungen

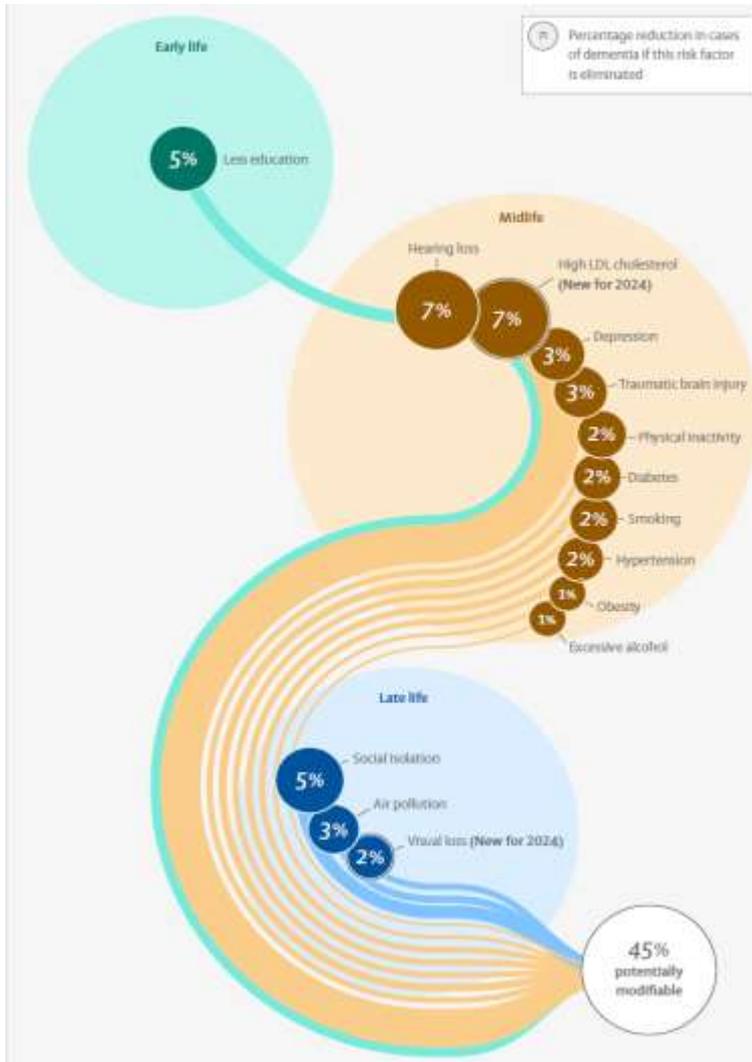
Livingston G et al. 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Aug;396(10248):413–46.



# Beeinflussbare Risikofaktoren der Demenzerkrankungen

Livingston G et al. 2024

2024 report of the Lancet Commission. Lancet. 2024 Aug;396(10248):413–46.



## Beeinflussbare Risikofaktoren, um alltagsrelevante kognitive Einschränkungen abzuwenden

1. Geringe Bildung
2. Bluthochdruck
3. unbehandelte Schwerhörigkeit
4. Rauchen
5. Übergewicht (> BMI 30)
6. Depressionen
7. körperliche Inaktivität
8. Diabetes
9. geringe soziale Kontakte
10. Übermäßiger Alkoholkonsum (>21 Units/Woche)
11. Schädelhirntraumata
12. Luftverschmutzung
13. Erhöhtes LDL Cholesterin
14. Sehstörungen



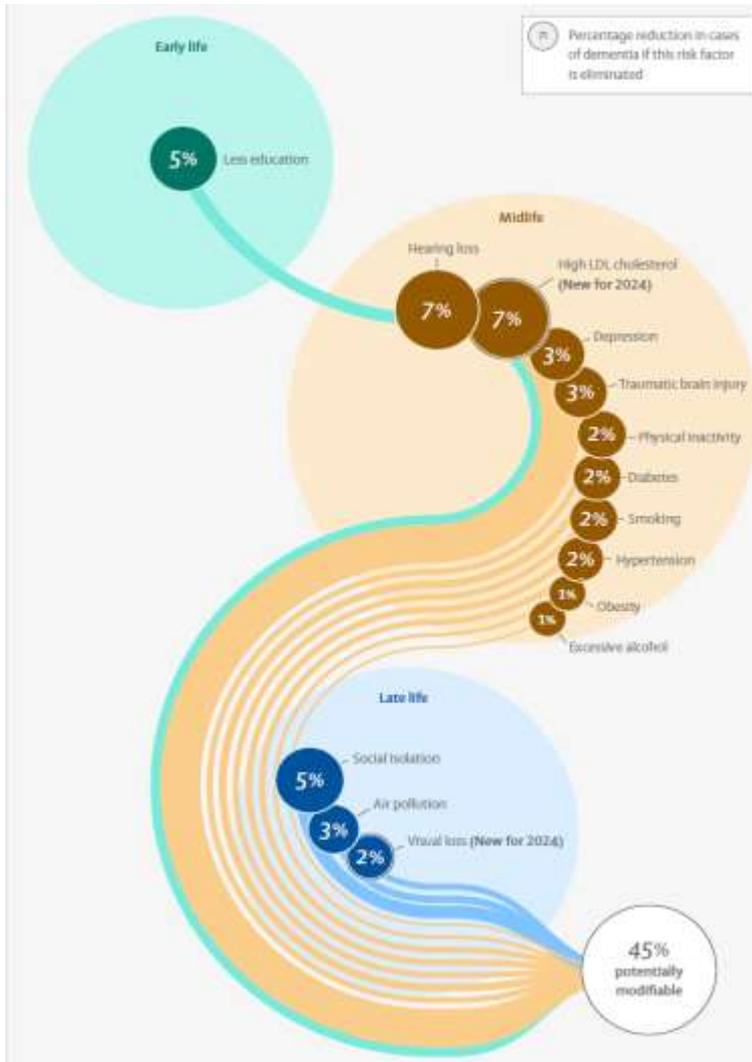
= 1 Unit

0.9  
425ml

# Beeinflussbare Risikofaktoren der Demenzerkrankungen

Livingston G et al. 2024

2024 report of the Lancet Commission. Lancet. 2024 Aug;396(10248):413–46.



## Beeinflussbare Risikofaktoren, um alltagsrelevante kognitive Einschränkungen abzuwenden

1. Geringe Bildung
2. Bluthochdruck
3. unbehandelte Schwerhörigkeit
4. Rauchen
5. Übergewicht (> BMI 30)
6. Depressionen
7. körperliche Inaktivität
8. Diabetes
9. geringe soziale Kontakte
10. Übermäßiger Alkoholkonsum (>21 Units/Woche)
11. Schädelhirntraumata
12. Luftverschmutzung
13. Erhöhtes LDL Cholesterin
14. Sehstörungen



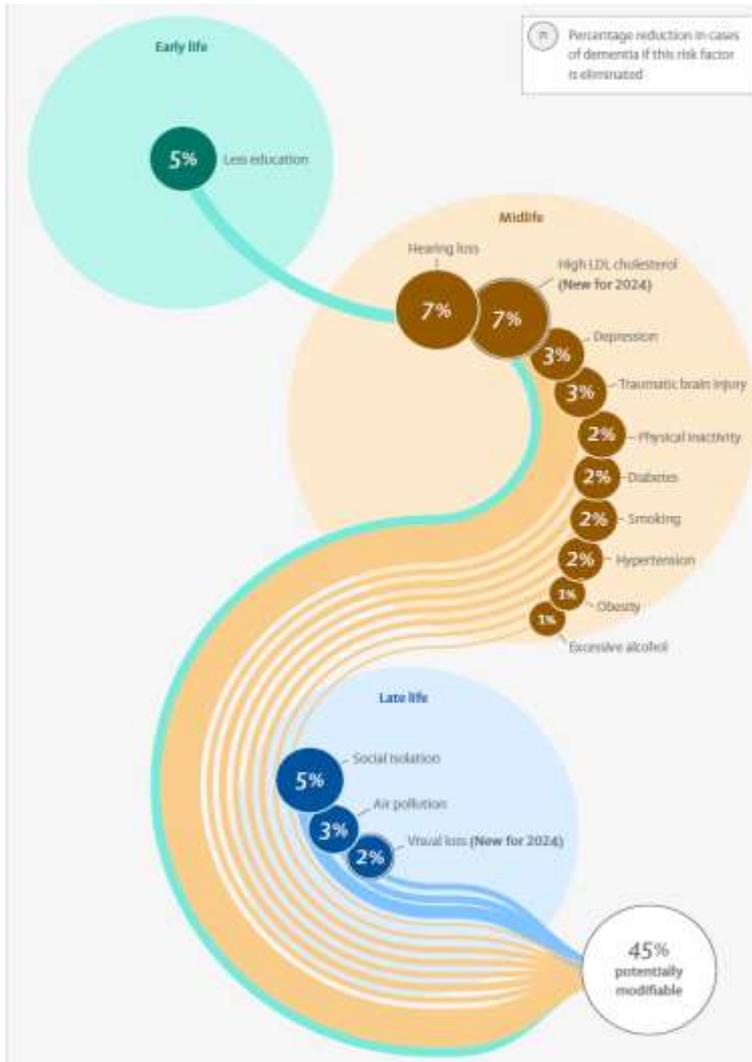
= 1 Unit

0.9  
425ml

# Beeinflussbare Risikofaktoren der Demenzerkrankungen

Livingston G et al. 2024

2024 report of the Lancet Commission. Lancet. 2024 Aug;396(10248):413–46.



## Beeinflussbare Risikofaktoren, um alltagsrelevante kognitive Einschränkungen abzuwenden

1. Geringe Bildung
2. Bluthochdruck
3. unbehandelte Schwerhörigkeit
4. Rauchen
5. Übergewicht (> BMI 30)
6. Depressionen
7. körperliche Inaktivität
8. Diabetes
9. geringe soziale Kontakte
10. Übermäßiger Alkoholkonsum (>21 Units/Woche)
11. Schädelhirntraumata
12. Luftverschmutzung
13. Erhöhtes LDL Choles
14. Sehstörungen





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



**Prof. Dr. med. Thomas Duning**  
Gesundheit Nord gGmbH  
Klinikverbund Bremen

Klinik für Neurologie  
mit Institut für klinische Neurophysiologie  
und Neurologische Frührehabilitation

**1904**  
foundation year

**2000**  
staff

**905**  
beds

**19000**  
patients per year

GESUNDHEIT NORD  
KLINIKVERBUND BREMEN

[thomas.duning@gesundheitnord.de](mailto:thomas.duning@gesundheitnord.de)