



WIENER WIRTSCHAFTSKREIS

Alzheimer





Univ.-Prof. Dr. Rudolf Taschner
Vorsitzender des Wiener Wirtschaftskreises

Der 2017 von der Wiener Wirtschaftskammer (WKW) ins Leben gerufene Wiener Wirtschaftskreis versteht sich als Denkfabrik in Wirtschafts- und Gesellschaftspolitik. Seine Funktion ist es, innovative Lösungen aufzuzeigen, in die Diskussion einzubringen und beratend zu wirken. Aufgrund der Initiative von DI Walter Ruck, Präsident der WKW, erweitert der Wiener Wirtschaftskreis seine Expertenrunde mit ausgewiesenen Fachleuten aus der Medizin und dem Gesundheitswesen, um auf die unser aller Wohlbefinden betreffenden Themen sein Augenmerk zu richten.

Das vorliegende Papier widmet sich einem dieser Themen: der unheimlichen Alzheimerkrankheit, eine schlimme Form des Verlustes geistiger Funktionen, die bereits zu Beginn des vorigen Jahrhunderts vom deutschen Psychiater und Neuropathologen Alois Alzheimer beschrieben wurde. Es dürften rund zwei Drittel aller Demenzerkrankungen, bei denen kognitive, soziale und emotionale Fähigkeiten in Verlust geraten, auf den Morbus Alzheimer beruhen.

Das vorliegende Papier widmet sich vielen Fragen und Problemen, die mit dem Thema Alzheimer verbunden sind:

- Wie sehr ist man sich über die Ursachen der Erkrankung im Klaren? Kann man aus den vermuteten Ursachen mögliche Verhaltensweisen ableiten, die den Ausbruch der Erkrankung verhindern oder zumindest verzögern?
- Wie weit ist die Forschung zur Behandlung des Morbus Alzheimer gediehen? Wie stehen die Chancen auf Heilung oder zumindest auf Linderung?
- Wie ist dem individuellen Schicksal bei einer Diagnose Alzheimer zu begegnen, einerseits wenn man selbst von dieser Heimsuchung betroffen ist, andererseits für die nahen Angehörigen, auf die schwere Zeiten harren? Welche Möglichkeiten gibt es, die Pflege so für den Erkrankten und für die Angehörigen zu gestalten, dass sie als erträglich, ja sogar als für alle zuträglich empfunden wird?
- Welcher Aufwand, der sich nicht zuletzt in wirtschaftlichen Daten niederschlägt, ist mit der Behandlung von Alzheimerpatienten und mit der Pflege an Alzheimer Erkrankten verbunden? Allein eine Kennzahl vermittelt die Dringlichkeit dieses Problems: Geschätzt werden in Österreich pro Jahr 4,1 Milliarden Euro für Demenz als Ausgaben veranschlagt.

Wobei zu erwarten ist, dass diese Fragen, insbesondere die letztgenannte, in Zukunft noch drängender werden, da die Demographie – noch nie in der Geschichte Europas standen so viele Alte so wenigen Jungen gegenüber, und Alzheimer ist mit hohem Alter massiv korreliert – uns wenig Wahl lässt.



Peter Dal-Bianco, Präsident der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft, nennt in seinem Artikel profunde Daten zur Therapie des Morbus Alzheimer, die sich gezielt gegen die Ursache richtet, die zu synaptischen Dysfunktionen und Neurodegenerationen, die Auslöser des Krankheitsbildes, führen. Trotz mancher Enttäuschungen bei Therapieansätzen, die sich doch nicht als Durchbruch erwiesen, dürfen wir immer noch auf neue Erkenntnisse und damit auf erfolgreiche Behandlungen hoffen. Die medizinische Forschung ist in diesem Felde mit großem Engagement tätig.

So teilte vor Kurzem die Universität Innsbruck mit, dass das Team um Jerome Mertens im Neural Aging Laboratory am Institut für Molekularbiologie in Kooperation mit Wissenschaftlern des Salk Institutes und der Universität Denver entdeckte, dass Alzheimerneuronen sich in ihrem Stoffwechsel ähnlich

wie Krebszellen verhalten. Die gute Nachricht lautet: In der Krebstherapie gibt es bereits Wirkstoffe, die dieses Verhalten kontern.

Doch bis aus Erkenntnissen wie diesen, vielleicht auch aus gänzlich anderen, jedenfalls aber aus zu wirksamen Therapien führenden Einsichten, breitflächig medizinisch gegen Alzheimer gekämpft wird, bleiben die drängenden anderen oben gestellten Fragen zu beantworten. Thomas Berger, Leiter der Universitätsklinik für Neurologie an der Medizinischen Universität Wien, und seine Mitarbeiterin Elisabeth Stögmayer tragen in dieser Broschüre Wesentliches für eine gründliche Klärung bei. Schließlich packt Alexander Biach in seinem Artikel den Stier bei den Hörnern, indem er sich schon im Titel dem Problem stellt: „Können wir Alzheimer verhindern?“ und darauf umfassend Auskunft gibt.





Können wir Alzheimer verhindern?

Dr. Alexander Biach

Standortanwalt Wien und Direktor-Stv. Wirtschaftskammer Wien

Sie ist wie ein Damokles-Schwert. Sie bedroht uns alle. Richtet nicht nur persönlichen Schaden an, sondern betrifft auch die Angehörigen. Und letztlich verursacht sie auch schwere volkswirtschaftliche Kosten. Die Krankheit heißt Alzheimer und ist eine besonders schwerwiegende Form der krankhaften Veränderung der Gehirnfunktionen, also von Demenz. Rund 70 bis 80 Prozent der Demenzerkrankungen sind Alzheimer. Neben erfreulichen und lobenswerten Forschungsverdienen für die Therapie rückt mit dem steigenden Bewusstsein für die Reichweite des Schadens von Alzheimer das Interesse an präventiven Maßnahmen in den Mittelpunkt. Kann Alzheimer verhindert werden? Man glaubt, ja!

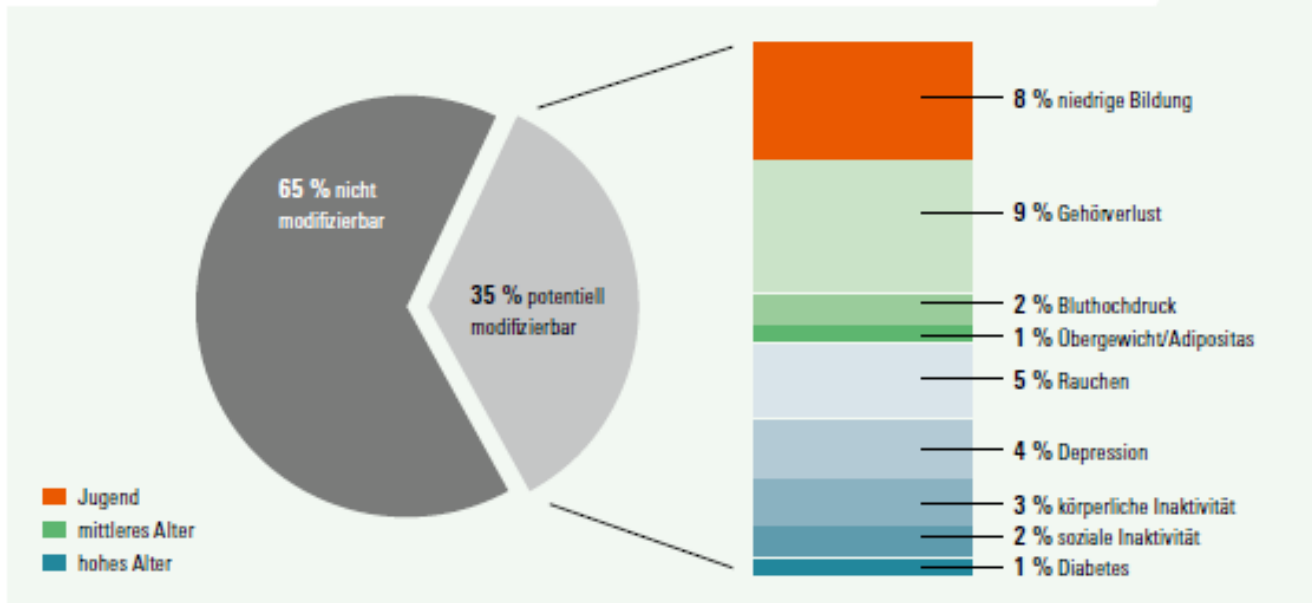
Umfang von Alzheimer

Bleiben wir eingangs noch beim Umfang und beim volkswirtschaftlichen Schaden der Volkskrankheit Alzheimer. Schätzungen von Alzheimer Europe zufolge leiden rund 150.000 Menschen in Österreich an Demenz, womit 100.000 Alzheimer Erkrankte geschätzt werden. Warum geschätzt? Weil diese Zahlen hauptsächlich von der Anzahl der Verschreibung von Antidementiva ausgehen. Antidementiva werden aber nicht für alle Demenz-Therapien zugelassen. Es existiert

daher eine Dunkelziffer, die über dieser Anzahl der Verschreibungen liegt und daher die zuvor geschätzten 100.000 nur eine vorsichtige Hochrechnung sind. Die Zahl der Betroffenen wird höher sein. Wir wissen aus den Verschreibedaten, dass das Medianalter für die Erstverschreibung 82,3 Jahre ist (Wurm et al. 2020). Also erhalten 50% das Medikament schon früher verschrieben, 50% erst später. Mit 65 Prozent hauptsächlich betroffen sind Frauen. Analysieren wir die Situation in Pflegeeinrichtungen, so ergeben Studien, dass 63,5% der Bewohner von demenziellen Erkrankungen betroffen sind. (Höfler et al. 2015). Ergänzende Anhaltspunkte für den Umfang von Demenz gibt eine Erhebung des Sozialministeriums im Jahr 2017 unter hunderttausend Pflegegeldbeziehern. Hier wurde die Hauptdiagnose nach den ICD-10-Codes eingetragen. Es zeigt sich, dass bei 31,7% der Untersuchten als Grund für die PflegegeldEinstufung Demenz eingetragen wurde. An zweiter Stelle kam mit 23% die Erkrankung von Knochen, Muskeln, Sehnen und Gelenken, die häufig in Stürzen mündet (Grasser u. Rudda 2018). All diese Fakten zusammengenommen, gehen Experten davon aus, dass im Jahr 2050 bereits mit 260.000 Demenz-Erkrankungen gerechnet werden kann – also über 180.000 Alzheimer-Fällen.

Potenziell modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren für Demenz

Grafik



Quelle: Daten Livingston et al. (2017), IHS Darstellung.

Auch wirtschaftlich erwirken Alzheimer & Co. schwere Kostenbelastungen. Aktuelle Berechnungen des IHS schätzen Kosten durch Demenz in der Höhe von 2,6 Mrd. Euro jährlich. Demenz verursacht direkte Medizinkosten etwa beim Arztbesuch oder durch Medizinprodukte sowie Kosten für die Pflege – sei es in Pflegeeinrichtungen, durch mobile Dienste oder 24h-Betreuung. Dabei werden die Kosten der informellen Pflege durch Angehörige und in Form von Eigenkosten noch gar nicht hinzugerechnet. Erhebungen des Rechnungshofes belegen, dass für die informelle Pflege nochmal rund 60% der öffentlich getragenen Kosten hinzukommen. Das wären dann zusätzliche 1,5 Mrd. Euro. Wenn wir bedenken, dass Österreich öffentlich und privat über 41 Mrd. Euro an laufenden Gesundheitsausgaben tätigt, so machen die geschätzten 4,1 Mrd. Euro Ausgaben für Demenz bis zu 10% unserer Gesundheitsausgaben aus (Statistik Austria 2019). Es würde sich also auch volkswirtschaftlich rechnen Alzheimer zu verhindern.

Können wir also Alzheimer verhindern?

Teilweise, ja. Tatsächlich wird heute davon ausgegangen, dass sich die molekularen Veränderungen über einen Zeitraum von rund 30 Jahren entwickeln. 30 Jahre also, um effektiv und präventiv dagegenhalten zu können. Das spricht jedenfalls für eine tiefgehende Analyse jener Faktoren, die zu Demenz führen und die wir vielleicht schon frühzeitig berücksichtigen können. Erhebungen zur Demenzforschung gehen davon aus, dass zwar zwei Drittel der Demenzerkrankungen auf Risikofaktoren zurückgehen, die wir nicht wirklich beeinflussen können, ein Drittel kann aber durch entsprechendes Verhalten abgefangen werden (Livingston et al. 2017). Hier steht an erster Stelle die Bildung. Durch entsprechende Bewusstseins- und Persönlichkeitsbildung in der Jugend werden jene Verhaltensweisen vermieden, die später die entsprechenden Indikationen für Demenzerkrankungen auslösen. Schlechte Ernährung, Tabak- und Alkoholkonsum, mangelnde Bewegung, letztlich auch der psychische Stress. Das alles sind in der Erhebung von Livingston jene Faktoren, die schließlich zu Demenz führen. Sich ausreichend zu bewegen, richtig zu ernähren und seine Grenzen in der psychischen Belastung zu erkennen, dazu wird durch entsprechende Bildung der Grundstein gelegt (Riedel et al. 2021).

Auch der Gehörverlust, der mit 9% sogar als Hauptursache für Demenz-Erkrankungen gesehen wird, kann behandelt werden. Regelmäßige Kontrollen, die optimale Versorgung mit Hörakustik-Produkten und die konkrete Schulung der anderen Sinne, wie dem Sehen, fördern die Wahrnehmung auch im Alter.

Die Ansprache der Menschen in Generationenwohneinrichtungen schützt vor Depressionen. Ebenso kann der Einsatz moderner Robotik-Anwendungen bei der Kommunikation mit älteren Menschen helfen. Und das Engagement in Gesellschaftsvereinen oder der

Kirche fördert die soziale Aktivität und wirkt präventiv. Die Untersuchungen zeigen, dass die Forschung an Alzheimertherapien – sowohl aus gesellschaftlicher als auch volkswirtschaftlicher Sicht - unverzichtbar ist. Nur ein Teil der Risikofaktoren kann durch geändertes Lebensverhalten eingefangen werden. Letztlich ist Alzheimer aber auch eine gesellschaftliche Krankheit, die wir durch Eigenverantwortung und durch sozialen Zusammenhalt in gut einem Drittel der Fälle bekämpfen können und so den Sprung „Raus aus der Pflegefalle“ schaffen (Fisa et al. 2021).

Literatur:

- Fisa, B., Bachl, N., Biach, A. (2021). Raus aus der Pflegefalle, Springer
- Grasser, M., Rudda, J. (2018). 25 Jahre Pflegegeld. Entwicklung und Blick in die Zukunft, Soziale Sicherheit 5/2018, <https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/load?contentid=10008.713031&version=1541592351>
- Höfler, S., Benhough, T., Winkler, P., & Griebler, R. (2015). Österreichischer Demenzbericht 2014, Bundesministerium für Gesundheit, Wien
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S.G., Huntley, J., Ames, D., et al. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. The Lancet, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31363-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31363-6/fulltext)
- Riedel, M., Heimerl, N., Institut für Höhere Studien (IHS), Prävention der Pflegebedürftigkeit (2021), Health System Watch der Österreichischen Sozialversicherung, <https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/load?contentid=10008.745078&version=1616496640>
- Statistik Austria, Gesundheitsausgaben 2004-2019, http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsausgaben/019701.html
- Wurm, R., Stamm, T., Reichardt, B., Schwarz, F., Parvizi, T., Silvaieh, S., König, <https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/?contentid=10007.852448&portal=svportalT>, Cetin, H. & Stögmänn, E. (2020). Prescription patterns of antidementives in a high income country: A pharmacoepidemiologic study. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions





Alzheimer Demenz – Burden of Disease

Univ. Prof. Dr. Thomas Berger, Mac, FEAN

Leiter Univ. Klinik für Neurologie

Comprehensive Center for Clinical Neurosciences & Mental Health
Medizinische Universität und Universitätsklinikum AKH Wien

Burden of Disease (Krankheitslast) bezeichnet die Gesamtbelastung, die durch eine Krankheit entsteht und wird durch verschiedene Kennzahlen charakterisiert: Inzidenz (Neuerkrankungen/Jahr), Prävalenz (Anzahl Betroffener), DALY (disability adjusted life-year, Kennzahl zur Quantifizierung der Krankheitsbelastung als Ausdruck des Verlusts eines Lebensjahr-Äquivalents in voller Gesundheit), krankheitsspezifische Mortalität und krankheitsbedingte Kosten.

Der Neurologie Report 2022 der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie¹ und eine aktuelle Studie² fassen die enorme (und in der Öffentlichkeit mitunter wenig wahrgenommene) Dimension der Krankheitslast neurologischer Erkrankungen zusammen: Bei ei-

ner Bevölkerung von 512 Millionen (2017 in der EU28) wurden 308 Millionen neurologische Erkrankungen erfasst, die 21 Millionen DALYs und über 1 Million Todesfälle verursachten. Neurologische Erkrankungen betreffen somit 60% der europäischen Bevölkerung im Laufe ihres Lebens und stehen sowohl bei den DALYs als auch bei den Todesfällen an 3. Stelle nach kardiovaskulären und Tumorerkrankungen. Die krankheitsbedingten Kosten neurologischer Erkrankungen in Europa machten bereits 2010 etwa 800 Milliarden € (in Österreich: 16 Milliarden €) aus³.

Nach einer aktuellen Studie der European Academy of Neurology⁴ gibt es in Europa mehr als 12 Millionen Menschen mit Alzheimer Demenz mit einer jährlichen

¹ Neurologie Report 2022 der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (2022): www.oegn.at/wp-content/uploads/2022/07/Neurologie_Report2022_Stand-4.7.2022_LOW_RES-1.pdf

² Deuschl G, et al (2020): The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health* 5: e551-67.

³ Gustavsson A, et al (2010): Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsych* 21: 718-79.

⁴ Dodel R, Siebert U, Bassetti C, Berger T, Boon Paul: Economic burden of Neurological Disease in Europe 2022 (work in progress)



Mortalität von 500.000. Laut aktuellen Schätzungen leiden in Österreich etwa 150.000 Menschen an einer Demenzerkrankung, davon etwa 70% mit Alzheimer Demenz. Aufgrund der demographischen Entwicklungen wird eine Erhöhung dieser Zahl auf 175.000 bis zum Jahr 2030 und eine Verdoppelung bis 2050 erwartet. An dieser Stelle muss gleich darauf hingewiesen werden, dass diese Hochrechnung nur einen Teil dessen abbildet, was uns in unmittelbarer Zukunft bevorsteht: die Zunahme betrifft nämlich „nur“ die Zahl der Betroffenen mit definitiver Diagnose Alzheimer Demenz (oder zumindest deren Frühphase mit sogenanntem „mild cognitive impairment“). Dem gegenüber steht aber eine zunehmende Anzahl von Menschen mit bislang nicht einkalkuliertem sogenanntem „subjective cognitive decline“, die aber ebenso einer differenzialdiagnostischen Abklärung bedürfen bzw. diese einfordern (werden).

Jetzt schon (genauer gesagt: seit Jahren) ist hingegen eindeutig bekannt, dass die Diagnose Alzheimer Demenz neben der erheblichen individuellen Krankheitsbelastung enorm hohe sozioökonomische Aus-

wirkungen hat. Abgesehen von den direkten Kosten für Diagnostik, Therapie, ambulante und stationäre medizinische und (langzeit-) pflegerische Betreuung, die eine Größenordnung von erheblichen 2,7 Milliarden € im Jahr 2019 in Österreich ausmachten, müssen nach einer aktuellen Studie des Instituts für Höhere Studien⁵ aber weitere assoziierte Kosten, die bislang nicht oder nur unzureichend beachtet wurden, mitbezogen werden. Das betrifft einerseits die Kosten für Erkrankungen als direkte Folgen der Alzheimer Demenz, beispielsweise Infektionen oder (Sturz-) Unfälle, andererseits aber die Kosten für die informelle Pflege von Betroffenen im häuslichen Umfeld durch Angehörige. Die monetären Kosten für die häusliche Pflege von geschätzten 75.000 Betroffenen in Österreich, inklusive der erforderlichen Beaufsichtigungszeit durch Angehörige, machen weitere gigantische 4,9 Milliarden € pro Jahr aus! Und: intangible Kosten für betreuende Angehörige, also beispielsweise deren verminderte Erwerbstätigkeit, deren Reduktion von Freizeit und deren gesundheitlichen Konsequenzen sind bei diesen Berechnungen komplett ausgespart.

⁵ Czypionka T, et al (2021): Volkswirtschaftliche Kosten von Demenz in Österreich. <https://irihs.ihs.ac.at/id/eprint/6003/>

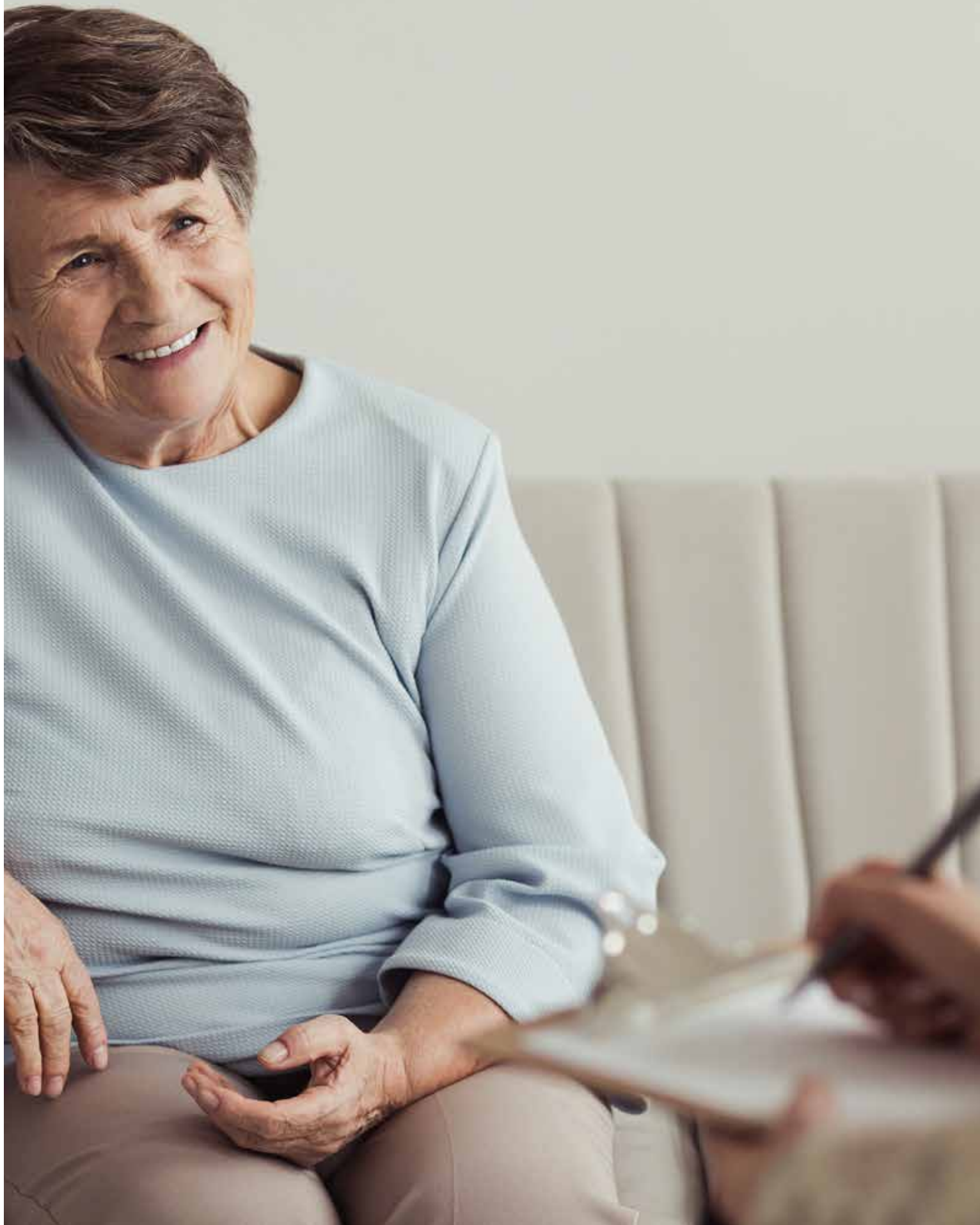
Folgende urgente Imperative lassen sich somit rein auf Basis der „nackten“ Zahlen zur Krankheitsbelastung durch Alzheimer Demenz ableiten:

1. Prävention krankheitsbeeinträchtigender Risikofaktoren – oder positiv formuliert: „healthy lifestyle for brain health“.
2. Früherkennung unter Einbeziehung unterschiedlicher und interdisziplinärer medizinischer Versorgungsebenen – Stichwort: Gesundheitsuntersuchung schließt auch die kognitive Gesundheit mit ein!
3. Frühdiagnose („mild cognitive impairment“) für eine (in naher Zukunft zu erwartende) frühzeitige spezifische Therapie – hierfür sind mehr in (Differenzial-) Diagnose, Therapie (-indikation und -monitoring) und Care Management spezialisierte „Memory Kliniken“ mit entsprechender Ressourcenausstattung dringend notwendig.
4. Ausweitung der Personalressourcen in den re-

levanten Pflegestrukturen und professionelle Kompetenzentwicklungen in der Betreuung von Betroffenen mit Demenz.

5. Verankerung (monetärer und sozialer) Wertschätzung von Tätigkeiten betreuender Angehöriger.
6. Steigerung der öffentlichen Awareness – sowohl in der Bevölkerung als auch in der Gesundheitspolitik und bei anderen Interessensparteien (z.B. Wirtschaft...).

Die genannten Punkte werden sich nur realistisch planen und nachhaltig realisieren lassen, wenn statt einer (wie bisher) fragmentierten Herangehensweise synergistisch agierende Netzwerke entwickelt werden – aus meiner Sicht ist daher die Etablierung einer Nationalen Demenz Strategie in Österreich unter Einbindung aller involvierter Stake-Holder dringlichst notwendig.





Früherkennung und Prävention dementieller Erkrankungen

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Elisabeth Stögmann

Ambulanz für Gedächtnisstörungen und Demenzen

Univ. Klinik für Neurologie

Comprehensive Center for Clinical Neurosciences & Mental Health

Medizinische Universität und Universitätsklinikum AKH Wien

Epidemiologische Überlegungen

Das gestiegene öffentliche Bewusstsein für die Entwicklung einer Demenz fördert bei vielen älter werdenden Menschen die Sorge um eine mögliche kognitive Beeinträchtigung. Immer mehr Menschen wenden sich an spezialisierte Gedächtnisambulanzen mit der Frage nach einer umfassenden Demenzdiagnostik. Im Netzwerk mit Allgemeinmediziner*innen, Neurolog*innen, Psychiater*innen und spezialisierten Gedächtnisambulanzen muss in Zukunft bei limitierten Ressourcen eine möglichst qualitätsvolle Betreuung einer steigenden Anzahl von Patient*innen mit kognitiven Störungen geplant werden.

Präklinische Demenz und therapeutisches Fenster

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Demenzform. Es ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der spezifische neuropathologische Veränderungen wie die Anhäufung von pathologisch konfigurierten

Amyloid-beta Plaques und neurofibrillären Tangles im Gehirn zu fortschreitendem Verlust von Neuronen und deren Verbindungen führen. Klinisch werden diese neuropathologischen Veränderungen von einer progredienten kognitiven Einschränkung begleitet. Man weiß heute, dass schon 10 bis 20 Jahre vor dem Auftreten offensichtlicher klinischer Symptome, die Ablagerung oben genannter pathologisch geformter Proteine beginnt. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse hat sich die Definition der Alzheimer-Krankheit zu einem biologischen Krankheitskontinuum entwickelt. Die präklinische Phase der Alzheimer-Krankheit definiert ein Stadium, in dem frühe neuropathologische Veränderungen vorliegen, aber noch keine oder wenige kognitive Defizite nachweisbar sind. Diese Phase kann klinisch als leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment) oder subjektives kognitives Defizit (Subjective Cognitive Decline) auffallen.



Im Hinblick auf die frühzeitige Einleitung einer gezielten Prävention, Beginn einer etablierten medikamentösen Therapie, Aufnahme in eine klinische Studie und die Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien ist genau diese präklinische Phase von entscheidender Bedeutung. Kognitive Risikopatienten sollten – ähnlich anderen Erkrankungen – möglichst frühzeitig in der Entwicklung der neuropathologischen Kaskade identifiziert werden. Daher ist die Diagnose früher Phasen der Alzheimer-Krankheit, wie z. B. der leichten kognitiven Beeinträchtigung von besonderem Interesse. Im Sinne dieser Erkenntnis sind Screening-Verfahren, die mit einer hohen Sicherheit einen pathologischen kognitiven Abbau ausschließen bzw. bestätigen können, von großer Bedeutung. Da sich allerdings verschiedene kognitive Funktionen mit dem zunehmenden Alter auch unabhängig von einem krankhaften Geschehen verschlechtern, ist eine Abgrenzung von einem normalen kognitiven Alterungsprozess zu einem krankhaft verlaufenden Alterungsprozess nicht immer einfach zu treffen.

Patientenwege der Zukunft

Laut einer aktuellen Studie bemerken etwa die Hälfte aller älter werdenden Menschen kognitive Veränderungen und etwa 95% aller Menschen wollen Bescheid wissen, ob bei Ihnen tatsächlich kognitive Einschränkungen vorliegen oder nicht. Im Rahmen einer optimalen Versorgung wäre eine kognitive Gesundheitsuntersuchung mittels eines Screeningverfahrens sinnvoll. Einerseits, um mit hoher Sicherheit die Gruppe von Menschen mit normaler kognitiver Gesundheit zu identifizieren und diese Menschen zu beruhigen.

Andererseits, um gleichzeitig diejenigen, die eine weiterführende Abklärung brauchen, zu identifizieren.

Allgemeinmediziner*innen als erste Ansprechpartner von besorgten Menschen könnten in solchen Szenarien eine bedeutende Rolle zukommen, sowohl in der Aufklärung über die Bedeutung von kognitiven Einschränkungen als auch in der Durchführung von Screeninguntersuchungen. Danach sollte eine differenzierte Weiterleitung und spezialisierte Abklärung von Hochrisikopatient*innen in memory Kliniken bzw. bei spezialisierten Fachärzt*innen für Neurologie und Psychiatrie erfolgen. Ein für die Zukunft sinnvoller Patientenweg müsste in Österreich gemeinsam mit allen Stakeholdern sorgfältig geplant werden.

Therapie und Prävention

Die frühzeitige Erkennung der Alzheimer-Krankheit ist für eine rechtzeitige und angemessene Behandlung der Patient*innen sowie für die Maximierung des Nutzens potenzieller krankheitsmodifizierender Behandlungen und Präventionsmaßnahmen von entscheidender Bedeutung.

Alle derzeit in Europa verfügbaren pharmakologischen Interventionen wirken, indem sie die Verfügbarkeit bestimmter Neurotransmitter erhöhen und so die kognitive Funktion vorübergehend stabilisieren. Alle diese Medikamente versagen zwangsläufig irgendwann und die Demenz schreitet fort. Derzeit gibt es keine krankheitsmodifizierende Therapie, auch wenn mit großer Spannung im Herbst 2022 neue Studienergebnisse erwartet werden.

Bis zu 40 % der Demenzerkrankungen können vermutlich durch die Verbesserung von zwölf wichtigen Risikofaktoren verhindert werden. Dazu gehören bevölkerungsweite Faktoren wie der Zugang zu Bildung, das Ausmaß an Luftverschmutzung und die Intensität der körperlichen Aktivität, sowie traditionellere Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Bluthochdruck.

Diesen Faktoren ist gemeinsam, dass sie durch politische Veränderungen verbessert werden können - und bereits verbessert wurden. Ältere Erwachsene, die sich sportlich betätigen, erhalten ihre kognitiven Fähigkeiten mit größerer Wahrscheinlichkeit als diejenigen, die sich nicht bewegen. Mehrere Studien berichteten übereinstimmend über ein erhöhtes Demenzrisiko in Verbindung mit vaskulären und metabolischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Adipositas in der Lebensmitte.

Es ist seit einiger Zeit bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen sozialer Isolation und Demenz gibt.

Menschen, die sich an eine mediterrane Ernährung halten (wenig Fleisch und Milchprodukte, viel Obst, Gemüse und Fisch), haben weniger vaskuläre Risikofaktoren und eine insgesamt bessere kognitive Funktion. Nicht zu rauchen, täglich Obst und Gemüse zu essen und nur mäßig Alkohol zu trinken, erhöht die Lebenserwartung und die Gesundheit im Alter.

Ausblick

Es müssen noch viele Fortschritte gemacht werden, bevor wir die Alzheimer-Krankheit oder andere Formen der Demenz aufhalten oder gar heilen können. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Forschung in Bezug auf eine frühere Erkennung, eine bessere Klassifizierung durch objektive Biomarker und schließlich krankheitsverändernde Therapien weiter voranschreitet. Gemeinsame und intensive Anstrengungen werden in Zukunft erforderlich sein, um dieses Ziel zu erreichen.





Künftige kausale Alzheimertherapien

Univ. Prof. Dr. Peter Dal-Bianco

MUW, Univ. Klinik für Neurologie em.

Präsident der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft

www.alzheimergesellschaft.at | www.dal-bianco.at | peter@dal-bianco.at

Monoklonale Antikörpertherapie gegen β -Amyloid

Die Amyloidkaskadenhypothese stellt die Ablagerung von Amyloid als ersten Schritt der Alzheimer-Neuropathologie dar. Über Interaktionen mit der Tau-Proteinopathie und einer Vielzahl von molekularen Downstream-Kaskaden kommt es letztlich zu synaptischer Dysfunktion und Neurodegeneration¹. Anti-Amyloid und Anti-Tau Therapien stehen daher im Zentrum der klinischen Alzheimertherapieforschung.

Hier ein Update der rezenten kausaltherapeutischen Entwicklungen in Hinblick auf monoklonale Antikörpertherapie gegen Amyloid- β bei AlzheimerpatientInnen:

Nach jahrzehntelanger Serie negativer Anti-Amyloid-Studien wurde am 7. Juni 2021 in einem beschleunigten Verfahren der monoklonale Antikörper Aducanumab durch die FDA zugelassen². Die Ent-

scheidung erfolgte auf Basis von Daten aus einer fünfjährigen Phase Ib Studie und zwei, placebo-kontrollierten Phase III Studien. Beide Phase III Studien wurden nach einer Futility-Analyse abgebrochen, wobei in einer der beiden Studien in der Hochdosisgruppe eine um 22% verlangsamte Progression gegenüber Placebo bezüglich Hauptendpunkt, beschrieben wird und auch signifikante positive Effekte auf Kognition und Alltagsfunktion bestanden. Die zweite Studie replizierte diese Ergebnisse nicht³. Die Zulassung der FDA erfolgte auf Basis der Reduktion der zerebralen Amyloidablagerung und es wurde von der amerikanischen Agentur gefordert, eine dritte Studie bis August 2029 durchzuführen. Die wesentlichsten Nebenwirkungen der Aducanumabtherapie waren temporären MR Veränderungen, welche in erster Linie durch Flüssigkeitsaustritt in das umgebende Gewebe von Gefäßen bedingt waren (ARIA-E). ARIA-E wurde bei etwa 35% der Patient*innen in der Hochdosisgruppe gesehen,

¹ Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M et al (2021) Alzheimer's disease. Lancet 397(10284):1577–1590

² www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information

³ <https://investors.biogen.com/static-files/8e58afa4-ba37-4250-9a78-2ecfb63b1dcb>



drei Viertel der Patient*innen waren aber klinisch asymptomatisch und bei Absetzen oder Dosisreduktion der Therapie des Antikörpers bildeten sich die ödematösen Läsionen in der überwiegenden Zahl der Patient*innen innerhalb von 4 bis 16 Wochen wieder zurück. Eine Wiedereinleitung der Therapie ist möglich.

Am 17.12.2021 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) den Antrag von Biogen auf Zulassung von Aducanumab zur Behandlung der Alzheimererkrankung in Europa abgelehnt⁴. Eine „konditionelle Marktzulassung“ könnte dann erfolgen, wenn noch ausführlichere Daten eingereicht werden und durch die noch einzureichenden Daten ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis für die PatientInnen zeigten.

In einer rezenten Pressemeldung von Biogen wird eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit Aducanumab an 1500 Teilnehmern mit beginnender Alzheimerdemenz (leichte kognitive Störung und leichtgradige Demenz) über 78 Wochen mit dem primären Endpunkt CDR-SOB angekündigt.

Seit der FDA-Zulassung für Aducanumab haben drei weitere monoklonale Antikörper gegen β -Amyloid eine sogenannte „Breakthrough Therapy Designation (BTD)“ durch die FDA erhalten. Die FDA leitet mit dieser Designierung ein beschleunigtes Review- und Zulassungsverfahren für Substanzen ein, für die vorläufige klinische Evidenz für Wirksamkeit besteht, die bisherige Therapieverfahren übertrifft. Eine solche Designierung erfolgte für Gantenerumab (Roche), für Lecanemab (Esai, Biogen) und für Donanemab (Eli Lilly). Während Donanemab und Lecanemab intravenös verabreicht werden, wird Gantenerumab subkutan gespritzt.

Die BTD für Ganenerumab beruht auf den Positron Emission Tomographie (PET) Substudienergebnissen von SCarlet RoAD (5)⁵ and der Marguerite RoAD open-label extension⁶. Diese Untersuchungen zeigten, dass Gantenerumab in Dosen bis zu 1200 mg subkutan alle 4 Wochen zu einer deutlichen Beta-Amyloid plaque Entfernung über 24 Monate bei prodromaler bis moderater Alzheimerkrankheit führt. In einer erst kürz-

⁴ www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/aduhelm

⁵ Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, Ashford E, Retout S, Hofmann C, Delmar P, Klein G, Andjelkovic M, Dubois B, Boada M, Blennow K, Santarelli L, Fontoura P; SCarlet RoAD Investigators. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Dec 8;9(1):95.

⁶ Klein G, Delmar P, Voyle N, Rehal S, Hofmann C, Abi-Saab D, Andjelkovic M, Ristic S, Wang G, Bateman R, Kerchner GA, Baudler M, Fontoura P, Doody R. Gantenerumab reduces amyloid-plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: a PET substudy interim analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Dec 12;11(1):101.

lich veröffentlichten Arbeit zeigte sich eine weitergehende Reduktion über 36 Monate. Teilweise fielen die Amyloid-Plaque Reduktionen unter die Positivitätsgrenze der PET Nachweisbarkeit⁶. Die derzeit laufenden GRADUATE Phase III Studien evaluieren den klinischen Benefit bei prodromaler bis milder Alzheimerkrankheit.

Donanemab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich ausschließlich gegen Aβ(p3-42) richtet, eine Pyroglutamat-Form von Amyloid-β (Aβ), die ausschließlich in Plaques vorkommt. Die Substanz wurde bei Patienten mit früher Alzheimer-Erkrankung (und Plaque-Nachweis in der PET) eingesetzt. 257 Patienten wurden randomisiert und erhielten über insgesamt 72 Wochen alle vier Wochen intravenös entweder Donanemab oder Placebo. Verum-behandelte Patient*innen zeigten auf der Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale nach 76 Wochen eine signifikant geringere Verschlechterung als Teilnehmer*innen unter Placebo und eine stärkere Abnahme der Amyloid-Plaques als Studienteilnehmer*innen unter Placebo. Die Ergebnisse für die meisten sekundären Endpunkte allerdings zeigten keinen wesentlichen Unterschied⁷.

Lecanemab (BAN2401) ist ein von Biogen und Eisai entwickelter IgG1 monoklonaler Antikörper, der sich vorzugsweise gegen lösliches aggregiertes Amyloid-β richtet. In einer Phase II Studie an 854 Personen zeigte sich nach 18 Monaten ein Benefit zugunsten von Lecanemab auf einer präspezifizierten Bayesischen und Frequentistenanalyse, während nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied für den primären Endpunkt

bestand⁸. Amyloid-clearance wurde ebenso nachgewiesen. Eine Phase III Studie mit 14-tägiger Gabe der Substanz bei 1795 Patienten (Clarity AD) ist im Laufen.

In einer Stellungnahme der „Arbeitsgruppe neue Therapien“ des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanz (DNG) zu einer Zulassung unter Auflagen (Conditional Marketing Authorization) von Aducanumab in Europa im Rahmen des laufenden Zulassungsverfahrens bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur wird festgehalten, dass trotz des angekündigten Starts weiterer konfirmatorischer randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien die Ergebnisse nicht vor 2026 zu erwarten sind⁹. Für alle PatientInnen, die heute an einer frühen Alzheimer-Demenz leiden, kommen die Ergebnisse dieser Studie damit zu spät. Eine anzustrebende „Zulassung mit Auflagen, sollte sich daher möglichst nah an den Einschlusskriterien der klinischen Studien orientieren und regelmäßige MRT-Kontrollen zur frühzeitigen Erkennung von ARI-As vorsehen, damit der Nutzen einer solchen Therapie trotz der noch eingeschränkten Datenlage das Risiko überwiegt“.

In welchen zeitlichen Rahmen solche Zulassungen auch fallen: Die neuen monoklonalen Antikörpertherapien gegen die Alzheimerkrankheit sowie deren Einbettung in funktionierende Netzwerke, welche den Bogen von der Früherkennung bis zum Therapiemonitoring spannen, werden letztlich den Bedarf für Alzheimer-SpezialistInnen und für Equipment erhöhen. NeurologInnen werden in jeder dieser Phasen eine zentrale Position einnehmen.

⁶ Klein G, Delmar P, Voyle N, Rehal S, Hofmann C, Abi-Saab D, Andjelkovic M, Ristic S, Wang G, Bateman R, Kerchner GA, Baudler M, Fontoura P, Doody R. Gantenerumab reduces amyloid-plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: a PET substudy interim analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2019 Dec 12;11(1):101.

⁷ Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1691-1704.

⁸ Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, Lannfelt L, Bradley H, Rabe M, Koyama A, Reyderman L, Berry DA, Berry S, Gordon R, Kramer LD, Cummings JL. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Apr 17;13(1):80

⁹ www.dga-netz.de/ambulanz/news1.html



© Quality Stock Arts/shutterstock.com



Medieninhaber und Verlagsort:
Wirtschaftskammer Wien, Wirtschaftspolitik,
1020 Wien, Straße der Wiener Wirtschaft 1
Hersteller, -ort: Druckzentrum am wko campus wien, 1180 Wien
Grafik: Marketing der WK Wien

WKO WIEN
WIRTSCHAFTSKAMMER WIEN