



UNIKLINIK
KÖLN

Prävention der Alzheimer-Demenz: Welche Ansätze gibt es ?

Frank Jessen

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinik Köln

Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Angaben zu potenziellen Interessenkonflikten

- Beratung und Vorträge (2021-2026): Abbvie, AC immune, Biogen, Eli Lilly, Eisai, GE Healthcare, Grifols, Janssen-Cilag, Novo Nordisk, Priavoid, Roche, Sanofi
- Forschungsförderung: BMBF, BZGA, DFG, DZNE, Eranet Neuron, Horizon 2020, IMI,IHI, Innovationfonds (GBA), JPND
- Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP), Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP), Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG), European Alzheimer's Disease Consortium (EADC), World Dementia Council (WDC)
- Wissenschaftlicher Beirat: Deutsche Alzheimer Gesellschaft, Hirnliga, Alzheimer Europe

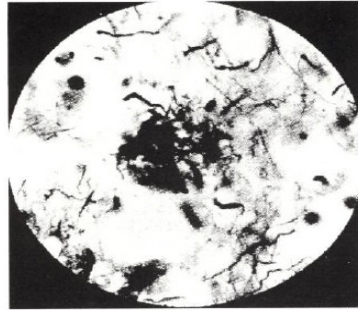
Die Alzheimer-Krankheit



Auguste Deter
1850-1906

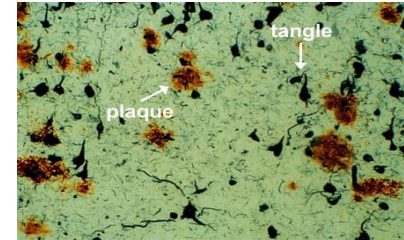


Alois Alzheimer
1864-1915



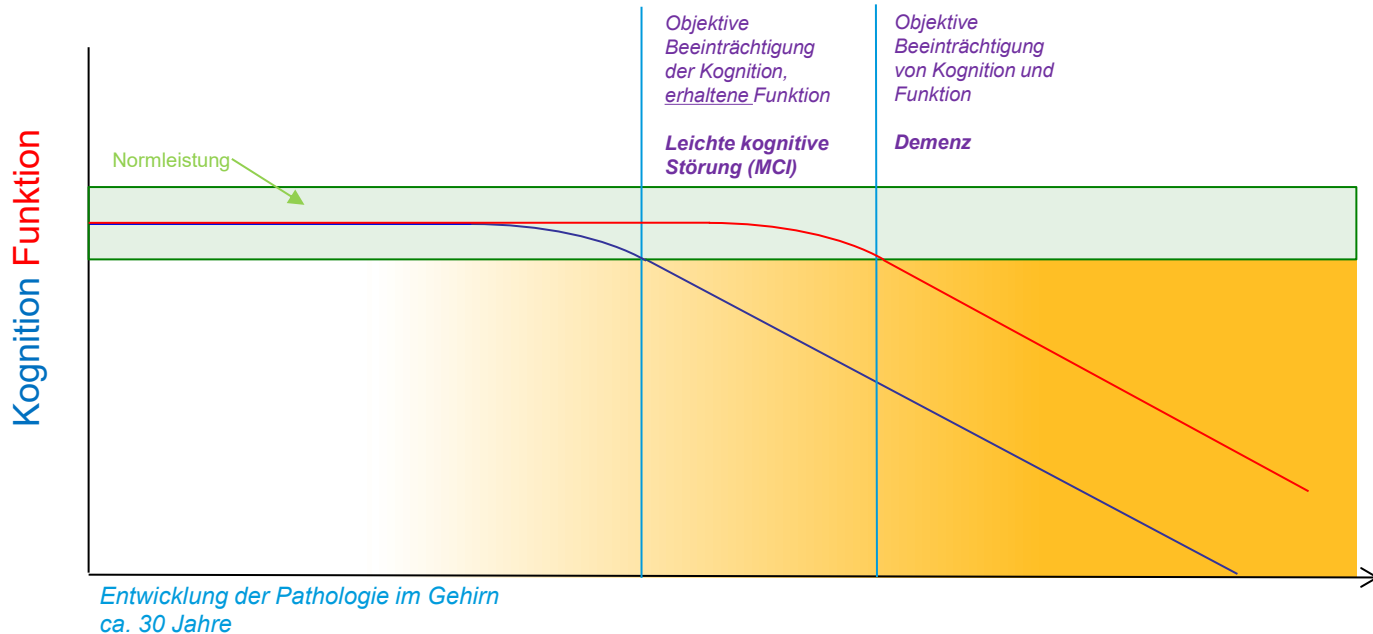
*Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.
Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-
Gerichtliche Medizin 1907;64:146-8.*

Pathologie der Alzheimer Krankheit



<http://www.advancedpsy.com>,
www.archiv.ethlife.ethz.ch

Verlauf der Alzheimer-Krankheit



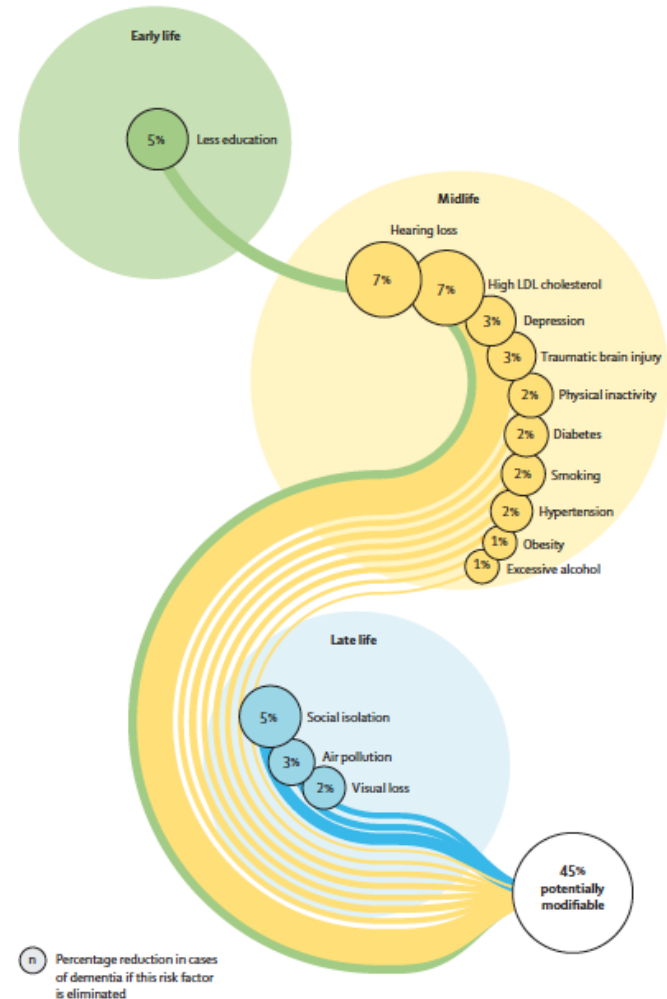
- Die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit und die Geschwindigkeit des Fortschreitens sind abhängig von nicht veränderbaren Risikofaktoren (z.B. Genetik) und veränderbaren Risikofaktoren

Veränderbare Risikofaktoren für Demenz

14 Faktoren:

- Niedrige Bildung
- Schwerhörigkeit
- Kopfverletzung
- Bluthochdruck
- Hohes LDL
- >21 Einheiten Alkohol pro Woche
- Adipositas
- Diabetes Mellitus
- Rauchen
- Depression
- Sozial Isolation
- Sehverlust
- Körperliche Inaktivität
- Luftverschmutzung

**45% des
Demenzrisikos ist
modifizierbar!**



Livingston et al., Lancet, 2024

Sinkende Demenz-Inzidenz in Deutschland

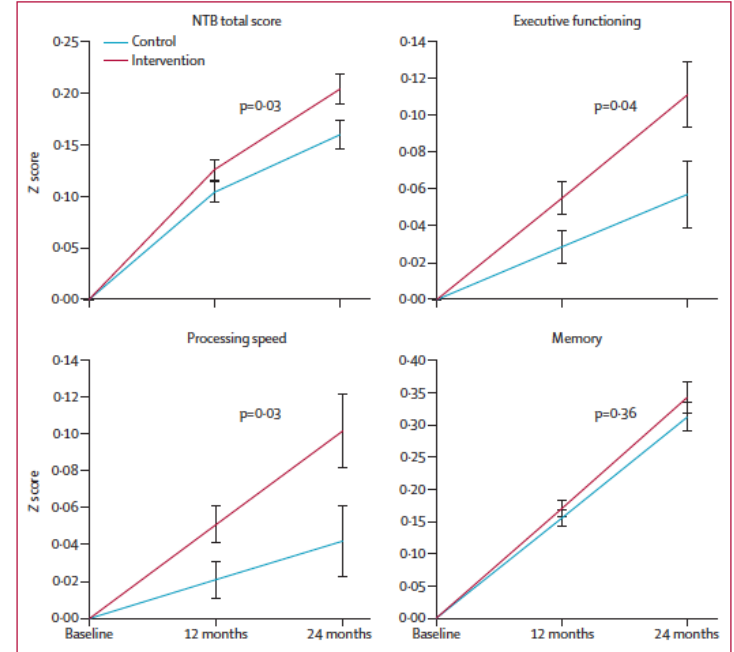
Table 2 Rate ratios (RR) and 95% confidence intervals of trends in dementia incidence (DI), dementia mortality (DM), and non-dementia mortality (non-DM) by sex from negative binomial regression models

	Men				Women			
	RR	LCI	UCI	p-value	RR	LCI	UCI	p-value
Dementia incidence (DI)								
Age	1.151	1.143	1.158	0.000	1.169	1.160	1.177	0.000
Age*Age	0.998	0.998	0.999	0.000	0.997	0.997	0.998	0.000
2016–2018 (Ref: 2006–2008)	0.927	0.887	0.970	0.001	0.903	0.859	0.950	0.000
Constant	0.017	0.016	0.017	0.000	0.021	0.020	0.021	0.000
Dementia mortality (DM)								
Age	1.054	1.047	1.061	0.000	1.072	1.064	1.079	0.000
Age*Age	1.001	1.000	1.001	0.039	1.001	1.000	1.002	0.036
2016–2018 (Ref: 2006–2008)	0.880	0.809	0.957	0.003	1.062	0.980	1.151	0.141
Constant	0.267	0.251	0.285	0.000	0.183	0.173	0.194	0.000
Non-Dementia mortality (non-DM)								
Age	1.085	1.082	1.088	0.000	1.113	1.109	1.117	0.000
Age*Age	1.001	1.001	1.001	0.000	1.001	1.001	1.001	0.000
2016–2018 (Ref: 2006–2008)	0.931	0.894	0.971	0.001	0.937	0.886	0.991	0.022
Constant	0.057	0.055	0.059	0.000	0.046	0.044	0.048	0.000

LCI 95% Lower confidence interval, UCI 95% Upper confidence interval

FINGER Studie

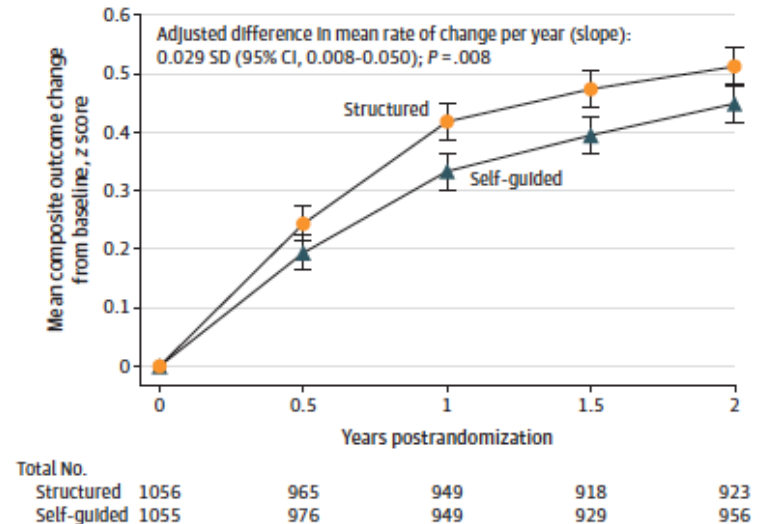
- Multikomponenten-Intervention (Ernährungsberatung, körperliche Bewegung, kognitives Training, soziale Gruppen, Einstellung von vaskulären Risikoerkrankungen)
- 2654 Teilnehmer mit einem erhöhten Demenzrisikoscore (CAIDE)
- Mittleres Alter: 69 Jahre
- Normale Kognition oder MCI, keine Demenz



US Pointer Studie

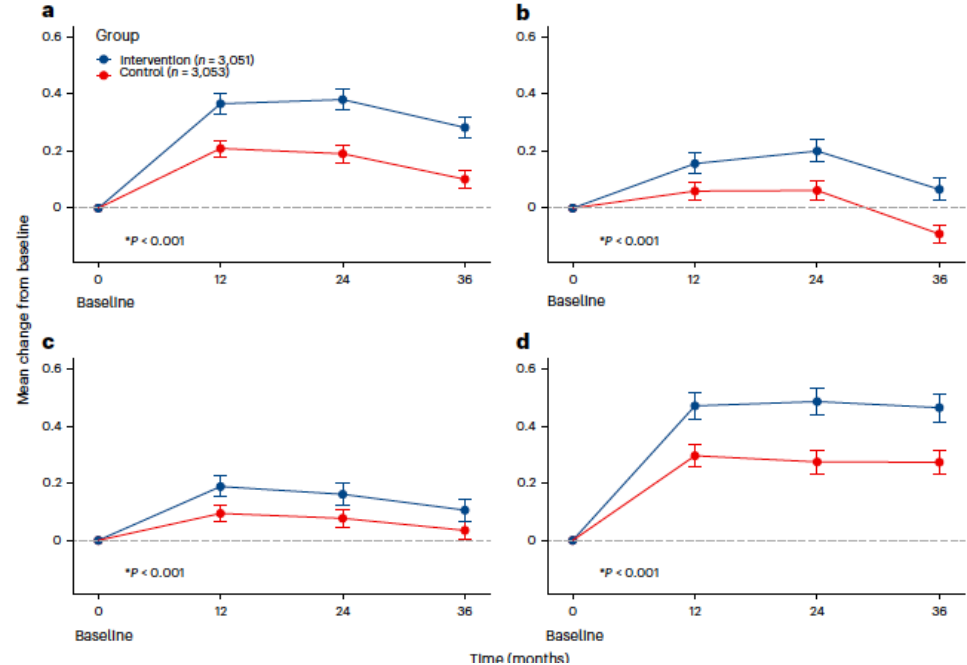
- Angeleitete oder selbst-durchgeführte Multikomponenten-Intervention (Ernährungsberatung, körperliche Bewegung, soziale Einbindung, kardiovaskuläres Monitoring)
- 2111 Teilnehmer mit Risikofaktoren (inaktiver Lebensstil und ungünstige Ernährung plus zwei weitere Risikofaktoren)
- Mittleres Alter: 68 Jahre
- Normale Kognition

Figure 3. Change From Baseline in Global Cognitive Function Composite Score (Primary Outcome) by Structured vs Self-Guided Lifestyle Interventions

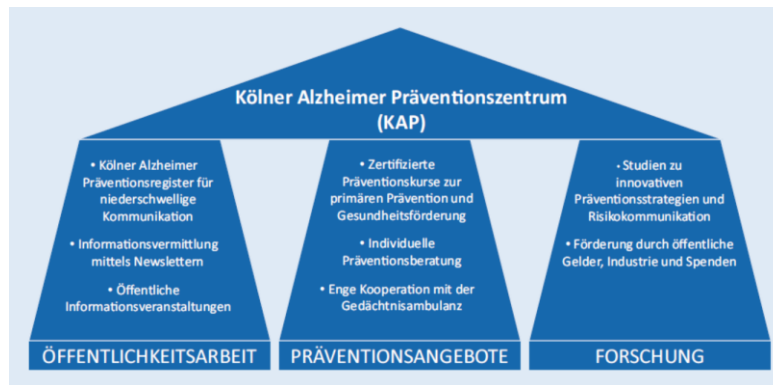
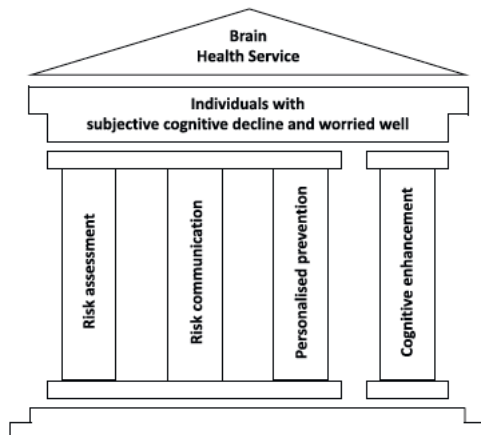


Maintain Your Brain – online Intervention

- Reine online-intervention mit vier Modulen (Körperliche Aktivität, Ernährung, kognitive Aktivität, Depression/ Angst), individuell angepasst 2-4 Module, jeweils 10 Woche, vier Zyklen im ersten Jahr, im Anschluss Booster
- 6104 Probanden ohne Demenz
- Mittleres Alter: 65 Jahre



Brain Health Services



Dementia prevention in memory clinics: recommendations from the European task force for brain health services

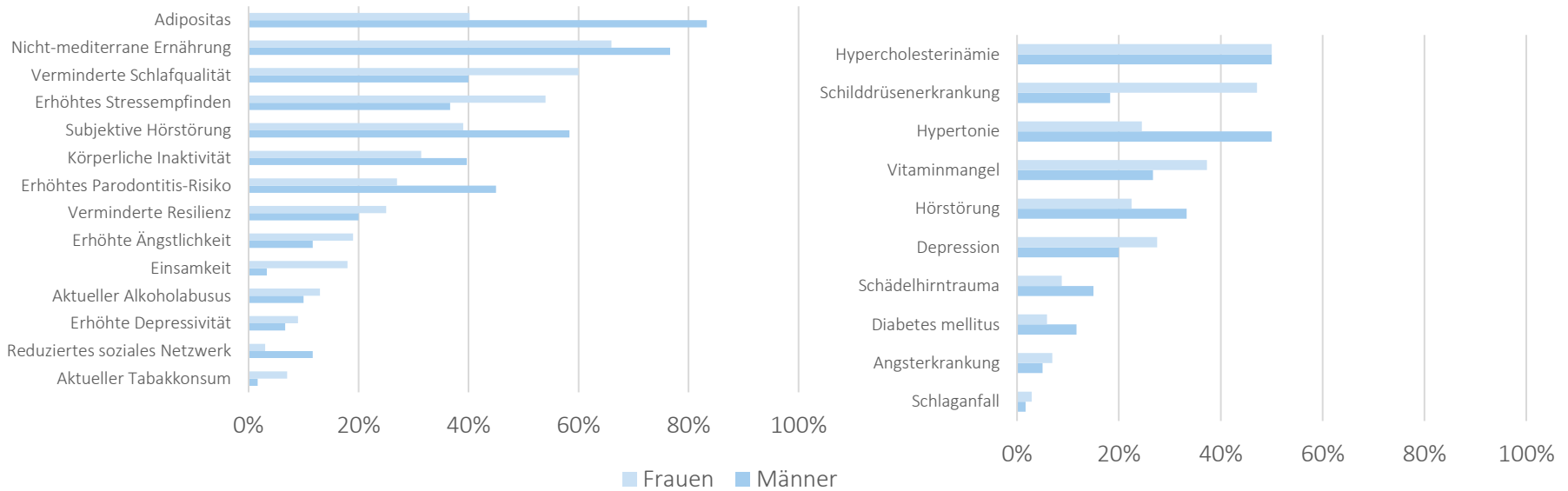
Giovanni B. Frisoni,^{a,*} Daniele Altomare,^a Federica Ribaldi,^a Nicolas Villain,^{b,c} Carol Brayne,^d Naaheed Mukadam,^e Marc Abramowicz,^f Frederik Barkhof,^{g,h} Marcelo Berthier,ⁱ Melanie Bieler-Aeschlimann,^{j,k} Kaj Blennow,^l Andrea Brioschi Guevara,^{l,m} Emmanuel Carrera,ⁿ Gaël Chételat,^o Chantal Csajka,^p Jean-François Demonet,^{l,q} Alessandra Dodich,^r Valentina Garibotto,^s Jean Georges,^t Samia Hurst,^u Frank Jessen,^{v,w,x} Mäa Kivipelto,^{y,z,aa,ab} David J. Llewellyn,^{ac,ad} Laura McWhirter,^{ae} Richard Milne,^{d,af} Carolina Minguillón,^{ag,ah,ai} Carlo Miniussi,^{r,qj} José Luis Molinuevo,^{as,ak} Peter M. Nilsson,^{d,am} Alastair Noyce,^{an} Janice M. Ranson,^{ac} Oriol Grau-Rivera,^{ag} Jonathan M. Schott,^{ao} Alina Solomon,^{ap,aa,q,ab} Ruth Stephen,^{ap} Wiesje van der Flier,^{ar,as,at} Cornelia van Duijn,^{au,av} Bruno Vellas,^{aw} Leonie N. C. Visser,^{ax} Jeffrey L. Cummings,^{ay} Philip Scheltens,^{ar,az} Craig Ritchie,^{ba} and Bruno Dubois^{b,c}



Frisoni et al., *Lancet Regional Health*, 2023
Zeyen et al., *Der Nervenarzt*, 2023

INSPIRATION- Studie

- Ziel: Erfassung der Häufigkeit und Verteilungsmuster von Risikofaktoren in einer potenziellen Präventionsstudienpopulation
- 162 Teilnehmer*innen mit einem mittleren Alter von 65 Jahren, 63% Frauen (Präventionsregister)



Rückmeldung und Beratung



Rauchen
Die gesundheitsschädigenden Effekte von Tabakkonsum sind gut erforscht. Rauchen führt zu Erkrankungen der hirnvorsorgenden Blutgefäße, außerdem enthält Zigarettenrauch Giftstoffe, die zum Absterben von Nervenzellen im Gehirn führen.

Empfehlung:

Als Nichtraucher schützen Sie Ihr Gehirn. Bleiben Sie dabei.

Ernährung
Ernährung spielt bei Prävention vieler Erkrankungen eine wesentliche Rolle. Der individuelle Ernährungsstil hat direkten Einfluss auf Krankheitsprozesse von Demenzerkrankungen, indirekt beeinflusst der Ernährungsstil auch andere Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht oder Fettstoffwechselstörungen. Es wird daher empfohlen, eine ausgewogene Ernährung einzuhalten. Ein Beispiel für einen gesunden Ernährungsstil, der gut erforscht ist, ist sogenannte „mediterrane Diät“.

Die Einnahme von Präparaten zur Nahrungsergänzung ist nur dann sinnvoll, wenn ein Nährstoffmangel festgestellt wurde.

Empfehlung:

Ihre Testergebnisse sprechen dafür, dass es zur Reduzierung Ihres Demenzrisikos sinnvoll sein könnte, Ihre Ernährung an die mediterrane Diät anzupassen.

Zur mediterranen Diät gehört der tägliche Verzehr von Gemüse, Obst, Vollkornprodukten und die Verwendung von pflanzlichem Fett wie z.B. Olivenöl. Auch Fisch, Meeresfrüchte und Hülsenfrüchte und Geflügel sind ein wichtiger Bestandteil dieses Ernährungsstils.

Milchprodukte wie Käse und Joghurt sowie Geflügel sollten nur ein- bis zweimal pro Woche auf dem Speiseplan stehen, rotes Fleisch und gezuckerte Getränke nur selten.

Alkoholkonsum
Übermäßiger Alkoholkonsum ist eine direkte Ursache von über 200 Krankheiten und als Risikofaktor für Demenz gut erforscht.
Als Grenzwert für riskantes Alkoholkonsum wird bei Männern eine Trinkmenge von mehr als zwei alkoholischen Getränken pro Tag und bei Frauen eine Trinkmenge von mehr als einem alkoholischen Getränk pro Tag angesehen. Ein alkoholisches Getränk entspricht z.B. einem Glas Wein (0,1l), einem Glas Bier (0,3l), oder einem Glas hochprozentiger Spirituosen (4cl). Darüber hinaus gilt jedoch der Grundsatz: je weniger Alkohol Sie zu sich nehmen, umso geringer ist das Risiko für Folgeschäden.

Empfehlung:

Die von Ihnen angegebene Anzahl an alkoholischen Getränken liegt nicht über der empfohlenen Obergrenze.

Mediterrane Ernährung – Übersicht

TÄGLICH

- **Mindestens 2 Portionen Gemüse, roh und gekocht**
z.B. Salat, Tomaten, Brokkoli, Grünkohl, Spinat, Zwiebeln, Blumenkohl, Karotten, Rosenkohl, Paprika, Gurken, Erbsen, Zucchini etc.
- **Mindestens 3 Portionen Obst**
z.B. Apfel, Bananen, Erdbeeren, Orangen, Birnen, Trauben, Datteln, Feigen, Beeren, Melonen, Pfirsiche etc.
- **1-2 Portionen Getreide, am besten als Vollkornprodukte**
z.B. Haferflocken, brauner Reis, Buchweizen, Vollkorn-Getreide, Mais, (Vollkorn)rot, (Vollkorn)pasta etc.
- **Mindestens 1 Portion Nüsse und Kerne**
z.B. Mandeln, Walnüsse, Macadamia Nüsse, Haselnüsse, Cashew Nüsse, Sonnenblumenkerne, Kürbiskerne etc.
- **Mindestens 4 Teelöffel Olivenöl**
Sie können das Olivenöl beispielsweise zum Kochen und Dünsten verwenden, aber auch als Salatdressing nutzen
- **2 Portionen Milchprodukte**
Niedriger Fettgehalt sinnvoll, am besten in Form von Käse oder Joghurt
- **Wasser und Tee als Basis für die Flüssigkeitszufuhr.**
Auch Kaffee wird mit einem verringerten Demenzrisiko in Verbindung gebracht

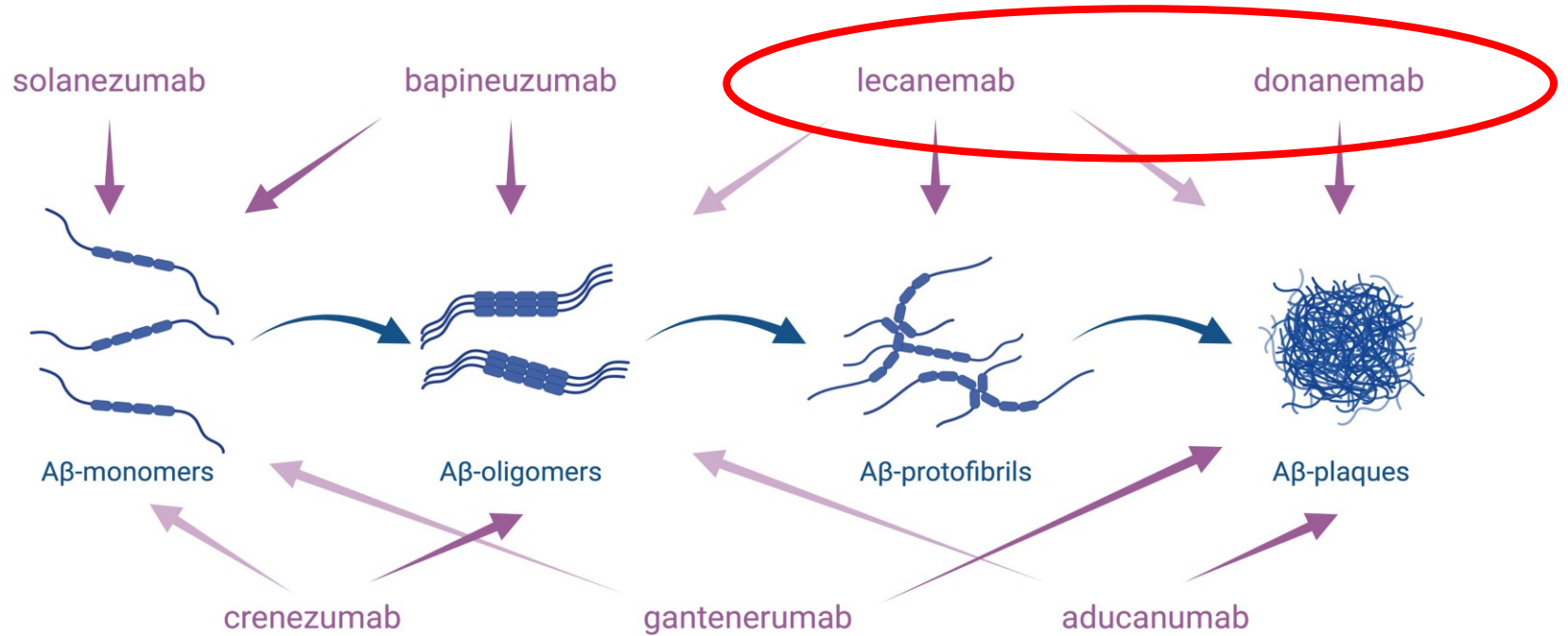
WÖCHENTLICH

- **Mindestens 2-3 Portionen Fisch oder Meerestiere**
z.B. Lachs, Sardine, Forelle, Thunfisch, Makrele, Shrimps, Austern, Muscheln, Krabben etc.
- **Mindestens 2-3 Portionen Hülsenfrüchte**
z.B. Bohnen, Linsen, Hülsenfrüchte, Kichererbsen etc.
- **2 Portionen Geflügel**
z.B. Huhn, Pute, Truthahn etc.
- **2-4 Eier pro Woche**

SELTEN

- **Maximal 2 Portionen rotes oder verarbeitetes Fleisch pro Woche**
- **Maximal 1 Glas Wein für Frauen oder 2 Gläser Wein für Männer zur Mahlzeit**
- **Vermeiden Sie zuckerhaltige Getränke.**
- **Maximal 2-3 Portionen Süßigkeiten und verarbeitete Backwaren wie Kuchen oder Kekse**

Anti-Amyloid-Antikörper



Pernecky et al., Brain, 2023

Studienendpunkt: CDR- sum of boxes

CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR)

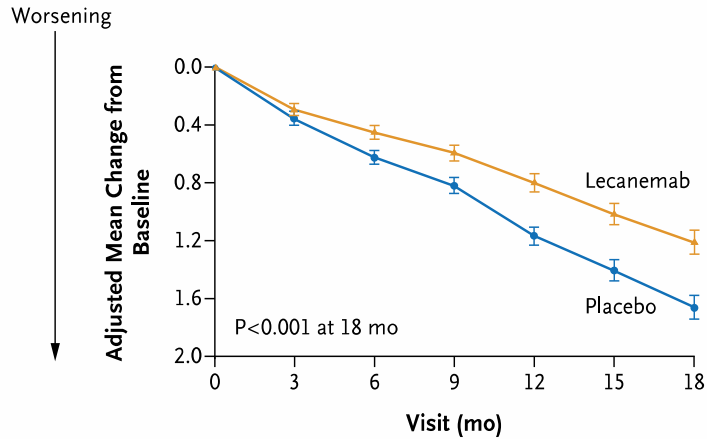
CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR):	0	0.5	1	2	3
---------------------------------	---	-----	---	---	---

	Impairment				
	None 0	Questionable 0.5	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
Memory	No memory loss or slight inconsistent forgetfulness	Consistent slight forgetfulness; partial recollection of events; "benign" forgetfulness	Moderate memory loss; more marked for recent events; defect interferes with everyday activities	Severe memory loss; only highly learned material retained; new material rapidly lost	Severe memory loss; only fragments remain
Orientation	Fully oriented	Fully oriented except for slight difficulty with time relationships	Moderate difficulty with time relationships; oriented for place at examination; may have geographic disorientation elsewhere	Severe difficulty with time relationships; usually disoriented to time, often to place	Oriented to person only
Judgment & Problem Solving	Solves everyday problems & handles business & financial affairs well; judgment good in relation to past performance	Slight impairment in solving problems, similarities, and differences	Moderate difficulty in handling problems, similarities, and differences; social judgment usually maintained	Severely impaired in handling problems, similarities, and differences; social judgment usually impaired	Unable to make judgments or solve problems
Community Affairs	Independent function at usual level in job, shopping, volunteer and social groups	Slight impairment in these activities	Unable to function independently at these activities although may still be engaged in some; appears normal to casual inspection	No pretense of independent function outside home Appears well enough to be taken to functions outside a family home	Appears too ill to be taken to functions outside a family home
Home and Hobbies	Life at home, hobbies, and intellectual interests well maintained	Life at home, hobbies, and intellectual interests slightly impaired	Mild but definite impairment of function at home; more difficult chores abandoned; more complicated hobbies and interests abandoned	Only simple chores preserved; very restricted interests, poorly maintained	No significant function in home
Personal Care	Fully capable of self-care		Needs prompting	Requires assistance in dressing, hygiene, keeping of personal effects	Requires much help with personal care; frequent incontinence

Score only as decline from previous usual level due to cognitive loss, not impairment due to other factors.

Morris et al., Neurology, 1997

Wirksamkeit von Lecanemab und Donanemab bei fñhrer symptomatischer Alzheimer-Krankheit (MCI und leichte Demenz)

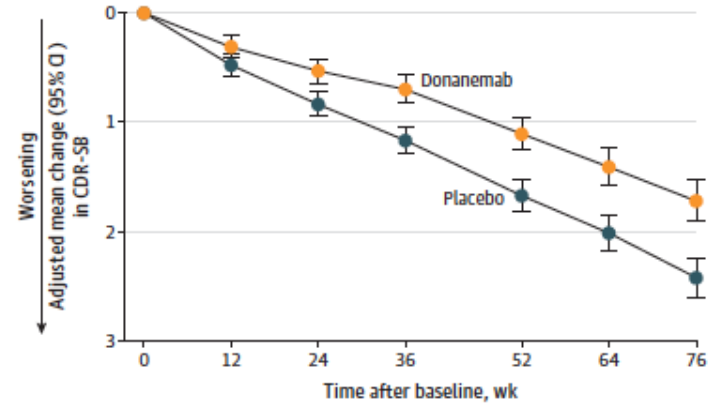


No. of Participants

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

Lecanemab

D CDR-SB in combined population



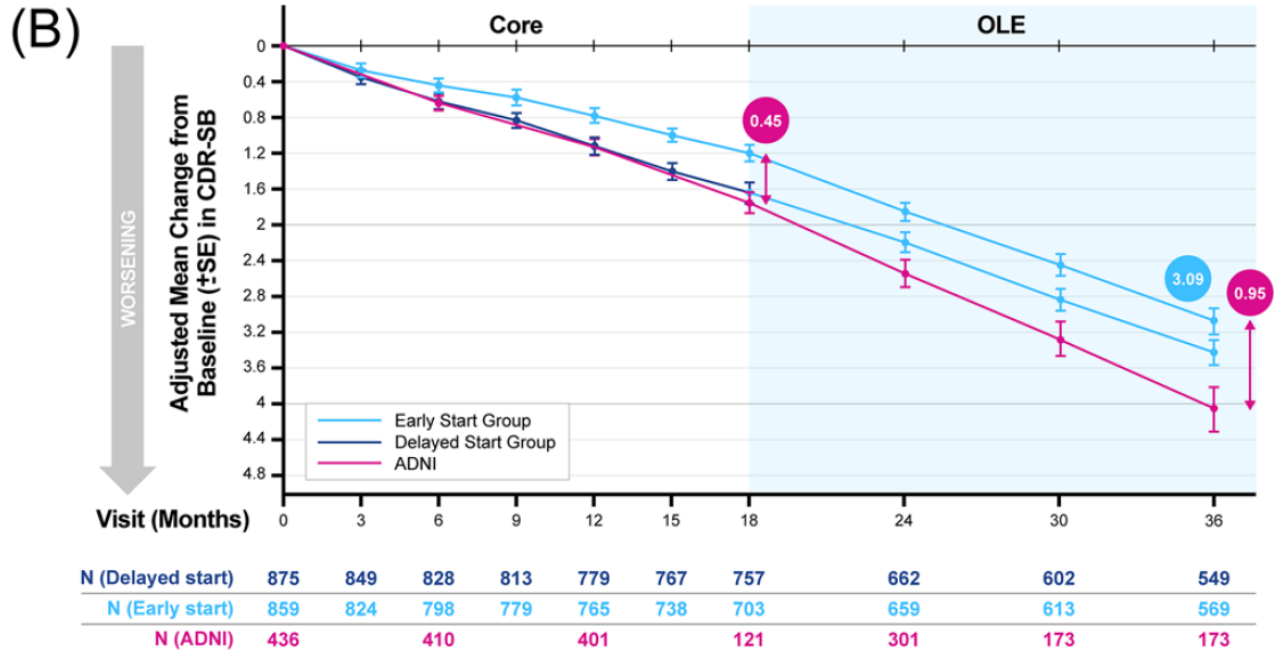
No. of participants

Placebo	838	825	784	752	713	678	672
Donanemab	794	774	731	682	650	603	598

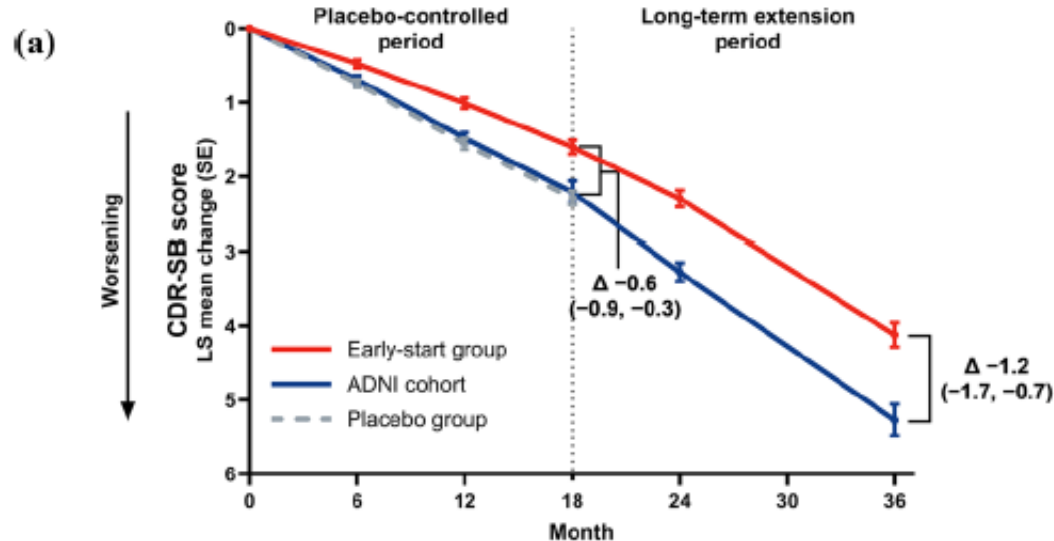
Donanemab

Van Dyck et al., NEJM, 2023, Sims et al., JAMA, 2023

Lecanemab: Open label extension



Donanemab: Langzeitverlauf



Early start vs ADNI difference (95% CI):	-0.2 (-0.3, -0.1)	-0.5 (-0.7, -0.3)	-0.6 (-0.9, -0.3)	-1.0 (-1.3, -0.6)	-1.2 (-1.7, -0.7)
Early-start group (N):	794	731	650	604	507
ADNI cohort (ESS):	268	255	237	200	183
Placebo group (N):	840	783	714	680	

Nach Amyloid-negativ-Kriterien
der TB-ALZ 2 Studie
Donanemab in der behandelten
Gruppe abgesetzt bei:

- ca. 50% nach 12 Monaten
- ca. 70% nach 18 Monaten

12.5% noch unter Therapie bei
Monat 36

Lecanemab (Leqembi), Donanemab (Kisunla): Fachinformation

Indikation:

- Klinisch diagnostizierte leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind.

Ausschlusskriterien

- Patienten mit Blutungsstörungen, die nicht adäquat kontrolliert sind.
- Feststellung von intrazerebraler Blutung, mehr als 4 Mikroblutungen, superfizieller Siderose oder vasogenem Ödem oder anderen Befunden, die in der MRT auf eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) hindeuten, Donanemab zusätzlich: ausgeprägte Mikroangiopathie (Fazekas 3)
- Die Behandlung mit Antikoagulanzen
- Schlecht eingestellter Bluthochdruck (Donanemab)

Zusatznutzenbewertung durch IQWiG und GBA

Lecanemab: Zusatznutzen nicht belegt (IQWiG und GBA)

- *Getrennte statistische Analyse für Patienten mit MCI ohne Acetylcholinesterasehemmer-(AChE-H) Therapie und Patienten mit leichter Demenz mit AChE-H Therapie*
- *Responderanalyse mit einen CDR-SB Veränderungswert von mindestens 3 Punkten*

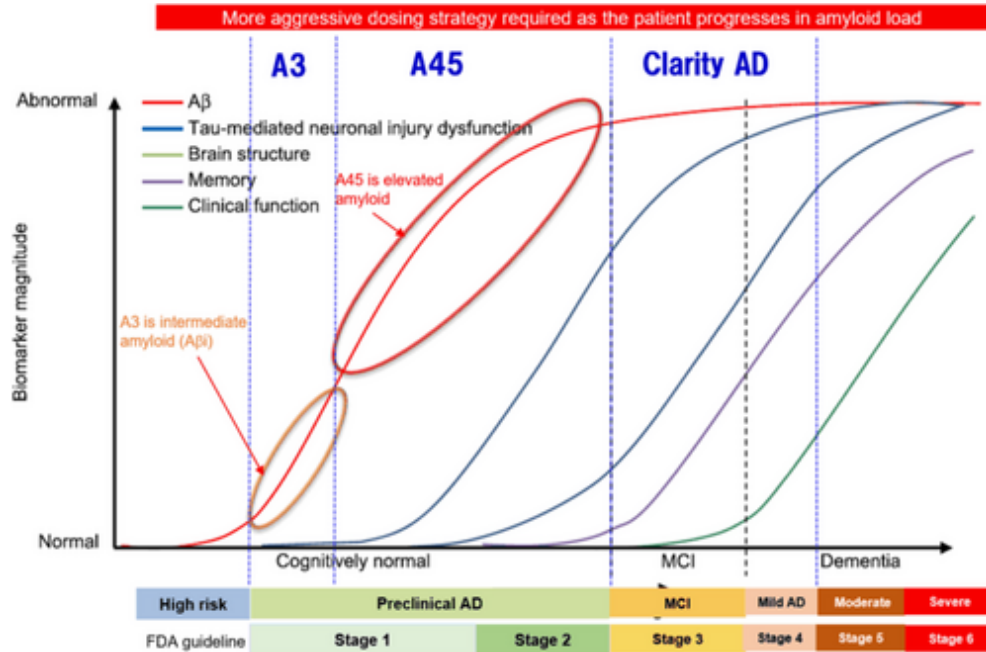
Donanemab: Zusatznutzen nicht belegt (IQWiG), GBA ausstehend

- *Keine IQWiG-Analyse, da in dem Datensatz die klinischen Diagnose MCI und Demenz nicht verfügbar sind.*

S3-Leitlinie Demenzen: Immuntherapie der Alzheimer-Krankheit

1.	Empfehlung	Neu Stand 2026
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, nach sorgfältiger Aufklärung über alternative Handlungs- und Behandlungsmöglichkeiten Lecanemab oder Donanemab bei Patient:innen mit der klinisch gesicherten Diagnose einer leichten kognitiven Störung oder einer leichten Demenz bei Alzheimer-Krankheit einzusetzen, sofern bei ihnen eine amyloide Pathologie mittels validierter Verfahren nachgewiesen wurde und sie entweder APOE-ε4-heterozygot oder APOE-ε4-Nichtträger:innen sind, eingebettet in einen umfassenden medizinischen und psychosozialen Behandlungsplan.	
Evidenz für: Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: (324) PMID: 36449413 (325) PMID: 37459141	
	96 % Konsens	

Prävention von Demenz mit Anti-Amyloid-Antikörpern (Lecanemab)



Eine vergleichbare Studie wird aktuell zu Donanemab durchgeführt (Trailblazer-Alz 3)

Zusammenfassung

- Nach aktuellem Stand des Wissens sind ca. 45% des Demenzrisikos durch potenziell modifizierbare Risikofaktoren bedingt.
- Prospektive Multikomponenten-Interventionsstudien zeigen z.T. positive Effekte auf die Kognition.
- Brain Health Services ist ein neuer Ansatz für eine individuelle Risiko-Beratung und Risiko-Reduktion.
- Anti-Amyloid Antikörper werden aktuell in Bezug auf die Prävention einer leichten kognitiven Störung und Demenz untersucht.

Vielen Dank !