

**Diplomarbeit**

**Evaluierung des Wirkungs- und Sicherheitsprofils von  
"Lecanemab" im Vergleich zu den aktuell in Österreich  
zugelassenen Alzheimer-Therapieoptionen**

eingereicht von

**Birgit Trettan**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Akos Heinemann

Graz, 20.05.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 20.05.2025

Birgit Trettan eh.

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich meiner Familie von Herzen danken, die mir während meiner gesamten Studienzzeit stets mit emotionaler und finanzieller Unterstützung zur Seite standen. Ihr Glaube an mich und ihre aufmunternden Worte haben mir stets Kraft und Zuversicht in herausfordernden Zeiten gegeben.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Partner, der mir in allen Lebenslagen zur Seite stand und mit liebevoller Unterstützung den Rücken stärkte.

Ebenso danke ich meinen Freundinnen und Freunden, die mich während und außerhalb des Studiums begleitet haben und mit ihrer Präsenz mein Leben stets bereichern.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Diplomarbeitsbetreuern für die kompetente fachliche sowie stets unkomplizierte Betreuung im Rahmen dieser Arbeit bedanken.

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung:**

Die Alzheimer-Demenz (AD) zählt zu den häufigsten neurodegenerativen Demenzerkrankungen und ist gekennzeichnet durch einen fortschreitenden Verlust von funktionstüchtigem Hirngewebe und mikrovaskuläre Veränderungen. Sie zählt mit einem Anteil von bis zu 60% zur häufigsten Demenzform. Aufgrund des demographischen Wandels und der zunehmenden Lebenserwartung in der Bevölkerung, nimmt die Zahl der Alzheimer-Patient\*innen stetig zu. Dies stellt nicht nur eine wirtschaftliche Herausforderung, sondern auch eine wachsende gesellschaftliche Belastung dar. Vor diesem Hintergrund wird der dringende Handlungsbedarf, effektive therapeutische Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, um den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen, deutlich.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Alzheimer-Erkrankung, ihren pathophysiologischen Grundlagen sowie den derzeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten in Österreich. Ein besonderer Fokus wurde auf den Vergleich der konventionellen medikamentösen Therapie mit dem seit kürzlich in Europa zugelassenen monoklonalen Antikörper Lecanemab gelegt.

## **Methodik:**

Die Arbeit stützt sich auf eine systematische Literaturrecherche, dabei wurden Primär- als auch Sekundärquellen berücksichtigt. Die Auswahl der Literatur erfolgte über die medizinische Datenbank PubMed, Google Scholar sowie über einschlägige Fachbücher/-seiten und die aktuell gültige S3-Leitlinie Demenzen.

## **Resultate:**

Zu den etablierten medikamentösen Behandlungsansätzen der Alzheimer-Demenz in Österreich zählen die Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil, Rivastigmin und Galantamin sowie der NMDA-Antagonist Memantin. Durch die Erhöhung von Acetylcholin im synaptischen Spalt bzw. die Reduktion glutamatvermittelter Exzitotoxizität zielen die Substanzen darauf ab, kognitive Symptome zu stabilisieren und den fortschreitenden kognitiven Verlust zu verlangsamen. Im Gegensatz zu den klassischen symptomatisch wirksamen Substanzen, zielt der kürzlich zugelassene monoklonale Antikörper Lecanemab auf eine krankheitsmodifizierende Wirkung ab. Der

Antikörper richtet sich gezielt gegen  $\beta$ -Amyloidablagerungen und soll so den Verlauf der Alzheimer-Erkrankung direkt beeinflussen.

Alle Wirkstoffe zeigten eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktionen, gemessen am ADAS-cog-Score. Während die etablierten Alzheimer-Therapien überwiegend gut verträglich sind und meist nur milde gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen, traten unter der Therapie mit Lecanemab zum Teil schwerwiegendere unerwünschte Ereignisse, insbesondere amyloidassozierte Bildgebungsanomalien wie ARIA-E und ARIA-H auf.

### **Diskussion:**

Zusammenfassend zeigt Lecanemab einen krankheitsmodifizierenden Effekt, dessen therapeutischer Nutzen im Vergleich zu den etablierten Therapien jedoch als begrenzt einzuschätzen ist. Hinzu kommen deutlich höhere Behandlungskosten, die eine sorgfältige Abwägung des Kosten-Nutzen-Verhältnis erfordern. Lecanemab stellt somit noch keinen Durchbruch, sondern vielmehr einen ersten Fortschritt in der krankheitsmodifizierenden Behandlung der AD dar. Gleichzeitig verdeutlicht dies den anhaltenden Bedarf an weiterer Forschung zu wirksamen und sicheren Therapieoptionen.

## **Abstract in Englisch**

### **Introduction:**

Alzheimer's dementia (AD) is one of the most common neurodegenerative dementias and is characterized by a progressive loss of functional brain tissue and microvascular changes. It is the most common form of dementia, accounting for up to 60% of cases. Due to demographic change and the increasing life expectancy of the population, the number of Alzheimer's patients is steadily rising. This is not only an economic challenge, but also a growing social burden. Against this background, there is an urgent need for action to develop effective therapeutic treatment options to alter the progression of the disease. This study deals with Alzheimer's disease, its pathophysiological basis and the treatment options currently available in Austria. A particular focus was placed on the comparison of conventional drug therapy with the monoclonal antibody Lecanemab, which has recently been approved in Europe.

### **Methodology:**

This work is based on a systematic literature research, taking into account both primary and secondary sources. The literature was selected from the PubMed medical database, Google Scholar, subject specific books and websites and the currently valid S3 guideline on dementia.

### **Results:**

The established drug treatment for Alzheimer's dementia in Austria include the acetylcholinesterase inhibitors Donepezil, Rivastigmine and Galantamine as well as the NMDA antagonist Memantine. By increasing acetylcholine in the synaptic cleft and reducing glutamate-mediated excitotoxicity, these substances aim to stabilize cognitive symptoms and slow down the progression of cognitive loss. In contrast to the classic symptomatically effective substances, the recently approved monoclonal antibody Lecanemab aims to have a disease-modifying effect. The antibody specifically targets  $\beta$ -amyloid deposits and is intended to directly influence the progression of Alzheimer's disease.

All active substances showed significant improvement in cognitive function as measured by the ADAS-cog score. While the established Alzheimer's therapies are predominantly well tolerated and usually only cause mild gastrointestinal side effects, more serious

adverse events occurred in some cases with Lecanemab therapy, in particular amyloid-associated imaging abnormalities such as ARIA-E and ARIA-H.

**Discussion:**

In summary, Lecanemab shows a disease-modifying effect, but its therapeutic benefit must be considered as limited compared to the established therapies. In addition, treatment costs are significantly higher, which requires careful consideration of the cost-benefit ratio.

Lecanemab therefore does not yet represent a breakthrough, but rather an initial advance in the disease-modifying treatment of AD. At the same time, this highlights the ongoing need for further research into effective and safe treatment options.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis .....	3
Tabellenverzeichnis .....	4
Einleitung .....	5
1 Neurodegenerative Demenzerkrankungen .....	6
2 Alzheimer Demenz .....	6
2.1 Einteilung .....	7
2.2 Klinische Stadien und Symptome .....	7
2.3 Risikofaktoren .....	9
2.4 Epidemiologie.....	9
2.4.1 Studien und Hochrechnungen für Österreich .....	10
2.5 Neuropathologie .....	11
2.5.1 Amyloid-Kaskaden-Hypothese .....	12
2.5.2 Tau-Hypothese .....	13
2.5.3 Cholinerge Hypothese .....	15
2.5.3.1 Neurotrophe Hypothese.....	16
2.5.4 Neuroinflammation.....	16
2.5.4.1 Mikroglia .....	17
2.5.4.2 Astrozyten.....	18
2.5.5 Die Rolle des Apolipoprotein E.....	18
2.6 Diagnostik.....	19
2.6.1 Klinische Diagnostik – kognitive und funktionelle Tests .....	20
2.6.2 Biomarkerbasierte Diagnostik .....	21
2.6.2.1 Liquordiagnostik.....	22
2.6.2.2 Radiologische Diagnostik.....	22
2.6.2.3 Nuklearmedizinische Diagnostik.....	23
3 Material und Methoden .....	25
4 Ergebnisse – Resultate.....	26
4.1 Therapie der Alzheimer-Demenz .....	26
4.1.1 Cholinerge Pharmaka .....	28
4.1.1.1 Einführung in das cholinerge System.....	28
4.1.1.2 Donepezil.....	30
4.1.1.3 Rivastigmin.....	32
4.1.1.4 Galantamin .....	35
4.1.2 NMDA-Rezeptor Antagonist.....	37
4.1.2.1 Memantin.....	40
4.1.3 Monoklonale Antikörper .....	41
4.1.3.1 Lecanemab.....	41
4.1.4 Prävention.....	44
5 Diskussion .....	45
5.1 Analyse und Vergleich der Wirksamkeitsprofile .....	45
5.2 Analyse und Vergleich der Sicherheitsprofile.....	47
5.3 Vergleich der Kosten.....	47
5.4 Limitationen .....	48
5.5 Fazit .....	49
6 Literaturverzeichnis.....	51

## Abkürzungen und deren Erklärung

ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
AChRs	Acetylcholin-Rezeptoren
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive Subscale
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory
ADL	Activities of Daily Living
AICD	Amyloid Precursor Protein Intrazelluläre Domäne
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid precursor protein
A $\beta$ -Plaques	Amyloid- $\beta$ -Plaques
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BBB	Blood Brain Barrier
BChE	Butyrylcholinesterase
BFCN	Basal Forebrain Cholinergic Nuclei
CDR-SB	Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes
ChAT	Cholin-Acetyltransferase
CIBIC+)	Clinician's Interview-Based Impression of Change + Caregiver Input
CSF	Cerebrospinal Fluid
EAAT	exzitatorischer Aminosäure-Transporter
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FAD	Familiäre Alzheimer Demenz
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie
GVD	granovakuoläre Degenerationen
LOAD	Late onset Alzheimer Demenz
lvPPA	Logopenische Variante Primär progressive Aphasie
MCI	Mild cognitive impairment
MMSE	Mini-Mental State Examination

MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonantomographie
NFT	neurofibrillären Tangles
NGF	Nerve Growth Factor
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
PCA	Posteriore kortikale Atrophie
PDS	Progressive Deterioration Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSEN	Presenilin
SAD	Sporadische Alzheimer Demenz
TREM2	Triggering Receptors Expressed on Myeloid cells 2
ZNS	zentrale Nervensystem
$\tau$ -Protein	Tau-Protein

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Prävalenz der Demenz in Österreich .....	10
Abbildung 2: Schematische Darstellung der APP-Prozessierung über den anti-amyloidogenen und den amyloidogen Spaltweg. ....	12
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Effekte der Tau-Hyperphosphorylierung auf die Mikrotubuli-Stabilität. ....	14
Abbildung 4: Die Rolle der Mikroglia und der Astrozyten in der Neuroinflammation. ....	17
Abbildung 5: Schematische Darstellung des cholinergen Signalwegs sowie die Wirkung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren. ....	29
Abbildung 6: Schematische Darstellung des glutamatergen Singalweges sowie der Wirkung des NMDA-Rezeptorantagonist Memantin. ....	39
Abbildung 7: Schematische Darstellung der aggregierten A $\beta$ -Formen und Bindung von Lecanemab. ....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Wirksamkeit ausgewählter Alzheimer-Medikamente im Vergleich zu Placebo-Kontrollen anhand kognitiver, globaler und funktioneller Endpunkte (ADAS-cog, CIBIC+, ADCS-ADL, CDR-SB), modifiziert nach (108,110) .....	46
---	----

## Einleitung

Die Alzheimer Demenz zählt zu den neurodegenerativen Erkrankungen und stellt die häufigste Form der Demenz dar. Bereits in der griechisch-römischen Antike wurde Demenz als allgemeine Bezeichnung für alle kognitiven Einschränkungen beschrieben. Erst im 20. Jahrhundert erfolgte eine klinisch-wissenschaftliche Klassifikation kognitiver Störungen. Im Jahr 1907 veröffentlichte der deutsche Psychiater Alois Alzheimer einen Fallbericht über eine Patientin mit einer ungewöhnlichen Symptomatik, die durch progredienten Gedächtnisverlust charakterisiert war. Nach dem Tod der Patientin identifizierte Alzheimer in ihrem Gehirn neuritische Plaques und neurofibrilläre Bündel, die er mit der Ursache der Erkrankung in Verbindung brachte. (1)

Basierend auf dieser Entdeckung entwickelte sich in den folgenden Jahrzehnten eine intensive wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Alzheimer-Krankheit. Trotz erheblicher Fortschritte in der Forschung und Diagnostik, stellt die Alzheimer-Demenz bis heute eine große medizinische und gesellschaftliche Herausforderung dar.

Der demographische Wandel mit einer stetig wachsenden älteren Bevölkerung führt zu einem kontinuierlichen Anstieg der Prävalenz der Alzheimer Demenz mit Folgen für das Gesundheitssystem, Pflegeeinrichtungen und die Gesamtgesellschaft. (2)

Trotz jahrelanger Forschung beschränkt sich die pharmakologische Therapie bislang auf eine symptomatische Behandlung. Die aktuellen Therapieoptionen umfassen drei Acetylcholinesterase-Hemmer (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) sowie einen NMDA-Antagonisten (Memantin). Kürzlich erfolgte in Europa nach über 20 Jahren die Zulassung eines neuen Medikamentes in der Behandlung der Alzheimer-Demenz. Dabei handelt es sich um den monoklonalen Antikörper Lecanemab, der gezielt in die pathophysiologischen Prozesse der Erkrankung eingreift und als krankheitsmodifizierende Therapie gilt. (3)

Im Rahmen dieser Arbeit, wird die Erkrankung, deren pathophysiologischen Mechanismen sowie die Therapien der Alzheimer-Demenz in Österreich untersucht. Besonderes Augenmerk liegt auf dem Vergleich der Standardtherapie mit der neuen Antikörper-Therapie hinsichtlich ihrer Effektivität und ihres Sicherheitsprofils.

# 1 Neurodegenerative Demenzerkrankungen

Der Begriff Demenz umfasst eine Vielzahl an Syndromen, die allesamt mit dem Abbau erworbener intellektueller und kognitiver Fähigkeiten einhergehen. Im engeren Sinne spricht man von Alzheimer-Demenz (AD), vaskulärer Demenz (VaD), Lewy-Body-Demenz (LBD) und Frontotemporaler Demenz (FTD). Dementielle Syndrome zeichnen sich durch einen progredienten, diffusen Verlust von funktionstüchtigem Hirngewebe aus, der in korrelierenden bildgebenden Verfahren häufig als uni- oder multifokale Hirnatrophie sichtbar wird. (4) Bis zu 60% der Demenzen sind vom Alzheimer-Typ (AD), die vaskuläre Demenz (VaD) stellt etwa 20% dar. Eine akkurate Trennung von AD und VaD ist aufgrund der überlappenden Symptomatik nicht immer möglich. (5)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) mit Augenmerk auf die aktuellen Therapiemöglichkeiten.

## 2 Alzheimer Demenz

Die Alzheimer Demenz (AD) wurde erstmalig 1907 von A. Alzheimer in seinem Fallbericht mit dem Titel „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ beschrieben. In dieser Arbeit berichtete er über die 51-jährige Patientin Auguste Deter, die mit Gedächtnisschwäche und im Verlauf zunehmender Desorientierung in die psychiatrische Klinik eingewiesen wurde. Nach Ableben der Patientin untersuchte A. Alzheimer das Gehirn postmortal und beschrieb das Krankheitsbild als Demenz infolge von kortikaler Hirnatrophie mit pathologischen intrazellulären Fibrillenveränderungen und senilen Plaques. (6,7)

Die ICD-10 definiert die Demenz bei Alzheimer-Krankheit (F00.-\*) wie folgt:

*„Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam, aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren.“* (8)

## 2.1 Einteilung

Die Alzheimer-Demenz (AD) lässt sich anhand verschiedener Kriterien in unterschiedliche Kategorien einteilen. Basierend auf dem Krankheitsbeginn, wird die familiäre Form der AD („early-onset“, FAD) von der sporadischen Form (SAD) bzw. „late-onset“ AD (LOAD) unterschieden. (9,10)

Die FAD, die häufig vor dem 65. Lebensjahr auftritt, wird durch die Mutation der Gene, die für das Amyloid Precursor Protein (APP) auf Chromosom 21, Presenilin 1 (PSEN 1) auf Chromosom 14 und Presenilin 2 (PSEN 2) auf Chromosom 1 codieren, verursacht. (10) Diese autosomal dominant vererbte Mutation führt zu einer abnormalen Produktion von Aβ-Peptiden, die sich aggregieren, ablagern und schließlich zu einer Nervenzellschädigung führen. (9,11)

Mehr als 95% der AD-Fälle treten sporadisch bzw. als late-onset AD (LOAD) auf und manifestieren sich zumeist nach dem 65. Lebensjahr. Die Ursache der LOAD ist auf genetische Faktoren sowie auf Umweltfaktoren zurückzuführen. Der gewichtigste genetische Faktor für die LOAD ist das Apolipoprotein E (APOE)-Gen. (10)

## 2.2 Klinische Stadien und Symptome

Klinisch präsentiert sich die Alzheimer Demenz mit einem schleichenden Beginn. Sie zeigt sich initial oftmals mit unspezifischen neuropsychiatrischen Symptomen wie depressiver Verstimmung, Apathie, Unruhe und Schlaflosigkeit. Im Verlauf tritt eine Beeinträchtigung im Kurzzeitgedächtnis auf. Hinzu kommen Wortfindungsstörungen sowie eine zeitliche und räumliche Desorientierung. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu progredienten Gedächtnisstörungen, mangelnder Konzentrationsfähigkeit, häufig begleitet von neuropsychologischen Defiziten wie Aphasie und Apraxie. Häufig ändert sich der Tag-Nacht-Rhythmus der Betroffenen, sie zeigen impulsives, teils aggressives Verhalten und Wahnvorstellungen. Im Spätstadium mündet die Erkrankung in eine zunehmende Handlungsunfähigkeit, wodurch Betroffene schließlich vollständig pflegebedürftig werden. Erkrankte versterben meist infolge von infektiösen Komplikationen der Bettlägerigkeit (z.B. Pneumonie) (4,6,12)

Im Jahr 2018 veröffentlichte das „National Institute on Aging and Alzheimer’s Association“ (NIA-AA) eine sechsstufige numerische klinische Klassifikation für Individuen, die sich im pathophysiologischen Kontinuum der Alzheimer-Demenz befinden, diese wurde 2024 überarbeitet und um das Stadium 0 ergänzt.

### **Stadium 0: Asymptomatisch, deterministische Gene**

Biomarker befinden sich im Normbereich, klinisch asymptomatische, jedoch genetisch determinierte Erkrankung. Dazu gehört die autosomal-dominante Alzheimer-Krankheit (ASAD) und die Down-Syndrom-assoziierte AD (DSAD).

### **Stadium 1: Nachweis von Biomarkern bei asymptomatischen Individuen**

Keine objektiv erfassbaren Defizite in der kognitiven Überprüfung, keine Anzeichen des kognitiven Rückgangs, jedoch Nachweis Alzheimer-typischer Biomarker.

### **Stadium 2: Milde kognitive Veränderungen bei kognitiv Gesunden**

Keine objektiv erfassbaren Defizite in der kognitiven Überprüfung, jedoch Rückgang des kognitiven und neurobehavioralen Funktionsniveaus seit mindestens 6 Monaten mit keiner oder nur minimaler Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten (ADLs).

### **Stadium 3: Kognitive Einschränkung**

Objektiv erfassbare Defizite in der kognitiven Überprüfung sowie Nachweis eines Rückgangs gegenüber dem Ausgangsniveaus. Selbstständige Durchführung der Alltagsaktivitäten (ADLs), jedoch funktionelle Beeinträchtigung bei komplexen Aktivitäten.

### **Stadium 4: Demenz mit milden funktionellen Einschränkungen**

Progrediente kognitive Defizite und leichte funktionelle Einschränkung bei instrumentellen Alltagsaktivitäten (iADLs), die selbstständige Durchführung grundlegender Alltagsaktivitäten (ADLs) bleiben erhalten.

### **Stadium 5: Demenz mit moderaten funktionellen Einschränkungen**

Progrediente kognitive Defizite und moderate funktionelle Einschränkung bei grundlegenden Alltagsaktivitäten (ADLs), die Unterstützung erfordern.

### **Stadium 6: Demenz mit schweren funktionellen Einschränkungen**

Progrediente kognitive und funktionelle Defizite. Vollständige erforderliche Unterstützung bei grundlegenden Alltagsaktivitäten (ADLs). (13)

## 2.3 Risikofaktoren

Im Rahmen wissenschaftlicher Studien wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert, welche die Entstehung von AD begünstigen. Dazu zählen u.a. das weibliche Geschlecht, ein niedriger Bildungsstand, APOE\*E4 Allele, sowie Lebensstil- und Umweltfaktoren wie Nikotinkonsum, Übergewicht und Pestizidexposition. Zudem erhöhen bestimmte Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Schädel-Hirn-Traumata das Risiko. Neben den äußeren Einflüssen spielen auch genetische Faktoren eine bedeutende Rolle in der Krankheitsentwicklung. (14,15)

## 2.4 Epidemiologie

Die Prävalenz von Alzheimer-Erkrankten variiert je nach Studie, so haben der Einsatz unterschiedlicher methodische Aspekte sowie unterschiedliche Merkmale der Stichprobe einen starken Einfluss auf die Prävalenz. Die Variabilität zwischen einzelnen Feldstudien ist in Metaanalysen weniger stark ausgeprägt. (2)

Im Jahr 2006 waren weltweit etwa 26.6 Millionen Menschen von AD betroffen. Prognosen zufolge wird diese Zahl bis 2050 auf 106,8 Millionen ansteigen, wovon schätzungsweise 16,51 Millionen Menschen in Europa betroffen sein werden.

In einer Metaanalyse zur Prävalenz und Inzidenz der AD in Europa zeigte sich eine Prävalenz von 4.66% (95 CI, 4.43-4.99). Dabei ist die Prävalenz in südlichen europäischen Ländern (6.88%; 95% CI, 6.19-7.91) bis zu 2.57% höher als in nördlichen europäischen Ländern (4.31%; 95% CI, 3.26-4-68). (14)

J. Wancata et al. beschreibt ebenso eine geographische Variation der AD in Europa. Im Jahr 2000 lebte die größte Anzahl an Personen mit AD in Osteuropa (ca. 1.5 Millionen), gefolgt von Westeuropa (ca. 1.4 Millionen), Südeuropa (1.0 Millionen) und Nordeuropa (ca. 732.000). Auch die Inzidenzrate war im Jahr 2000 mit rund 325.000 Neuerkrankten pro Jahr in Osteuropa am höchsten, Nordeuropa bildete mit 223.000 Neuerkrankten pro Jahr das Schlusslicht. Schätzungen zu Folge wird sich die Prävalenz der AD im Jahr 2050 mehr als verdoppeln und Westeuropa die Spitze einnehmen. (2)

Dabei zeigt sich mit zunehmendem Alter eine steigende Prävalenz. Diese beträgt bei Patienten zwischen 65 und 74 Jahren noch 0.97% und steigt bei Patienten über 85 Jahren auf 22.53% an. Auch Geschlechterspezifisch lässt sich ein Unterschied in der Prävalenz feststellen, wobei Frauen mit 7.13% (95% KI, 6.56-7.72) weitaus häufiger betroffen sind als Männer mit 3.31% (95% KI, 2.85-3.80). Die höhere Prävalenz und Inzidenz der AD bei Frauen konnte vor allem bei jenen mit niedrigerem Bildungsstand festgestellt werden. (14)

### 2.4.1 Studien und Hochrechnungen für Österreich

In einer 2011 veröffentlichten Studie von Wancata et al. wurden Prognosen zur zukünftigen Entwicklung der Alzheimer-Demenz in Österreich erstellt.

Im Jahr 2000 lag die geschätzte Anzahl der an Alzheimer erkrankten Personen bei rund 59.500, mit einer erwarteten Verdreifachung bis zum Jahr 2050.

Die Inzidenzrate betrug im Jahr 2000 etwa 12.900 Neuerkrankungen pro Jahr und wird Prognosen zufolge bis 2050 auf 37.900 jährliche Fälle ansteigen. (16)

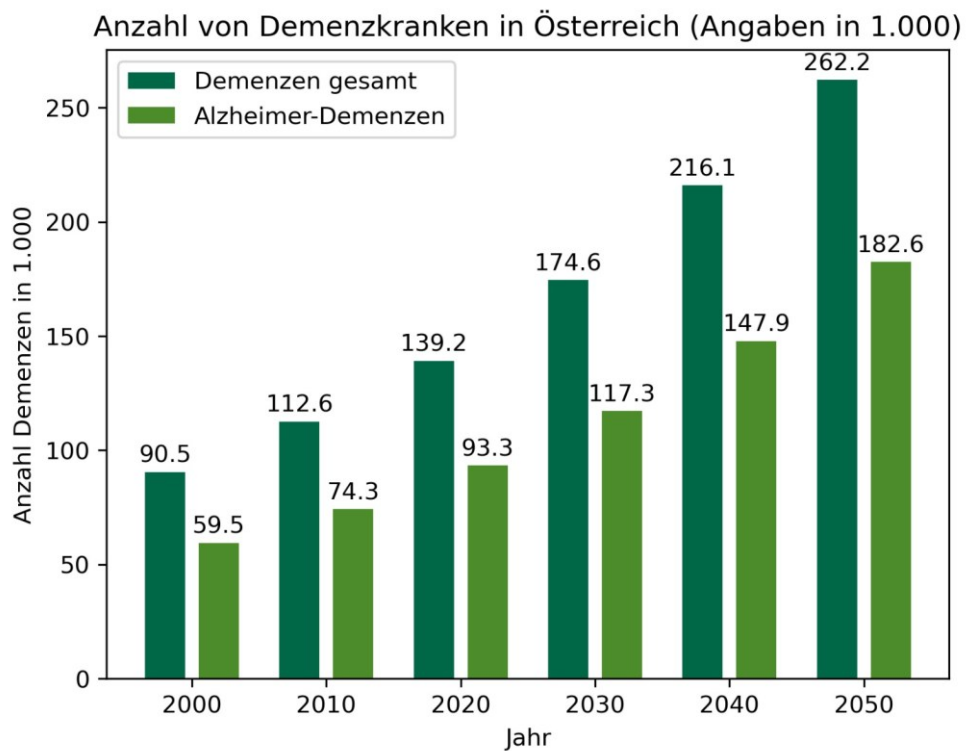


Abbildung 1: Entwicklung der Prävalenz der Demenz in Österreich  
modifiziert nach (16)

## 2.5 Neuropathologie

Die pathophysiologischen Mechanismen zur Entstehung der Alzheimer-Demenz sind bis heute nicht vollständig geklärt und stehen weiterhin im Fokus der aktuellen Forschung. Es existieren jedoch zahlreiche Hypothesen, darunter die Amyloid-Kaskaden-Hypothese, die Tau-Hypothese, die cholinerge Hypothese sowie die Neuroinflammationshypothese. Angesichts der Vielfalt an Erklärungsansätzen, muss von einer multifaktoriell bedingten Erkrankung ausgegangen werden. (17)

Die AD ist gekennzeichnet durch makroskopische und mikroskopische Veränderungen im Gehirn. Neuropathologische Veränderungen können bis zu 30 Jahre vor der klinischen Manifestation der Alzheimer-Demenz auftreten. (18) Ab dem 45. Lebensjahr setzt – aufgrund des fortschreitenden Verlusts von Neuronen – eine zunehmende Abnahme des Hirnvolumens ein, die ihren Tiefpunkt im Alter von etwa 86 Jahren erreicht. Der Gewichtsverlust geht mit einer Atrophie limbischer Strukturen, den Gyri des frontalen und temporalen Kortex sowie einer Vergrößerung der lateralen Ventrikel einher. Im Gegensatz dazu, bleibt der primär motorische und somatosensorische Kortex in den meisten Fällen unbeeinträchtigt. Auch die Hirnhäute weisen makroskopisch sichtbare altersbedingte Veränderungen, darunter Verdickungen und Trübungen auf. (19,20)

Mikrovaskuläre Veränderungen sind gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Amyloid-Körpern, Amyloid Plaques, neurofibrilläre Tangles (NFTs), granovakuoläre Degenerationen (GVD) sowie Hirano-Körperchen.

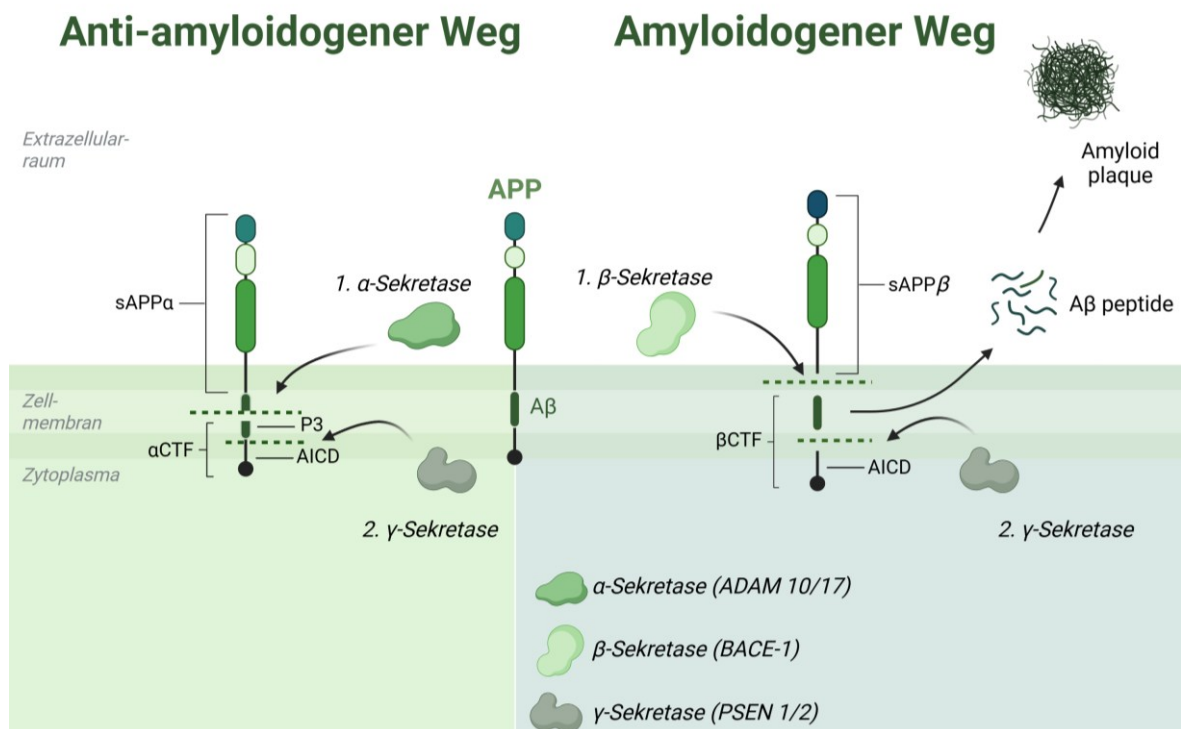
GVD sind Granula-enhaltene Vakuolen, die sich im Zytoplasma von Neuronen in der Hippocampus-Region befinden. Hirano-Körperchen sind eosinophile intrazytoplasmatische Einschlüsse, die vor allem im Hippocampus lokalisiert sind und dort den Rand von Neuronen überlappen. Beide Veränderungen kommen auch bei klinisch gesunden Individuen vor, treten aber bei Patienten mit AD mit erhöhter Dichte auf. (9,19) Die mikrovaskulären Ablagerungen folgen einem spezifischen Muster. Vom präolfaktorischen Kortex breiten sie sich auf den entorhinalen Kortex und die CA1-Region des Hippocampus aus und enden im frontalen, parietalen und temporalen Kortex. (20)

## 2.5.1 Amyloid-Kaskaden-Hypothese

Im Jahr 1992 entstand die Amyloid-Kaskaden-Hypothese, die postuliert, dass die Ablagerungen von A $\beta$ -Plaques der Auslöser für eine Kaskade an zellulären Ereignissen sind, die zum Verlust von Synapsen und neurodegenerativen Prozessen führen. (15)

Die Entstehung der pathologischen Amyloid- $\beta$ -Plaques beginnt mit einer veränderten Spaltung des Vorläuferproteins Amyloid Precursor Protein (APP) durch  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasen. APP ist ein integrales Transmembrannglykoprotein Typ I, dessen codierendes Gen auf dem Chromosom 21 lokalisiert ist. Menschen mit Trisomie 21 besitzen eine zusätzliche Kopie des APP-Gens, was ihr Risiko für die Entwicklung einer familiären früh beginnenden Alzheimer-Demenz (early-onset AD) deutlich erhöht. Studien zufolge beeinflusst das APP das Wachstum und die Motilität von Zellen sowie das Wachstum und die Funktion von Neuriten. (10,21)

Das APP kann über den nicht-amyloidogenen Weg oder den amyloidogenen Weg – die sich hauptsächlich durch die erste enzymatische Spaltung von APP unterscheiden – gespalten werden.



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der APP-Prozessierung über den anti-amyloidogenen und den amyloidogenen Spaltweg.

Erstellt mit BioRender.com modifiziert nach (22)

Der nicht-amyloidogene Weg beschreibt die physiologische Spaltung, beginnend mit einer Spaltung von APP in der Mitte der A $\beta$ -Sequenz durch  $\alpha$ -Sekretase (u.a. ADAM 10, ADAM 17). Dabei entstehen lösliche Vorstufen wie u.a. sAPP $\alpha$ , welches eine neuroprotektive Wirkung hat sowie das C-terminale Fragment  $\alpha$  ( $\alpha$ CTF), welches in der Membran verbleibt. Dieses wird im weiteren Verlauf durch die  $\gamma$ -Sekretase gespalten und es entsteht das lösliche P3-Peptid und das AICD (Amyloid Precursor Protein Intrazelluläre Domäne).

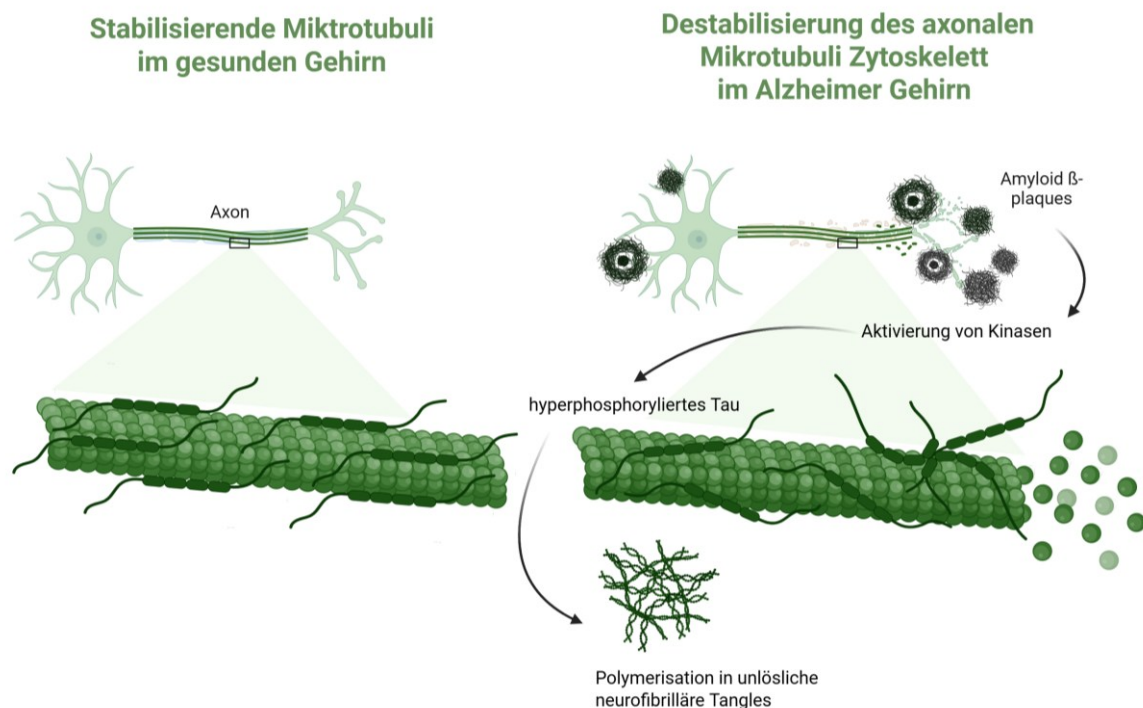
Der amyloidogene Weg führt zur Bildung der pathologischen A $\beta$ -Plaques. Dabei wird APP am N-terminus durch  $\beta$ -Sekretasen (u.a. BACE-1) gespalten und es entsteht das lösliche sAPP $\beta$  sowie das in der Membran verbleibende C-terminale Fragment  $\beta$  ( $\beta$ CTF). Die weitere Spaltung des  $\beta$ CTF erfolgt an verschiedenen Seiten durch die  $\gamma$ -Sekretasen (PSEN1/2) und führt zur Bildung von neurotoxischen A $\beta$ -Fragmenten unterschiedlicher Länge. (10,15) Dabei handelt es sich bei den Spaltproduktionen um das A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42, die zur Oligomerisierung tendieren und schließlich zu senilen Plaques aggregieren. A $\beta$ 40 kommt häufiger vor und ist weniger neurotoxisch als das seltenere vorkommende A $\beta$ 42. Die A $\beta$ 40/A $\beta$ 42-Aggregationen beeinflussen eine Vielzahl neuronaler Stoffwechselprozesse, die allesamt zum neuronalen Zelltod beitragen. (10)

### **2.5.2 Tau-Hypothese**

Das Mikrotubuli-assoziierte Tau-Protein ( $\tau$ -Protein) liefert in gesunden Gehirnen einen wesentlichen Beitrag zur Stabilisierung des neuronalen Netzwerkes. Die Bindungsfähigkeit vom  $\tau$ -Protein wird durch Phosphorylierung gesteuert. Bei AD-Erkrankten führt die abnormale Aktivität verschiedener Kinasen zur Hyperphosphorylierung des  $\tau$ -Proteins an Serin- und Threonin-Resten. Die Hyperphosphorylierung führt zu einer verminderten Affinität von  $\tau$  zu Mikrotubuli und zur Ablösung und Destabilisierung des axonalen Zytoskelett. (21,23) Die Aktivierung dieser Kinasen entsteht vor allem durch die Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid. Insbesondere die Glycogen-Synthase-Kinase 3 (GSK3 $\beta$ ) und die Cyclin-abhängige Kinase 5 (CDK5) führen zu einer Hyperphosphorylierung des  $\tau$ -Proteins und zu dessen Polymerisation in unlösliche NFTs führen. (10)

Dabei handelt es sich bei den neurofibrillären Tangles (NFT) um dicke Bündel, die in paarige helikale Filamente im Zytoplasma von Neuronen integriert sind und die je nach Ort der Phosphorylierung unterschiedliche Morphologie aufweisen. Sie lassen sich einteilen in Prä-Tangles, intrazelluläre NFTs und extrazelluläre NFTs.(19)

Neurofibrilläre Tangles (NFTs) sind nicht ausschließlich für die AD charakteristisch, sondern treten in zahlreichen Hirnerkrankungen sowie im normalen Alterungsprozess auf, wobei ihre Verteilung topographisch begrenzt ist. Dies lässt vermuten, dass NFTs unter bestimmten Bedingungen eine sekundäre Reaktion auf eine neuronale Schädigung sein könnten. In der Alzheimer-Forschung sind sowohl ihre Dichte als auch ihre neuroanatomische Lokalisation entscheidend. Während NFTs im Hippocampus sowohl bei kognitiv gesunden als auch bei dementen Individuen vorkommen, sind ausgeprägte neokortikale NFTs fast ausschließlich bei Demenzpatienten nachweisbar. (24)



**Abbildung 3: Schematische Darstellung der Effekte der Tau-Hyperphosphorylierung auf die Mikrotubuli-Stabilität.**

Erstellt mit BioRender.com modifiziert nach (25)

Neuere Studien an Mausmodellen, deuten darauf hin, dass der Synapsenverlust und kognitive Defizite bereits vor der Bildung von NFTs auftreten. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass NFTs nicht primär für die Neurodegeneration verantwortlich sind, sondern lösliches pathologisches Tau den ursächlichen Faktor für die Neurotoxizität darstellt. Die verursachende Tau-Spezies und der spezifische Mechanismus sind jedoch weiterhin unklar und Gegenstand aktueller Forschungen. (23)

### 2.5.3 Cholinerge Hypothese

Eine der ältesten Theorien zur Entstehung der AD ist die cholinerge Hypothese. Sie geht davon aus, dass die AD durch den zunehmenden Verlust cholinergischer Innervation im Neokortex und limbischen System (u.a. Hippocampus, Amygdala) gekennzeichnet ist. (17,26) Die postmortale Untersuchung der Gehirne von Alzheimer-Patient\*innen zeigte eine reduzierte Acetylcholintransferase-Aktivität, eine verminderte Synthese sowie eine eingeschränkte Wiederaufnahme und Freisetzung von Acetylcholin, verglichen mit normalem Hirngewebe. (21)

Acetylcholin (ACh) ist ein exzitatorischer Neurotransmitter, der durch das zentrale cholinerge Nervensystem reguliert wird. Die Neurotransmission von ACh spielt eine essenzielle Rolle in der neuronalen Plastizität sowie dem Überleben von Zellen und ist an Lernprozessen, der Gedächtnisbildung und weiteren höheren kognitiven Funktionen beteiligt. Es werden zwei Arten von Acetylcholin-Rezeptoren unterschieden, einerseits die muskarinischen (metabotropen) AChRs und andererseits die nikotinischen (ionotropen) AChRs. (17) Im Rahmen der cholinergen Degeneration unterliegen beide Rezeptoren prä- und postsynaptischen Veränderungen. (26)

Eine zentrale Rolle in der cholinergen Signalübertragung spielen die cholinergen Kerne des basalen Vorderhirns (BFCN, Basal Forebrain Cholinergic Nuclei), die den präfrontalen Kortex, den Hippocampus und die Amygdala mit cholinergen Signalen versorgen. (27) Die Differenzierung und das Überleben der BFCN sind vom Nervenwachstumsfaktor (NGF) abhängig, eine Dysfunktion der BFCNs kann zur cholinergen Atrophie sowie zu kognitivem Verfall führen. (17)

Die Acetylcholinesterase (AChE) bindet an Presenilin-1 (PSEN-1) – ein Enzym im Prozess der A $\beta$ -Produktion – dadurch kommt es zur verstärkten Expression von PSEN-1 und einem Anstieg des A $\beta$ -Spiegels. Darüber hinaus tragen die cholinergen Dysfunktionen zu weiteren pathologischen Veränderungen bei, darunter eine fehlerhafte Phosphorylierung des Tau-Proteins. (17)

### **2.5.3.1 Neurotrophe Hypothese**

In Ergänzung zur cholinergen Hypothese wurde die neurotrophe Hypothese aufgestellt. Diese geht davon aus, dass der Verlust cholinergischer Funktionen auf einen Mangel spezifischer neurotropher Faktoren (NFT) zurückzuführen ist. Neurotrophine wie der Nervenwachstumsfaktor (NGF), der Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Neurotrophin-3 (NT-3), Neurotrophin-4/5 (NT-4/5) und Neurotrophin-6 (NT-6) spielen eine essenzielle Rolle bei der Regulierung von neuronalen Funktionen. Insbesondere NGF spielt eine wichtige Rolle für die cholinerge Funktion des ZNS, kognitive Prozesse und die Gedächtnisbildung. (21)

Der Nervenwachstumsfaktor (NGF) liegt im menschlichen Gehirn hauptsächlich als unreifes Pro-NGF vor. Bei AD ist das Pro-NGF im frontalen, okzipitalen Kortex und Hippocampus erhöht, gleichzeitig zeigt sich eine Verminderung von Pro-NGF im basalen Vorderhirn. Dies lässt vermuten, dass bei Erkrankten eine Verringerung des retrograden axonalen Transports zu einer Akkumulation von NGF an den Produktionsorten (Hippocampus, Neocortex) führt, während am Zielort – den cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns – ein Mangel entsteht. (28)

### **2.5.4 Neuroinflammation**

Neuroinflammation bezeichnet die Entzündungsreaktion des Nervengewebes und stellt einen initialen Abwehrmechanismus des zentralen Nervensystems (ZNS) dar. Dieser Prozess dient dem Schutz des Gehirns, indem Zelltrümmer entfernt und Reparaturmechanismen gefördert werden. (29,30)

Mikroglia und Astrozyten spielen eine zentrale Schlüsselrolle in der Regulation der Neuroinflammation. Als immunologische Effektorzellen des ZNS können sie je nach Stadium und Schweregrad der neurodegenerativen Erkrankung ein breites Spektrum an neuroprotektiven und neurotoxischen Phänotypen annehmen. (30) Eine chronische oder unkontrollierte Entzündungsreaktion führt jedoch zu einer pathologischen Wirkung und steht im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz. Postmortale Untersuchungen der Gehirne von Alzheimer-Patient\*innen zeigen eine verstärkte Immunreaktivität der Mikroglia sowie eine reaktive Astrozytose in der Umgebung von A $\beta$ -Plaques. (30,31)

# Neuroinflammation

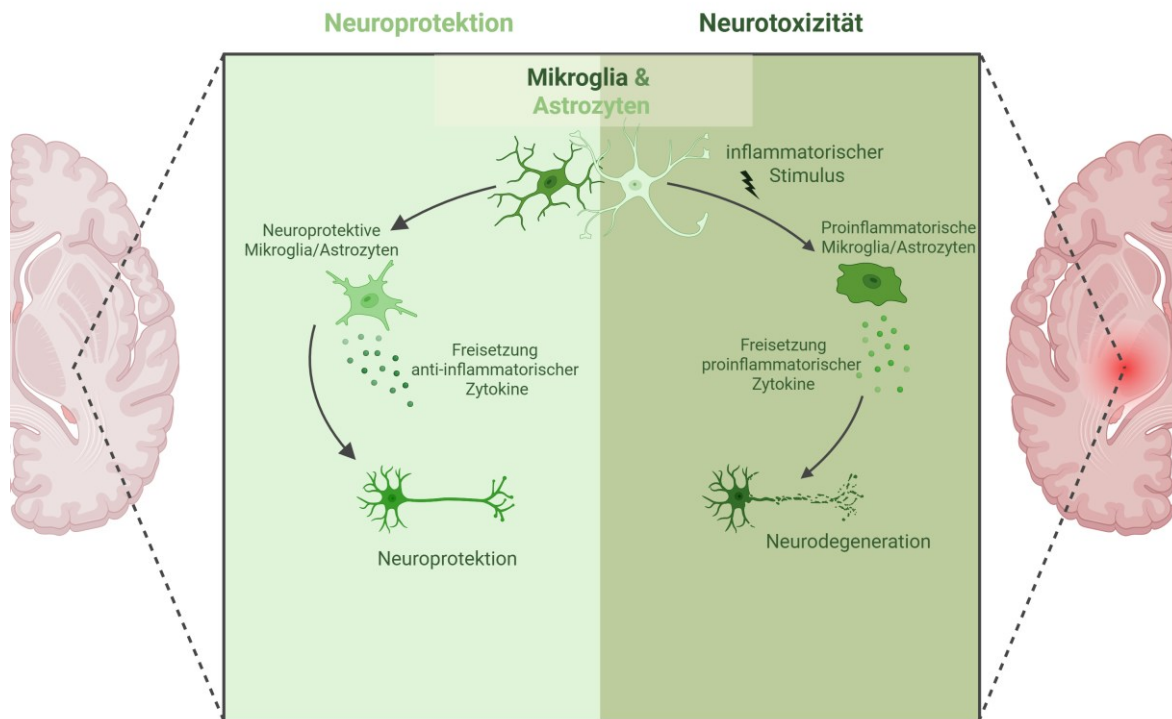


Abbildung 4: Die Rolle der Mikroglia und der Astrozyten in der Neuroinflammation.

Erstellt mit BioRender.com modifiziert nach (32)

## 2.5.4.1 Mikroglia

Mikroglia sind im Gehirn lokalisierte Makrophagen, deren Hauptfunktion die Immunabwehr und die Aufrechterhaltung der neuronalen Homöostase ist. Darüber hinaus spielen sie auch eine wichtige Rolle in der Neurogenese. (31)

Je nach Aktivierungsstatus kann die Mikroglia vereinfacht in zwei Hauptphänotypen eingeteilt werden: den M1-Phänotyp (klassische Aktivierung) mit proinflammatorischer Wirkung und den M2-Phänotyp (alternative Aktivierung) mit neuroprotektiven Eigenschaften. (30)

Die proinflammatorische Mikroglia werden durch Trümmer von Pathogenen oder geschädigten Zellen aktiviert und setzt proinflammatorische Faktoren wie IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, Stickstoffmonoxid (NO) und Proteasen frei, die im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen zur Schädigung des neuronalen Netzwerkes, zu einer Förderung der Amyloidogenese und Hemmung der A $\beta$ -Clearance beitragen.

Die neuroprotektive Mikroglia werden hingegen durch IL-4, IL-10, IL-13 und den transformierenden Wachstumsfaktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) aktiviert, was wiederum zur Freisetzung einer Vielzahl von anti-inflammatorischen Zytokinen führt, die zur Neuroprotektion und Geweberegeneration beitragen. (30,31)

Die Mikroglia können über Zelloberflächen-Rezeptoren an A $\beta$ -Oligomeren und NFT-Fibrillen binden und diese durch endolysosomalen Abbau eliminieren. Bei schwerer AD ist die Mikroglia-Clearance vermindert, u.a. durch Mutation des Triggering Receptors Expressed on Myeloid cells 2 (TREM2), was zu einer A $\beta$ -Akkumulation beiträgt. (10) Studien zufolge erhöht die Mutation des TREM2 das Risiko für das Auftreten einer late-onset AD (LOAD) um das Dreifache. (29)

#### **2.5.4.2 Astrozyten**

Astrozyten sind die häufigsten Gliazellen des ZNS und tragen ebenso zur Homöostase bei. Sie versorgen die Neuronen mit Metaboliten und Wachstumsfaktoren und spielen eine wichtige Rolle in der synaptischen Plastizität und Neurogenese. (31)

Wie die Mikroglia durchlaufen Astrozyten unter pathologischen Bedingungen morphologische und funktionelle Veränderungen. Neurotoxische Astrozyten setzen proinflammatorische Faktoren wie I $\beta$ , TNF- $\alpha$  und NO frei und werden mit synaptischer Degeneration und Glutamat-Dysregulation in Verbindung gebracht. Im Gegensatz dazu exprimieren neuroprotektive Astrozyten vor allem neurotrophe Faktoren und Thrombospondine, welche durch Bildung von glialen Narben um A $\beta$ -Plaques eine wichtige Rolle in der Regeneration und im Schutz des Gewebes spielen. (30,31)

#### **2.5.5 Die Rolle des Apolipoprotein E**

Im Menschen werden drei vorherrschende APOE-Allele mit unterschiedlich hohem Krankheitsrisiko unterschieden, das  $\epsilon$ 2 (APOE2),  $\epsilon$ 3 (APOE3) und  $\epsilon$ 4 (APOE4). ApoE wird in der Peripherie hauptsächlich durch Hepatozyten und Makrophagen in der Leber produziert und fungiert in erster Linie als Lipidtransporter im Körper, spielt aber auch eine wichtige Rolle bei kardiovaskulären Funktionen und der Immunmodulation. Das peripher exprimierte ApoE kann die Blut-Hirn-Schranke (BBB) nicht kreuzen, wird aber auch in hohen Mengen im ZNS von Astrozyten, aktivierter Mikroglia, vaskulären Muralzellen und Zellen des Plexus choroideus exprimiert. Im ZNS spielt der ApoE-vermittelte Lipidtransport eine wichtige Rolle in der Synapsenbildung und der Gewebsreparatur. Die drei Isoformen des ApoE unterscheiden sich durch die Aminosäurepositionen 112 und 158, die zwischen einem Cystin und Arginin variieren. Diese einzige Varianz zwischen den ApoE-Isoformen führt zu einer stark veränderten Funktionalität. (11)

Das Risiko an AD zu erkranken, steigt bei heterozygoter Vererbung von ApoE4 auf das dreifache an, währenddessen bei homozygoter Vererbung das Risiko um das bis zu 15-

fache ansteigt. (11,33) APOE2 hingegen senkt das Risiko um fast die Hälfte und trägt somit zur Langlebigkeit bei. Experimentelle Studien zeigen, dass das ApoE4 zu Veränderungen der strukturellen Reorganisation, zur Reduzierung der Expression wichtiger synaptischer Proteine sowie zu einer Hemmung der glutamatergen Signalübertragung führt.

Zudem zeigten post-mortem Studien erhöhte A $\beta$ -Plaques in Gehirnen von Individuen die APOE4-Träger\*innen waren, wohingegen APOE2-Träger\*innen ein verzögertes Auftreten von A $\beta$ -Ablagerungen sowie eine geschützte kognitive Funktion zeigten.

Durch rezeptorvermittelten und proteolytischen Abbau ist ApoE auch an der Clearance von A $\beta$ -Plaques beteiligt. Über die Aufnahme von A $\beta$ /ApoE-Komplex wird die A $\beta$ -Clearance vermittelt. Bei ApoE4-Trägern ist dieser Komplex instabil, wodurch die rezeptorvermittelte Clearance beeinträchtigt wird. ApoE4 zeigt zudem in der Gegenwart von A $\beta$ -Oligomeren eine nachweislich erhöhte Tau-Phosphorylierung im Vergleich zu ApoE2 und ApoE3. (11)

## 2.6 Diagnostik

Die Diagnosestellung der Alzheimer-Demenz gestaltet sich aufgrund ihrer klinischen und pathophysiologischen Heterogenität sowie der häufigen Komorbidität mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen oftmals herausfordernd. Eine frühzeitige Diagnose und Abgrenzung der Alzheimer-Erkrankung gegenüber Differentialdiagnosen ist jedoch notwendig, um den größten Nutzen bestehender und zukünftiger Therapien sowie eine angemessene Versorgung zu ermöglichen. (34) Die definitive Diagnose kann derzeit allerdings nur post-mortem durch histopathologische Untersuchungen gestellt werden. (18)

Die aktuelle S3-Leitlinie zu Demenzen definiert die diagnostischen Kriterien der Alzheimer-Demenz als eine klinisch-biologische Entität, gemäß den Vorgaben der International Working Group (IWG):

1. Nachweis eines spezifischen klinischen Phänotyps
2. Biomarker-Nachweis (Amyloid-positiv und Tau-positiv) (35)

Die Phänotypen zeichnen sich durch charakteristische kognitive und funktionelle Defizite aus. Zu den häufigsten Phänotypen zählen:

### **Amnestischer Phänotyp:**

Der anamnestische Phänotyp ist mit 85% die häufigste und typische Ausprägung und ist gekennzeichnet durch eine Lernbeeinträchtigung und mangelnde Fähigkeit Erinnerungen abzurufen, was auf eine Beeinträchtigung der Informationsspeicherung hindeutet. (34)

Die beiden häufigsten atypischen Phänotypen sind die lvPPA und die PCA:

### **Posteriore kortikale Atrophie (PCA):**

Die Posteriore kortikale Atrophie (PCA) ist charakterisiert durch Funktionsstörungen in bilateralen okzipitalen und parietalen Kortexregionen sowie in den dorsalen und ventralen visuellen Feldern. (34)

### **Logopenische Variante Primär progressive Aphasie (lvPPA):**

Patienten mit der logopenischen Variante der primär progredienten Aphasie (lvPPA) zeigen Defizite beim Abruf von Einzelwörtern, Satz wiederholung und motorischen Sprechfähigkeiten auf. (34)

Zur definitiven Diagnose ist die Anwesenheit von Amyloid- und Tau-Biomarkern erforderlich. Das isolierte Vorhandensein eines einzelnen Biomarkers ist nicht spezifisch für die AD und kann auch als Co-Pathologie im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen auftreten. (36)

## **2.6.1 Klinische Diagnostik – kognitive und funktionelle Tests**

Bei Verdacht auf Demenz bzw. einer kognitiven Störung, wird eine initiale neuropsychologische Testung im nicht spezialisierten Setting empfohlen. Es stehen eine Vielzahl an kognitiven Screeningtests zur Verfügung, um die Verdachtsdiagnose Demenz bzw. MCI abzusichern und eine mögliche weitere spezifische Diagnostik einzuleiten. (35)

Zu den am häufigsten verwendeten Orientierungstest in der Praxis zählen der MMSE (Mini-Mental State Examination) sowie der MoCA (Montreal Cognitive Assessment). (37)

### **MMSE – Mini-Mental State Examination**

Der Mini-Mental State Examination (MMSE) nach Folstein ist ein Screening-Instrument zur Beurteilung kognitiver Funktionen durch Prüfung der Orientierung, des Gedächtnis bzw. der Merkfähigkeit, Wiedergabe, Rechenfähigkeit, Sprache sowie visuell-konstruktiven Fähigkeiten. Er umfasst 30 Punkte, der Cut-off-Wert zur Abgrenzung einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung liegt bei <24 Punkten. Da jedoch Faktoren wie Alter, Bildung und kultureller Hintergrund die Ergebnisse beeinflussen können, wird die Anpassung populationspezifischer Referenzwerte empfohlen. (38)

### **MoCA – Montreal Cognitive Assessment**

Der Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ist ein Screening-Instrument zur Beurteilung der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit. Er umfasst Aufgaben zur Prüfung des Kurzzeitgedächtnisses, der visuell-räumlichen Fähigkeiten, exekutiver Funktionen, der Aufmerksamkeit sowie der Sprache und Orientierung. Der empfohlene Cut-off-Wert zur Abgrenzung kognitiver Beeinträchtigung liegt bei <25 Punkte. Um Einflüsse des Bildungsniveaus auszugleichen, wird der Gesamtscore entsprechend dem Bildungsniveau angepasst. (39)

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde die diagnostische Genauigkeit des MMSE und des MoCA hinsichtlich der Erkennung von leichter kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimer-Demenz untersucht. Nach Auswertung von 34 Studien zeigte sich, dass der MoCA in über 80% der Fälle besser geeignet war, um zwischen kognitiv gesunden Personen und Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung zu differenzieren. Beide Tests wurden jedoch als zuverlässig für die Erkennung der Alzheimer-Demenz eingestuft. (40)

### **2.6.2 Biomarkerbasierte Diagnostik**

Biomarker sind objektiv messbare Indikatoren, die zur Beurteilung pathologischer und biologischer Prozesse herangezogen werden. (41) Bei der Alzheimer-Demenz spielen sie insbesondere in der Frühdiagnose und der langfristigen Verlaufsbeobachtung eine wichtige Rolle. (18) Eine groß angelegte Kohorten-Studie zeigte, dass pathologische Veränderungen im Gehirn mindestens zwei Jahrzehnte vor dem Beginn klinisch manifester Symptome einsetzen. (42) Die Ergebnisse legen nahe, dass die Alzheimer-Erkrankung einen langen

präklinischen Verlauf aufweist, und bestätigen die Relevanz einer frühzeitigen biomarkerbasierten Diagnostik.

Im Jahr 2016 wurde von der National Institute on Aging – Alzheimer’s Association (NIA-AA) ein biomarkerbasiertes Klassifikationsmodell, das A/T/N-System, etabliert, das die Alzheimer-Pathologie in drei Kategorien einteilt: Amyloid- $\beta$ -Ablagerung (A),  $\tau$ -Pathologie (T) und Neurodegeneration (N). Diese Biomarker lassen sich entweder durch Analyse des Hirnliquors (CSF) oder durch bildgebende Verfahren (PET, MRT) nachweisen. (18)

### **2.6.2.1 Liquordiagnostik**

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Demenz empfiehlt die Durchführung einer Liquordiagnostik mit Bestimmung der Biomarker nur, wenn nach klinischer und neuropsychologischer Abklärung sowie dem Ausschluss reversibler Ursachen die Ätiologie einer Demenz/leichten kognitiven Störung unklar bleibt und das Ergebnis das weitere klinische Vorgehen beeinflusst. (35)

Die Liquor-Biomarker A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, pTau181, pTau217 und Gesamt-Tau (T-tau), ermöglichen die Detektion Alzheimer-assoziierten biologischer Veränderungen bereits in präsymptomatischen und prodromalen Stadien. Bei Patient\*innen mit Alzheimer-Demenz ist die Konzentration von A $\beta$ 42 und das A $\beta$ 42/40-Verhältnis vermindert und korreliert entgegengesetzt mit der Menge an A $\beta$ -Ablagerungen. Im Gegensatz dazu sind die Konzentration von Gesamt-Tau und pTau erhöht und korrelieren mit der Neurodegeneration und der Menge an NFTs. (34)

Das A $\beta$ 42/40-Verhältnis hat sich dabei als besonders zuverlässig zur Beurteilung der Amyloid-Pathologie erwiesen. Ebenso zeigt das A $\beta$ 42/pTau181 eine hohe diagnostische Genauigkeit, insbesondere zur Differenzierung zwischen Alzheimer-Demenz und anderen Demenzformen. Die Bestimmung der Verhältnisse bietet eine höhere Spezifität und diagnostische Präzision als die isolierte Bestimmung einzelner Marker. (43,44)

### **2.6.2.2 Radiologische Diagnostik**

Die S3-Leitlinie Demenzen, empfiehlt im Rahmen der Erstdiagnostik einer Demenz die Durchführung einer strukturellen Bildgebung. (35)

Die strukturelle MRT wird häufig verwendet, um spezifische morphologische Charakteristika der AD darzustellen. MRT-Ergebnisse zeigen, dass die Hirnatrophie insbesondere im entorhinalen Kortex und Hippocampus bereits in den präklinischen Stadien der AD beginnt. In Studien konnte eine Volumenminderung von 26-27% im

Hippocampus und 38-40% im entorhinalen Kortex bei AD-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden. Neben der Volumenreduktion sind auch die kortikale Dicke und die Erweiterung der Ventrikel messbare Parameter, die mit Amyloid- und Tau-Ablagerungen korrelieren. (45,46)

Neben der strukturellen MRT wird die funktionelle MRT verwendet, um die neuronale Aktivität indirekt durch eine Veränderung der Hämodynamik in den Hirngefäßen zu erfassen. Studien zeigen bei Alzheimer-Erkrankten eine verminderte Aktivierung im Hippocampus und medialen Temporallappen. Es gibt Hinweise, dass es in der präklinischen Phase der AD zu einer initialen Hyperaktivierung mit anschließendem Aktivitätsverlust in späteren Stadien der AD kommt. (45)

### **2.6.2.3 Nuklearmedizinische Diagnostik**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Bildgebung misst metabolische Veränderungen durch die Verwendung von verschiedenen radioaktiven Tracern. (45)

In der Diagnostik der Alzheimer-Demenz, werden drei PET-Modalitäten verwendet: die Fluordesoxyglukose [18F]-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET), das Amyloid PET und das Tau-PET. (34)

Die FDG-PET misst den Glukosestoffwechsel im Gehirn und dient somit als indirektes Maß neuronaler Aktivität. Dabei wird ein radioaktives Glukoseanalogon intravenös verabreicht, dessen Aufnahme in verschiedenen Hirnarealen die metabolische Aktivität widerspiegelt. (18) Bereits im Frühstadium der AD lassen sich Hypometabolismustmuster insbesondere im temporalen und parietalen Kortex nachweisen. Anhand des regionalen Hypometabolismustmuster können typische als auch atypische AD-Varianten charakterisiert werden. (34)

Die Amyloid-PET ermöglicht eine direkte Darstellung von  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen. Nach Injektion eines radioaktiv markierten Liganden bindet dieser gezielt an A $\beta$ -Fibrillen. (18,34)

Im Gegensatz dazu ermöglicht die Tau-PET die Darstellung neurofibrillärer Tangles. Die topografische Erfassung der Tau-Pathologie kann nicht nur zwischen typischen und atypischen Krankheitsverläufen differenzieren, sondern auch den kognitiven Abbau von gesunden Individuen vorhersagen. (34)

Die aktuelle S3-Leitlinie Demenzen empfiehlt den Einsatz von FDG- oder Amyloid-PET, wenn nach Ausschluss reversibler Ursachen sowie nach abgeschlossener klinischer und

neuropsychologischer Untersuchung und ggfs. Liquorbiomarker, weiterhin Unklarheit über die Ursache besteht und das Ergebnis relevante Konsequenzen im klinischen Management mit sich bringen würde. Sollte nach diesen Untersuchungen die Ätiologie nach wie vor unklar bleiben, wird ergänzend die Durchführung einer Tau-PET-Untersuchung empfohlen. (35)

### **3 Material und Methoden**

Die vorliegende Diplomarbeit befasst sich mit dem aktuellen Stand der Therapie des Morbus Alzheimer in Österreich unter besonderer Berücksichtigung des monoklonalen Antikörpers Lecanemab, der kürzlich durch die EMA in Europa zugelassen wurde.

Die Arbeit basiert auf einer systematischen Literaturrecherche, welche den derzeitigen Wissensstand zu Ätiologie, Pathophysiologie und therapeutischen Ansätzen der Alzheimer-Demenz erfasst. Dabei wurden sowohl Primär- als auch Sekundärquellen berücksichtigt. Die Auswahl der Literatur erfolgte über die medizinische Datenbank PubMed, Google Scholar sowie über einschlägige Fachbücher/-seiten und der aktuell gültigen S3-Leitlinie Demenzen.

Ziel dieser Arbeit ist es, den gegenwärtigen Kenntnisstand der Alzheimer-Demenz sowie deren medikamentösen Behandlung darzustellen und insbesondere die Wirksamkeit und Sicherheit konventioneller Therapien im Vergleich zu Lecanemab zu analysieren und zu bewerten.

## 4 Ergebnisse – Resultate

### 4.1 Therapie der Alzheimer-Demenz

Neben der zentralen Rolle von  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) und Tau-Proteinen sind zahlreiche weitere Faktoren, wie ein Mangel an Acetylcholin, Neuroinflammation sowie Glutamat-Ungleichgewichte, an der Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz beteiligt. Diese und weitere Mechanismen spielen eine entscheidende Rolle, da sie nicht nur die Basis für bestehende therapeutische Ansätze bilden, sondern auch als vielversprechende Zielstrukturen für die Entwicklung neuer pharmakologischer Wirkstoffe dienen. (47)

Obwohl die Alzheimer-Demenz (AD) in der zunehmend alternden Gesellschaft eine wachsende Anzahl an Menschen betrifft, bleibt die Entwicklung wirksamer Medikamente eine große Herausforderung. Seit 2002 wurde in Europa kein neuer Wirkstoff zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen. (48) Derzeit stehen lediglich zwei pharmakologische Therapieoptionen zur Verfügung. Hierzu zählen drei Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) sowie ein NMDA-Rezeptorantagonist (N-Methyl D-Aspartat-Rezeptorantagonisten). Diese Wirkstoffklassen zeigen ausschließlich eine symptomatische Wirksamkeit, indem sie kognitive Beeinträchtigungen und Verhaltenssymptome mildern, jedoch keinen kurativen Effekt besitzen und das Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindern können. (49)

In den vergangenen Jahrzehnten wurde intensiv an krankheitsmodifizierenden Therapien zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit geforscht. In diesem Zusammenhang haben wissenschaftliche Untersuchungen zur Entwicklung monoklonaler Antikörper geführt, die gezielt Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen im Gehirn adressieren und vielversprechende therapeutische Effekte zeigen. (50) Ein Beispiel für einen solchen monoklonalen Antikörper ist Lecanemab, der im April 2025 als bisher einziger monoklonaler Antikörper zur Therapie der Alzheimer-Demenz in Europa eine definitive Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erhalten hat. (3)

## **Testverfahren in der klinischen Forschung**

Neben allgemeinen kognitiven Orientierungstests, wie dem MMSE oder dem MoCA gibt es noch zahlreiche weitere spezialisierte Testverfahren zur Erfassung kognitiver, funktioneller oder globaler Veränderungen bei Personen mit bereits diagnostizierter Alzheimer-Demenz. Insbesondere in der klinischen Forschung und im Rahmen der Arzneimittelstudien dienen diese Verfahren dazu, das Fortschreiten der Erkrankung bzw. das Therapieansprechen zu objektivieren. (51) Im Folgenden werden fünf etablierte Verfahren vorgestellt, die sich hinsichtlich ihrer Zielsetzung, Methodik und Aussagekraft unterscheiden und für den Vergleich der Wirksamkeit der Wirkstoffe von Bedeutung sind.

### **ADAS-cog – Alzheimer’s Disease Assessment Scale – cognitive Subscale**

Der ADAS-cog wird zur Erfassung kognitiver Veränderungen in klinischen Studien eingesetzt. Die Skala liegt in mehreren Versionen vor und umfasst kognitive Domänen wie Gedächtnis, Sprache, Orientierung und Praxis. Die erweiterte Version ADAS-cog14 umfasst einen Bewertungsbereich von 0 bis 90 Punkten, wobei ein Anstieg gegenüber dem Ausgangswert einen kognitiven Abbau signalisiert. (52,53)

### **CDR-SB – Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes**

Die CDR-SB ist eine globale Bewertungsskala zur Erfassung kognitiver und funktioneller Fähigkeiten in sechs Lebensbereichen: Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösung, gesellschaftliche Teilhabe, Hobbies und Haushalt sowie Selbstversorgung. Der Summenwert (0-18 Punkte) ergibt sich aus der Addition der Einzelbewertungen, wobei höhere Werte auf ein höheres Maß an Beeinträchtigung hindeuten. Er basiert auf einem Interview mit der/dem Patient\*in und einer Betreuungsperson. (53)

### **CIBIC+ – Clinician’s Interview-Based Impression of Change + Caregiver Input**

Der CIBIC+ ist ein Instrument zur Beurteilung der globalen Veränderung im Vergleich zum Ausgangszustand und basiert auf einer 7-Punkte-Skala. (1= deutliche Besserung, 4= keine Veränderung, 7= deutliche Verschlechterung). Die Einschätzung erfolgt auf Basis von Interviews mit Patient\*innen und deren Betreuungspersonen und bezieht sowohl kognitive als auch funktionelle und verhaltensbezogene Veränderungen ein. (52)

## **PDS – Progressive Deterioration Scale**

Die PDS dient der Beurteilung der Alltagskompetenz und Aspekte der Lebensqualität, insbesondere aus Sicht der Betreuungspersonen. (52)

## **ADCS-ADL – Alzheimer’s Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory**

Der ADCS-ADL wurde speziell zur Erfassung alltagspraktischer Fähigkeiten bei Alzheimer-Patient\*innen entwickelt und basiert auf strukturierten Interviews mit Betreuungspersonen. Er unterscheidet zwischen basalen Aktivitäten des täglichen Lebens und instrumentellen Aktivitäten. (54)

### **4.1.1 Cholinerge Pharmaka**

#### **4.1.1.1 Einführung in das cholinerge System**

Acetylcholin ist ein wichtiger Neurotransmitter, der an zahlreichen neuronalen Prozessen beteiligt ist. Bei Patient\*innen mit Alzheimer-Demenz kommt es zu einem erheblichen Verlust der cholinergen Neuronen im basalen Vorderhirn, insbesondere im Nucleus basalis von Meynert mit Folgen in der Kognition. (55)

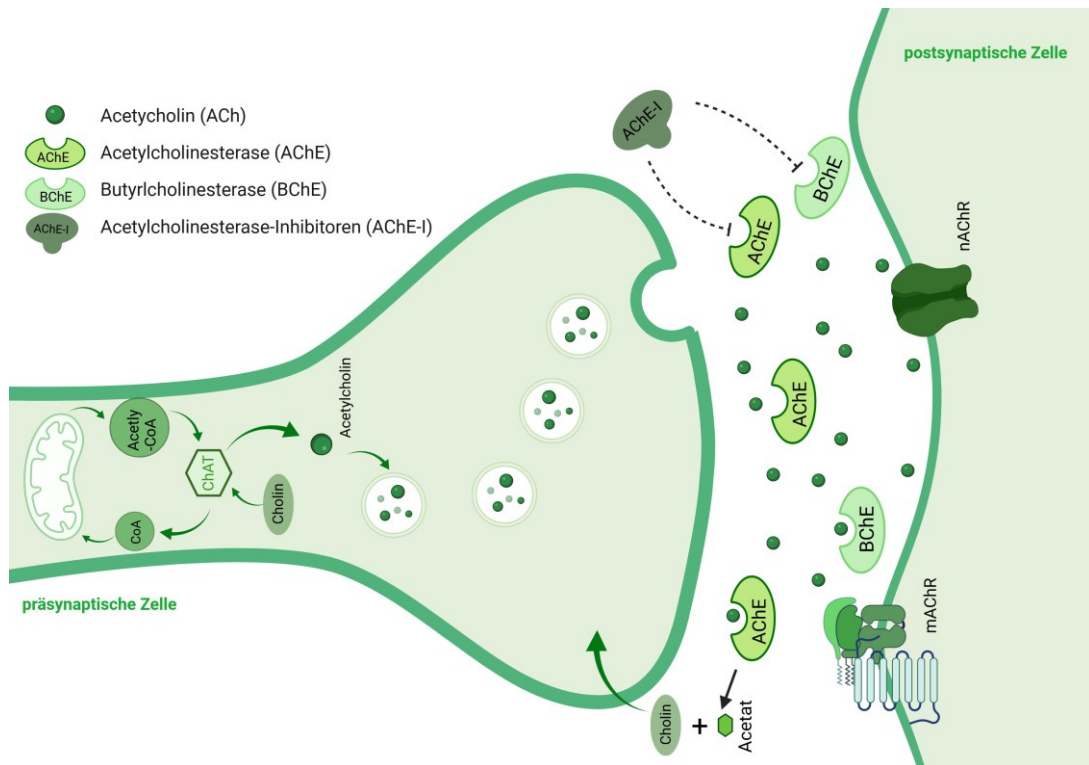
#### **Synthese, Freisetzung und Abbau von ACh**

Acetylcholin (ACh) entsteht im Zytoplasma durch die Umwandlung von Acetyl-CoA und Cholin durch die Cholin-Acetyltransferase (ChAT). Der Neurotransmitter wird durch ein eintreffendes Aktionspotential durch Exozytose aus dem Speichervesikel in den synaptischen Spalt freigesetzt. Im synaptischen Spalt bindet ACh an muskarinischen und nikotinischen Rezeptoren und bewirkt entweder eine Stimulation oder Hemmung.

Acetylcholin wird nach der Freisetzung in den synaptischen Spalt durch die Acetylcholinesterase (AChE) in Cholin und Essigsäure abgebaut. (55) Die Acetylcholinesterase kommt in hohen Konzentrationen hauptsächlich in den roten Blutkörperchen sowie im Gehirn vor und besitzt eine anionische und eine esteratische Bindungsstelle für Acetylcholin. (52,56)

Neben der AChE existiert mit der Butyrylcholinesterase (BChE) ein weiteres Enzym aus der Gruppe der Hydrolasen, das ebenfalls am Abbau von Acetylcholin beteiligt ist und im gesamten Körper vorkommt. AChE und BChE weisen eine strukturelle Homologie von 65% auf. Unter physiologischen Bedingungen übernimmt BChE eine unterstützende Rolle im Gehirn. Bei Alzheimer-Demenz verändern sich die Verhältnisse dieser Enzyme,

während die AChE-Spiegel um bis zu 85% abnehmen, steigt der BChE-Spiegel mit Fortschreiten der Erkrankung an, insbesondere in pathologischen Strukturen wie den Amyloid- $\beta$ -Plaques. (56,57)



**Abbildung 5: Schematische Darstellung des cholinergen Signalwegs sowie die Wirkung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren.**

Erstellt mit BioRender.com modifiziert nach (58)

## Cholinerges Rezeptorsystem

Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR) sind ligandengesteuerte Ionenkanäle bestehend aus fünf Subtypen und sind für Kationen selektiv durchlässig. Sie haben im ZNS vor allem eine modulatorische Funktion und regulieren die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter wie Glutamat, GABA, Dopamin, Serotonin, Noradrenalin und Acetylcholin. (55)

Muskarinerge Acetylcholinrezeptoren (mAChR) sind hingegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die eine Rolle bei Gedächtnis, Motorik und Lernen spielen. Bisher wurden fünf Subtypen identifiziert, wobei die Subtypen M1, M3 und M5 zu einer Depolarisation und der Subtyp M2 und M4 eine Hyperpolarisation der Zelle zur Folge haben. (55,59) Insbesondere der M1-Subtyp ist im Rahmen der Alzheimer-Demenz stark beeinträchtigt. Studien belegen, dass die Schwere der kognitiven Symptome eng mit dem Ausmaß der Entkopplung zwischen M1-Rezeptor und G-Protein korreliert. (59)

## **Acetylcholinesterase-Hemmer**

Die Acetylcholinesterase-Hemmer (AChE-I) Rivastigmin, Galantamin und Donepezil führen zu einer erhöhten Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt durch Hemmung des enzymatischen Abbaus von Acetylcholin. Dieser Mechanismus kann zu einer partiellen Linderung kognitiver Symptome bei Alzheimer-Erkrankten beitragen. (55)

### **4.1.1.2 Donepezil**

Der Acetylcholinesterase-Inhibitor (AChE-I) Donepezil, wird in der symptomatischen Behandlung der milden bis schweren Alzheimer-Demenz eingesetzt. (60) Derzeit ist das Medikament in oraler Darreichungsform sowohl als konventionelle Tablette als auch als Schmelztablette in den Dosierungen 5 mg und 10 mg in Österreich verfügbar. (61)

### **Pharmakodynamik**

Donepezil ist ein reversibler, nicht-kompetitiver Inhibitor mit einer hohen Selektivität (405:1) für die Acetylcholinesterase (AChE) gegenüber der Butyrylcholinesterase (BChE). (60) Unter Verwendung therapeutischer Dosierung von Donepezil zeigte sich in PET-Untersuchungen eine Hemmung der AChE um 27 bis 39 %. (62) Donepezil weist zudem auch eine hohe Affinität zu Sigma-1-Rezeptoren auf ( $\sigma$ 1-Rezeptoren). (63)  $\sigma$ 1-Rezeptoren sind liganden-regulierende, molekulare Chaperone die in einer Vielzahl neuroprotektiver Mechanismen wie zellulärer Differenzierung, neuronaler Plastizität und an kognitiven Funktionen beteiligt. (64) In PET-Scans konnte eine Bindung von Donepezil an  $\sigma$ 1-Rezeptoren mit einer Auslastung von 60-75% in menschlichen Gehirnen gezeigt werden. Dies lässt darauf schließen, dass der symptomatische Effekt von Donepezil nicht nur auf der Hemmung der AChE beruht, sondern auch ein Agonismus am  $\sigma$ 1-Rezeptor einen Effekt hat. (63)

### **Pharmakokinetik**

In einer Studie von Rogers und Friedhoff wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften einer einmaligen Verabreichung in einem Dosierungsbereich von 0.3-6 mg bei gesunden männlichen Probanden untersucht. Dabei zeigte sich die Pharmakokinetik als linear und dosisproportional. Die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) wurde nach  $4.1 \pm 1.5$  Stunden erreicht, die mittlere Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) betrug  $81.5 \pm 22.0$  Stunden. (65) In einer anderen Studie wurde die Pharmakokinetik zwischen älteren und jungen gesunden Probanden bei einmaliger Gabe von Donepezil 2 mg miteinander verglichen. Dabei zeigte

sich bei den älteren Probanden eine verlängerte Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ :  $103.8 \pm 40.6$  Stunden) und eine spätere maximale Plasmakonzentration ( $t_{max}$ :  $5.2 \pm 2.8$  Stunden) im Vergleich zu den jungen Probanden ( $t_{1/2}$ :  $59.7 \pm 16.1$ ;  $t_{max}$ :  $3.4 \pm 1.5$  Stunden). Die maximale Plasmakonzentration, die Gesamtbelastung (AUC – Area Under The Curve) sowie die orale Clearance unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Jedoch zeigte sich bei den älteren Probanden ein erhöhtes Verteilungsvolumen im Kumulationsgleichgewicht, was darauf hindeutet, dass Donepezil langsamer absorbiert und gründlicher im Körper verteilt wird. (66) Donepezil wird überwiegend über die Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 in der Leber oxidiert und anschließend mit Glucuronsäure konjugiert. Einer der entstehenden Metaboliten (6-O-Desmethyl-Donepezil) ist aktiv und besitzt eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie die Muttersubstanz. Unter 20% der verabreichten Dosis wird unverändert ausgeschieden. Die Elimination erfolgt vorwiegend renal, wobei 57% der Dosis über den Urin und etwa 15% über den Stuhl ausgeschieden werden. (67,68)

### **Klinische Wirksamkeit**

In einer offenen, multizentrischen Verlängerungsstudie über 162 Wochen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Donepezil an Patient\*innen mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz untersucht. In der Studie zeigte sich eine initiale Verbesserung der kognitiven Leistung in den ersten 24 Wochen, bevor ein allmählicher Abbau kognitiver Leistung einsetzte. Die Effektivität wurde anhand des ADAS-cog-Score erfasst. Es zeigte sich eine jährliche Verschlechterung des ADAS-cog Scores um 5 Punkte pro Jahr, während unbehandelte Patient\*innen eine Abnahme von ca. 11 Punkten pro Jahr zeigten, was auf eine verzögerte Krankheitsprogression hindeutet. Auch im CDR-SB zeigte sich nach einer initialen Verbesserung in den ersten zwölf Wochen eine langsame Abnahme im Studienverlauf. Ein zentraler Aspekt der Studie ist die Bedeutung der kontinuierlichen Behandlung mit Donepezil. Bei Unterbrechung der Therapie zeigte sich ein rascher Rückgang der kognitiven Fähigkeiten, die selbst nach Wiederaufnahme der Therapie nicht vollständig wiedererlangt werden konnten. (69) Diese Ergebnisse konnten durch weitere Studien validiert werden. In einer 24-wöchigen Studie wurden 473 Patienten randomisiert und erhielten entweder Placebo oder 5 bzw. 10 mg/Tag Donepezil. Die Wirksamkeit wurde über den ADAS-cog sowie dem CIBIC+ gemessen, dabei konnte ebenso ein signifikanter Behandlungseffekt in den Wochen 12, 18 und 24 festgestellt werden. (70)

## **Sicherheitsprofil**

Donepezil wird allgemein als gut verträglich eingestuft. Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) sowie Müdigkeit, Schlafstörungen und Muskelkrämpfe. Die Inzidenz für unerwünschte Ereignisse ist dosisabhängig, allerdings zeigte sich eine geringere Nebenwirkungsrate durch eine initiale Einleitung von Donepezil 5 mg/Tag für einige Wochen und eine erst darauffolgende Erhöhung auf Donepezil 10 mg/Tag. (60,65) Es zeigte sich zudem auch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz unerwünschter Ereignisse zwischen der Einnahme von Donepezil und mit einem Placebo behandelten Patient\*innen. (65) Darüber hinaus zeigten Studien eine Verbesserung der subjektiven Schlafqualität sowie Reduktion der Tagesmüdigkeit durch morgendliche Einnahme anstelle einer abendlichen Einnahme von Donepezil. (60)

### **4.1.1.3 Rivastigmin**

Rivastigmin ist in Österreich zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz als Hartkapsel, orale Lösung sowie als transdermales Pflaster zugelassen. Die Dosierung der Hartkapseln reichen von 1.5 mg bis 6 mg. Das transdermale Pflaster liegt in der Dosierung von 4.6 mg/24 Stunden bis 13.3 mg/24 Stunden vor. Die orale Lösung liegt in einer Konzentration von 2 mg/ml vor. (71)

## **Pharmakodynamik**

Rivastigmin ist ein Acetylcholinesterase-Inhibitor vom Phenylcarbamat-Typ und hemmt sowohl die zentrale Acetylcholinesterase als auch die zentrale Butyrylcholinesterase mit gleicher Potenz, während die periphere Enzyminhibition minimal bleibt. Bei einer Dosierung von 12 mg Rivastigmin / Tag betrug die durchschnittliche Hemmung von AChE 61.7% und der BChE 61.8% im ZNS. (52,72) Die Acetylcholinesterase wird strukturell in zwei Hauptformen eingeteilt, die asymmetrische Form und die globuläre Formen (G1, G2, G4). Während die G4-Form die dominierende Variante im gesunden Gehirn darstellt, nimmt ihr Anteil mit zunehmendem Alter und insbesondere bei Alzheimer-Patient\*innen deutlich ab. Die G1-Form hingegen bleibt weitgehend erhalten und es verschiebt sich das Verhältnis von G1/G4 zu Gunsten von G1. (73) Rivastigmin hemmt mit einer viersechsmal höheren Affinität die G1-Form der AChE und zeigt eine selektive Hemmung in den für AD relevanten Regionen im Hippocampus und Kortex. (73,74) Er wird auch als „pseudoirreversibler“ Hemmer bezeichnet, da nach Verabreichung einer Einzeldosis die

Carbamatgruppe von Rivastigmin die Enzymaktivität für bis zu 10 Stunden hemmen kann. (52)

### **Pharmakokinetik**

Nach oraler Aufnahme wird Rivastigmin von gesunden Proband\*innen rasch und annähernd vollständig resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) innerhalb von 0.8-1.7 Stunden erreicht wird. Es zeigt sich ein ausgeprägter First-Pass-Metabolismus mit einer Bioverfügbarkeit von 35.5 %. Das Kumulationsgleichgewicht wird erst durch eine zweite Gabe erreicht. Auch die Plasmaproteinbindung ist mit 40% gering. (75) Bei AD-Patient\*innen zeigt sich im Vergleich zu Gesunden eine 30-50% höhere Plasmakonzentration von Rivastigmin und seinem Hauptmetaboliten (NAP-22690), jedoch ohne Nachweis einer Akkumulation. (73)

Rivastigmin ist auch in Form eines transdermalen Pflasters verfügbar. Eine pharmakokinetische Analyse von Mercier et al. zeigte, dass das Pflaster im Vergleich zur oralen Kapsel eine niedrigere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und eine verzögerte Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) aufweist. Die Gesamtwirkstoffexposition (AUC) unterschied sich jedoch zwischen den Dosierungen 4,6 mg/24 h und 3 mg BID sowie 9,5 mg/24 h und 6 mg BID nicht signifikant. Das Pflaster ermöglicht somit eine gleichmäßigere und stabilere Wirkstofffreisetzung, was mit einer ähnlichen Wirksamkeit, jedoch einer verbesserten Verträglichkeit im Vergleich zur Kapseltherapie assoziiert ist. (76)

Rivastigmin wird zu NAP-22690 hydrolysiert und unterliegt anschließend einer N-Demethylierung und/oder einer Sulfatkonjugation. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) beträgt etwa 1 Stunde, wobei der Hauptausscheidungsweg renal erfolgt. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird über den Stuhl ausgeschieden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Metabolisierung von Rivastigmin zwischen Alzheimer-Patient\*innen und gesunden älteren Personen nachgewiesen werden. Das Cytochrom-P-450-System ist im Gegensatz zu den anderen AChE-Hemmern nicht beteiligt, dadurch reduziert sich das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen Medikamenten. (73,75)

## **Klinische Wirksamkeit**

In einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Studie wurde die Wirksamkeit von Rivastigmin bei 725 Patient\*innen mit milder bis moderater Alzheimerdemenz über 26 Wochen untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass insbesondere die höhere Dosierung (6-12mg/Tag) zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (ADAS-cog), der globalen Funktionen (CIBIC) sowie der Alltagskompetenzen (PDS) gegenüber der geringeren Dosierung (1-4mg/Tag) sowie dem Placebo führte. (77)

Aktuelle Therapieleitlinien empfehlen bislang keine Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz mit Rivastigmin. Eine retrospektive Analyse gepoolter Daten aus drei großen placebokontrollierten Phase-III-Studien untersuchte jedoch die Wirksamkeit von Rivastigmin bei Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verlangsamung des kognitiven Abbaus (ADAS-cog) sowie Verbesserungen im MMSE und der Progressive Deterioration Scale (PDS). Ein möglicher Erklärungsansatz für die stärkere Wirksamkeit in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist die duale Hemmung von AChE und BChE durch Rivastigmin. Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Rivastigmin auch bei schwerer Alzheimer-Demenz einen klinischen Nutzen bieten könnte. (72)

## **Sicherheitsprofil**

Der empfohlene Dosisbereich für Rivastigmin liegt zwischen 3-12 mg/Tag. Die Therapie sollte initial mit 1,5mg zweimal täglich begonnen werden und anschließend schrittweise bis zu einer maximalen Dosierung von 6 mg zweimal täglich titriert werden. (52)

Eine Studie zur Sicherheits- und Verträglichkeitsbewertung von Rivastigmin bei Patient\*innen mit Alzheimer-Demenz ergab, dass Dosierungen bis 12 mg pro Tag gut toleriert wurden. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren mild bis moderat ausgeprägt und von begrenzter Dauer. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Durchfall, Erbrechen und Müdigkeit. (78)

Durch die simultane Nahrungsaufnahme kommt es zu einer verringerten Resorption und maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ). Dies führt durch die verminderten Plasmaspitzenkonzentrationen zusätzlich zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen. Rivastigmin sollte daher gemeinsam mit einer Mahlzeit eingenommen werden. (77)

#### 4.1.1.4 Galantamin

Galantamin ist ein Alkaloid aus der Gruppe der Phenanthrene, das ursprünglich aus der Schneeglöckchenpflanze (*Galanthus nivalis*) isoliert wurde. (75) Es wurde gezielt für die Therapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz entwickelt und zeichnet sich durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus aus. (79) In Österreich ist Galantamin in Form von Retardkapseln in einer Dosierung von 8-24 mg und als Tropfen in einer Konzentration von 4 mg/ml erhältlich. (80)

#### Pharmakodynamik

Galantamin ist ein reversibler, kompetitiver Inhibitor der Acetylcholinesterase (AChE) und unterscheidet sich von den anderen Acetylcholinesterase-Inhibitoren durch seine zusätzliche allosterische Modulation nikotinerger Acetylcholinrezeptoren (nAChR). Galantamin zeigt in in-vitro-Studien eine 53-fach stärkere Hemmung der AChE als die BChE. (54,79) In postmortalen Untersuchungen des Hirngewebes konnte eine ausgeprägte Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) insbesondere im Frontalcortex und im Hippocampus nachgewiesen werden – zwei Hirnregionen, die bei AD besonders stark betroffen sind. (81)

Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren spielen eine zentrale Rolle in der cholinergen Neurotransmission und setzen sich aus verschiedenen Proteinuntereinheiten ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) zusammen. Während die  $\alpha$ -Untereinheiten für die Bindung von Acetylcholin verantwortlich sind, bilden die  $\beta$ -Untereinheiten die strukturelle Basis des Rezeptors. (79) Mit Fortschreiten der Alzheimer-Demenz nimmt die Dichte der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) kontinuierlich ab. Studien mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) haben eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl dieser Rezeptoren und den kognitiven Fähigkeiten der betroffenen Patient\*innen nachgewiesen. (82) Der Verlust nikotinischer Acetylcholinrezeptoren scheint zudem subtypspezifisch zu sein, wobei insbesondere Rezeptoren mit der  $\alpha 4$ -Untereinheit im Hippocampus und Kortex signifikant verringert sind. (83) Galantamin bindet an eine allosterische Stelle der  $\alpha$ -Untereinheit und verstärkt bei gleichzeitiger Bindung von ACh die durch Acetylcholin ausgelöste Zellantwort. Dadurch wird die Sensitivität der nAChRs für Acetylcholin erhöht, was die cholinerge Signalübertragung verbessert und möglicherweise zur kognitiven Leistungssteigerung bei Alzheimer-Patient\*innen beiträgt. (79) Abgesehen von der positiven modulatorischen Wirkung auf nAChR, konnte in präklinischen Mausstudien

zusätzlich eine Erhöhung der nAChR-Bindungsstellen unter chronischer Anwendung von Galantamin gezeigt werden. (84)

### **Pharmakokinetik**

Galantamin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) wird innerhalb von 0,5-2 Stunden ( $t_{max}$ ) erreicht. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert zwar die Resorptionsgeschwindigkeit, beeinflusst jedoch nicht das Ausmaß der Absorption bei gesunden Proband\*innen. Nach oraler Einnahme von 10 mg Galantamin wurde die Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) um ca. 25% reduziert und die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) von 1,1 Stunden (nüchtern) auf 2,6 Stunden (nach Nahrungsaufnahme) verlängert. (54)

Galantamin folgt im therapeutischen Dosisbereich von 8 bis 24 mg pro Tag einer linearen Pharmakokinetik. Es weist eine relativ kurze Plasmahalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von etwa sieben Stunden sowie eine hohe Bioverfügbarkeit von 88,5% auf. Die Plasmaproteinbindung ist mit rund 18 % gering. (54,79)

Galantamin wird vorwiegend in der Leber über die Cytochrom-P450-Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Die Elimination von Galantamin und seiner Metabolite erfolgt zum größten Teil über die Nieren, nur ein geringer Anteil wird über den Stuhl ausgeschieden. (54,79)

### **Klinische Wirksamkeit**

In einer sechsmonatigen, multizentrischen, randomisierten Studie zeigten Patient\*innen, die mit Galantamin 24mg und 32mg behandelt wurden, eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion im Vergleich zu den Patient\*innen, die ein Placebo erhielten. Die Unterschiede im ADAS-cog betragen 3.9 Punkte (24mg/Tag) und 3.8 Punkte (32mg/Tag) gegenüber der Placebo-Gruppe. Zudem zeigte sich bei den Galantamin-Gruppen auch eine signifikante Verbesserung im CIBIC+ im Vergleich zu Placebo. In der sechsmonatigen Verlängerung der Studie blieben die ADAS-cog-Werte bei Patienten, die kontinuierlich 24mg/Tag erhielten, nahezu unverändert im Vergleich zum Ausgangswert. (85)

In einer retrospektiven Studie wurde die Langzeitwirkung von Galantamin auf die kognitive Funktion bei Alzheimer-Patient\*innen anhand von MMSE-Werten über einen Zeitraum von bis zu sieben Jahren untersucht. Die Analyse umfasste sowohl Patient\*innen, die die Therapie fortführten, als auch jene, die die Behandlung abbrachen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Galantamin den kognitiven Abbau

signifikant verlangsamt, während Patient\*innen, die die Therapie beendeten, eine Verschlechterung aufwiesen, die der von unbehandelten Personen entsprach. (86)

### **Sicherheitsprofil**

Galantamin zeigt in klinischen Studien eine gute Verträglichkeit, insbesondere bei langsamer Dosiserhöhung. Ähnlich wie andere cholinerge Wirkstoffe treten gastrointestinale Beschwerden am häufigsten als unerwünschte Nebenwirkungen auf. (87)

Im Rahmen der klinischen Entwicklung von Galantamin wurden unterschiedliche Dosierungsstrategien untersucht. Dabei zeigte eine schrittweise Erhöhung von initial 8 mg / Tag auf eine Erhaltungsdosis von 24 mg/Tag, das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis. (54) In einer 5-monatigen Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Galantamin, in der ein schrittweises Dosierungsschema über bis zu acht Wochen angewendet wurde, lag die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen 6-10%. Diese Werte entsprachen weitgehend der Abbruchrate in der Placebogruppe, die bei etwa 7% lag. (88)

### **4.1.2 NMDA-Rezeptor Antagonist**

Neben den bereits erwähnten Acetylcholinesterase-Inhibitoren stellt der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin den einzigen weiteren zugelassenen Wirkstoff zur Therapie der Alzheimer Demenz dar. (89) NMDA-Rezeptoren gehören zur Gruppe der L-Glutamat-Rezeptoren und sind in der postsynaptischen Membran exzitatorischer Synapsen lokalisiert. Studien haben gezeigt, dass eine Veränderung im glutamatergen Signalweg eine essenzielle Rolle in der Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz spielt. (90)

Glutamat ist wesentlich an Lernprozessen, der synaptischen Übertragung und der neuronalen Plastizität beteiligt. (89)

### **Glutamaterger Signalweg**

Glutamat ist die häufigste freie Aminosäure im Gehirn und wirkt als exzitatorischer Neurotransmitter im zentralen Nervensystem von Säugetieren. Aufgrund der selektiven Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke gelangt das aus der Nahrung aufgenommene Glutamat nicht in das ZNS. Daher wird der Neurotransmitter endogen aus Glukose und  $\alpha$ -Ketoglutarat in Neuronen und Gliazellen synthetisiert. (91,92)

Die höchste Konzentration von Glutamat befindet sich in den synaptischen Vesikeln in Nervenendigungen, wo es durch Exozytose in den synaptischen Spalt freigesetzt wird. Die

Bindung an spezifischen Glutamatrezeptoren führt zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran und fördert die neuronale Erregung. (92) Um eine übermäßige Aktivierung dieser Rezeptoren zu verhindern, wird überschüssiges Glutamat mithilfe sogenannter exzitatorischer Aminosäure-Transporter (EAAT) kontinuierlich aus der extrazellulären Flüssigkeit im Gehirn entfernt. 90-95% des extrazellulären Glutamats wird durch den EAAT2 in Astrozyten aufgenommen und dort in Glutamin, ein nicht-neuroaktives Molekül umgewandelt und wieder in den Extrazellularraum freigesetzt. Dort wird es durch präsynaptische Neuronen aufgenommen und durch die Phosphat-aktivierte Glutaminase (PAG) in Glutamat umgewandelt und in die synaptischen Vesikel transportiert. (91)

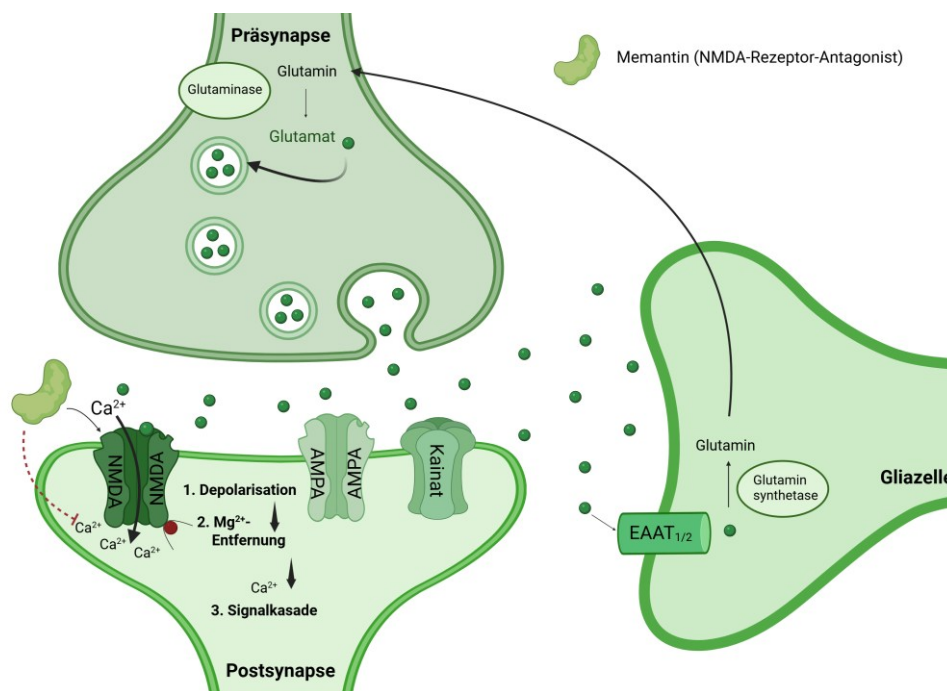
Die Aminosäure-Transporter (EAAT) spielen eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der synaptischen Homöostase. Ein Ungleichgewicht im Glutamatspiegel kann durch die tonische Aktivierung zu Exzitotoxizität führen. Dies führt zu einem erhöhten  $Ca^{2+}$ -Einstrom in die Zelle und in weiterer Folge durch die dauerhafte Erregung zum neuronalen Zelltod. (91,92)

### **Glutamaterge Rezeptoren**

Die exzitatorischen Glutamatrezeptoren können in ionotrope (iGluRs) und metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluRs) eingeteilt werden. (90) Die ionotropen Glutamatrezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle und werden in drei Subfamilien, die nach ihren identifizierten Agonisten benannt sind, eingeteilt: N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren, AMPA-Rezeptoren ( $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptoren) und Kainat-Rezeptoren. (89,90,92)

NMDA-Rezeptoren sind Heterotetramere, bestehend aus mehreren Untereinheiten. Der NMDA-Rezeptor unterscheidet sich von den anderen iGluRs durch mehrere einzigartige Eigenschaften, wie die spannungsabhängige Aktivierung und hohe  $Ca^{2+}$ -Permeabilität, die ihn zu einem wichtigen Bestandteil für die Aufrechterhaltung synaptischer Funktionen und Plastizität machen. (93) Neben ihrer synaptischen Lokalisation finden sich die Rezeptoren auch an extrasynaptischen Arealen. (91) In einer Studie von Léveillé et al. (2008) zeigte sich, dass die Aktivierung synaptischer NMDA-Rezeptoren neuroprotektive Signalwege fördert, wohingegen die Aktivierung extrasynaptischer NMDA-Rezeptoren mit einer mitochondrialen Dysfunktion und zellulären Schäden assoziiert ist. (94)

Die Aktivierung der NMDA-Rezeptoren erfolgt durch die Bindung von Glutamat, D-Serin oder Glycin sowie durch die spannungsabhängige Entfernung des  $Mg^{2+}$ -Blocks nach Depolarisation der Zellmembran. Sie sind für  $Na^+$ ,  $K^+$  und besonders  $Ca^{2+}$  durchlässig.  $Ca^{2+}$  fungiert als second-messenger und führt zur Aktivierung intrazellulärer Signalwege. Eine übermäßige Stimulation der NMDA-Rezeptoren führt zu einem pathologischen  $Ca^{2+}$ -Einstrom und kann dabei zu exzitotoxischen Prozessen führen, welche die zelluläre Homöostase stören und den apoptotischen Zelltod induzieren. (91) Diese Prozesse stehen im engen Zusammenhang mit dem kognitiven Abbau und den neuropathologischen Veränderungen im Gehirn von AD-Patient\*innen. (93)



**Abbildung 6: Schematische Darstellung des glutamatergen Signalweges sowie der Wirkung des NMDA-Rezeptorantagonist Memantins.**

Erstellt mit BioRender.com modifiziert nach (95)

Die Dysregulation der glutamatergen Neurotransmission stellt dabei eine wesentlich Folge der Amyloid- $\beta$ -Ablagerung und Tau-Pathologie im Rahmen der Alzheimer Demenz dar. Amyloid- $\beta$  fördert sowohl eine gesteigerte Glutamatfreisetzung aus präsynaptischen Neuronen als auch eine verminderte Glutamataufnahme durch Astrozyten, was zu erhöhten Glutamatkonzentrationen mit potenzieller neurotoxischer Wirkung führt. Zusätzlich beeinträchtigt die Tau-Pathologie die Funktion metabotroper Glutamatrezeptoren die eine wichtige Rolle in der Regulation der synaptischen Plastizität einnehmen. (89)

#### **4.1.2.1 Memantin**

Memantin wird zur Behandlung der Alzheimer-Demenz im mittleren bis schweren Stadien eingesetzt. (96) In Österreich ist Memantin als Filmtablette sowie als Lösung in einer Dosierung zwischen 5-20 mg erhältlich. (97)

#### **Pharmakodynamik**

Memantin entfaltet seine Wirkung als nicht-kompetitiver Antagonist bevorzugt an extrasynaptischen NMDA-Rezeptoren mit geringer Affinität, wobei es selektiv an geöffnete Ionenkanäle bindet. Diese Eigenschaft ermöglicht eine gezielte Hemmung pathologisch überaktiver NMDA-Rezeptoren, wie sie beispielsweise bei exzitotoxischen Prozessen im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung auftreten, während die physiologisch notwendige glutamaterge Neurotransmission weitgehend erhalten bleibt. Aufgrund der niedrigen Bindungsaffinität reichert sich Memantin nicht dauerhaft im Ionenkanal an, wodurch eine nachfolgende synaptische Reizweiterleitung nicht blockiert wird und die synaptische Plastizität erhalten bleibt. (94,98)

#### **Pharmakokinetik**

Memantin wird nach oraler Gabe schnell und nahezu vollständig resorbiert und weist eine Bioverfügbarkeit von annähernd 100 % auf. Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) wird in der Regel innerhalb von 3 bis 8 Stunden ( $t_{max}$ ) erreicht. Das Arzneimittel zeigt über einen breiten Dosisbereich lineare pharmakokinetische Eigenschaften mit einer Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 60 bis 70 Stunden. Etwa 45 % des Wirkstoffs sind an Plasmaproteine gebunden. Der Metabolismus erfolgt über Hydroxylierungs- und Oxidationsprozesse, wobei die entstehenden Metaboliten keine pharmakologische Aktivität aufweisen. Die renale Ausscheidung stellt den hauptsächlichsten Eliminationsweg für Memantin und seine Metaboliten dar. (98)

#### **Klinische Wirksamkeit**

In einer randomisiert-kontrollierten Studie untersuchten Reisberg et al. die Wirksamkeit von Memantin bei Patient\*innen mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz über einen Zeitraum von 28 Wochen. Dabei zeigte die mit Memantin behandelte Gruppe signifikante Verbesserungen in den primären Endpunkten, insbesondere im CIBIC+ sowie im für schwere Demenz adaptierten ADCS-ADLsev im Vergleich zur Placebogruppe. Auch in den sekundären Wirksamkeitsparametern, darunter kognitive und funktionelle

Skalen wie die Severe Impairment Battery (SIB), schnitt Memantin signifikant besser ab als die Placebo-Gruppe. (99)

### **Sicherheitsprofil**

Memantin erwies sich in Studien als allgemein gut verträglich. Wie bei diesem Erkrankungsstadium zu erwarten war, traten bei der Mehrzahl der Proband\*innen unerwünschte Ereignisse auf, die jedoch in der Häufigkeit und im Schweregrad nicht signifikant von der Placebo-Gruppe abwichen. Die meisten Nebenwirkungen wurden als mild bis moderat eingestuft und überwiegend nicht oder nur mit geringer Wahrscheinlichkeit mit der Medikation in Verbindung gebracht. (99)

### **4.1.3 Monoklonale Antikörper**

Während lange Zeit nur symptomatische Therapieoptionen zur Verfügung standen, wurde mit der Entwicklung krankheitsmodifizierender Ansätze ein bedeutender Fortschritt in der Alzheimer-Forschung erzielt. Diese Therapie zielt darauf ab, den Krankheitsverlauf durch eine gezielte Beeinflussung pathophysiologischer Mechanismen zu verlangsamen. Ein zentraler therapeutischer Ansatz richtet sich dabei auf die Reduktion der Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen im Gehirn. (100) Ergebnisse aus aktuellen klinischen Studien zeigen nicht nur eine signifikante Verlangsamung der kognitiven und funktionellen Verschlechterung über mehrere Monate, sondern auch günstige Effekte auf sekundäre klinische Endpunkte sowie eine messbare Reduktion der Amyloid- $\beta$ -Last im Gehirn in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). (50)

#### **4.1.3.1 Lecanemab**

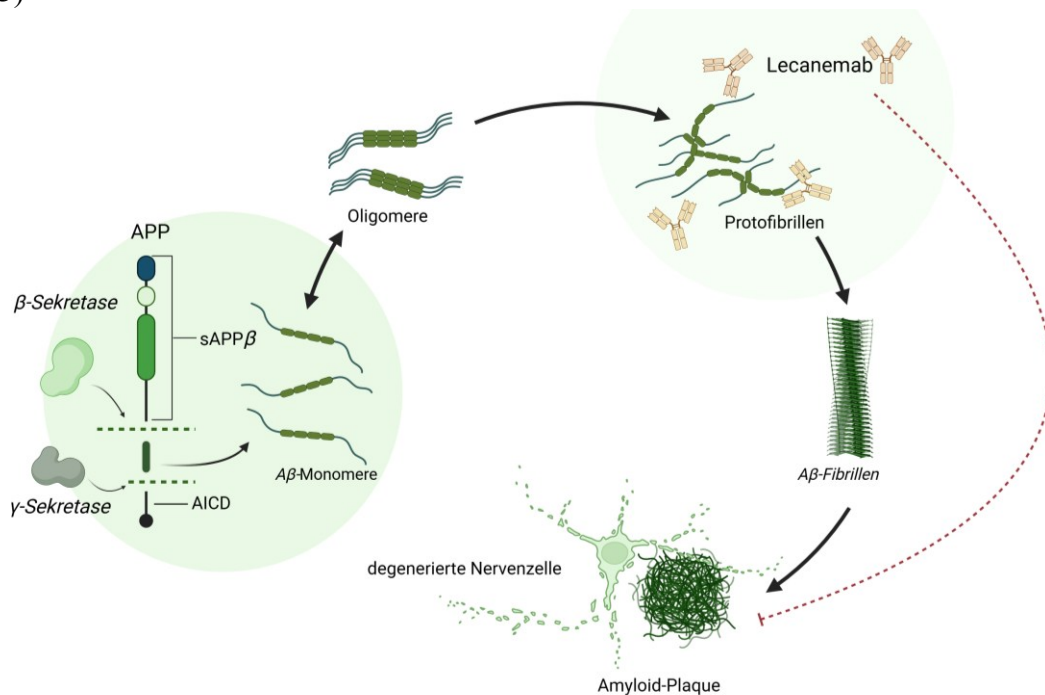
Lecanemab ist ein monoklonaler Antikörper, der gezielt gegen  $\beta$ -Amyloid gerichtet ist und ausschließlich zur Behandlung der Alzheimer-Demenz im Frühstadium indiziert ist. (101) Im April 2025 wurde die endgültige Zulassung des von der Eisai GmbH entwickelten Arzneimittels Lequambi (Lecanemab) in Europa durch die EMA bestätigt. Das Arzneimittel ist zur Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit bei erwachsenen Patient\*innen, die ApoE  $\epsilon$ 4 Nicht-Träger oder Heterozygote mit bestätigter Amyloid-Pathologie sind, vorgesehen. (102) Die von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) empfohlene Dosierung von Lecanemab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, die als verdünnte intravenöse Infusion über etwa eine Stunde im Abstand von zwei Wochen verabreicht werden sollte. (101)

## Pharmakodynamik

Lecanemab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der sich durch eine besonders hohe Bindungsaffinität gegenüber löslichen A $\beta$ -Protofibrillen auszeichnet. Studien zufolge zeigt Lecanemab gegenüber der Protofibrillen eine 1000-fach höhere Selektivität als gegenüber A $\beta$ -Monomeren und eine 10 bis 15-fache höhere Selektivität, im Vergleich zu fibrillären A $\beta$ -Formen. Insbesondere Oligomere und Protofibrillen deuten im Vergleich zu unlöslichen Fibrillen und Monomeren mit zunehmender Evidenz auf eine höhere Neurotoxizität hin. (103)

## Pharmakokinetik

Die Studie von Logovinsky et al. untersuchte die Pharmakokinetik von Lecanemab in einzelnen, aufsteigenden Dosierungen („single ascending dose“, SAD) und mehrfachen, aufsteigenden Dosierungen („multiple ascending doses“, MAD). Bei der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen, zeigte sich eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik mit einer Eliminationskinetik erster Ordnung. Nach ungefähr drei Dosen, wurden stabile Serumkonzentrationen (steady state) erreicht, mit minimalen Konzentrationen von etwa 40  $\mu$ g/ml und einem Akkumulationsfaktor von rund 1,4. Die mittlere Halbwertszeit betrug in dieser Dosierung etwa 5,3 Tage (127 Stunden). (103)



**Abbildung 7: Schematische Darstellung der aggregierten A $\beta$ -Formen und Bindung von Lecanemab.**

Erstellt mit BioRender.com modifiziert nach (104)

## **Wirksamkeit**

Die im New England Journal of Medicine publizierte Phase-3-Studie CLARITY untersuchte über einen Zeitraum von 18 Monaten die Wirksamkeit von Lecanemab bei 1.795 PatientInnen mit MCI oder milder Demenz. Alle Teilnehmenden wiesen zu Studienbeginn mittels PET-Scans bestätigte Amyloidablagerungen auf und erhielten wöchentlich 10 mg/kg Lecanemab per intravenöser Infusion. Die Ergebnisse belegten eine signifikante Reduktion der zerebralen Amyloidlast sowie eine moderate Verlangsamung des kognitiven und funktionellen Abbaus im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Die Veränderung des CDR-SB im Vergleich zum Ausgangswert stellte den primären Endpunkt der Studie dar. Der mittlere CDR-SB-Wert zu Studienbeginn betrug in beiden Gruppen 3.2 Punkte. Nach 18 Monaten zeigte sich in der Lecanemab-Gruppe ein Anstieg des mittlerer CDR-SB um 1.21 Punkte, während der CDR-SB in der Placebogruppe um 1.66 Punkte anstieg. Dies entspricht einer adjustierten mittleren Differenz von -0.45 (95 %-KI: -0.67 bis -0.23;  $p < 0.001$ ). Auch die sekundären Endpunkte bestätigten statistisch signifikante Vorteile für Lecanemab im ADAS-cog14, im ADCS-MCI-ADL, sowie Verbesserungen im ADCOMS. In der Substudie zur Amyloidablagerung, zeigte sich nach 18 Monaten eine adjustierte mittlere Differenz von -55.12 Centiloid in der Lecanemab-Gruppe, während in der Placebogruppe ein Anstieg um 3.64 Centiloid verzeichnet wurde. Der durchschnittliche Amyloidwert in der Lecanemab-Gruppe sank damit auf 22.99 Centiloid und lag damit unter der etablierten Schwelle von etwa 30 Centiloid, die als Grenzwert für eine pathologisch erhöhte Amyloidakkumulation gilt. (105)

## **Sicherheitsprofil**

In der CLARITY-AD-Studie traten unter Lecanemab vermehrt unerwünschte Ereignisse wie infusionsbedingte Reaktionen (26.4%), Amyloid-assoziierte Bildgebungsauffälligkeiten mit Blutungen (ARIA-H, 17.3%) oder Hirnödemen (ARIA-E, 12.6%), Kopfschmerzen (11.1%) und Stürze (10.4%) auf. Diese Nebenwirkungen waren meist mild bis moderat ausgeprägt und bildeten sich häufig innerhalb weniger Monate zurück. Schwere unerwünschte Ereignisse kamen insgesamt bei 14% der mit Lecanemab behandelten Personen vor und führten bei 6.9% zum Therapieabbruch. Diese umfassen schwere infusionsbedingte Reaktionen (1.2%), ARIA-E (0.8%), Vorhofflimmern (0.7%), Synkope (0.7%) und Angina pectoris (0.7%) Das Risiko für ARIA-E und ARIA-H war insbesondere bei Trägern des ApoE  $\epsilon$ 4-Allels erhöht. (105)

In einer Studie von Lehrer und Rheinstein wurde die strukturelle Ähnlichkeit zwischen dem Aquaporin-4 – ein wichtiges Protein zur Regulation der Wasserhomöostase im Gehirn – und  $\beta$ -Amyloid festgestellt. Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass  $\beta$ -Amyloid neben seiner bekannten pathogenen Rolle möglicherweise auch eine schützende Funktion gegen Hirnödeme hat. Die Autoren argumentieren, dass das Entfernen von  $\beta$ -Amyloid durch Anti-Amyloid-Antikörper wie Lecanemab bei Alzheimer-Patient\*innen potenziell vasogene Hirnödeme begünstigt, die sich als amyloidbezogene Bildgebungsanomalien (ARIA) äußern können. (106)

#### **4.1.4 Prävention**

Etwa sechs bis zehn Jahre nach Beginn pathologischer Veränderungen im Gehirn entwickeln Patient\*innen eine milde kognitive Beeinträchtigung (MCI), wobei ein Drittel innerhalb von fünf Jahren eine manifeste Alzheimer-Demenz entwickelt. Daher ist es unabdingbar, den Fokus auf eine frühzeitige Intervention sowie auf das Management modifizierbarer Faktoren zu legen, um das Erkrankungsrisiko zu senken oder den Krankheitsverlauf zu verzögern. Etwa ein Drittel der weltweiten Alzheimer-Fälle stehen im Zusammenhang mit modifizierbaren Risikofaktoren. (47)

Eine im Jahr 2019 durchgeführte Meta-Analyse zur Prävention der Alzheimer-Demenz, die 243 prospektive Beobachtungsstudien und 153 randomisiert kontrollierte Studien umfasst, identifizierte zentrale Risikofaktoren und potenzielle Maßnahmen zur Prävention der Alzheimer-Demenz. Zu den modifizierbaren Risikofaktoren zählen unter anderem: geringe Bildung, geringe kognitive Aktivität, erhöhter Body-Mass-Index (BMI), Hyperhomocysteinämie, Depression, Stress, Diabetes, Kopftrauma, arterielle Hypertonie, orthostatische Hypotension, geringe physische Aktivität, Rauchen, Schlafstörungen, Vorhofflimmern, Vitamin-C-Mangel, Frailty sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen. (107)

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass ein multimodaler präventiver Ansatz, der eine Kombination aus Lebensstilfaktoren, kognitiver Förderung, Behandlung von Depressionen und der Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren beinhaltet, kognitive Beeinträchtigungen verlangsamen und möglicherweise sogar verhindern kann. Regelmäßige körperliche Aktivität, eine mediterrane Ernährung sowie geistige Stimulation tragen dabei nachweislich zur Gehirngesundheit und kognitiven Leistungsfähigkeit bei. Bewegung fördert die zerebrale Durchblutung, neuronale Plastizität und Neurogenese, während gleichzeitig entzündliche Prozesse gehemmt und die A $\beta$ -Ablagerung reduziert werden. (49)

## 5 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit, wurde ein besonderer Fokus auf die derzeit verfügbaren medikamentösen Therapieansätze bei der Alzheimer-Demenz gelegt. Angesichts der demografischen Entwicklung und der zunehmenden Zahl an Alzheimer-Erkrankten nimmt die Therapie der Erkrankung einen immer höheren Stellenwert ein. Die Intention dieser Arbeit war es, einen Vergleich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit der etablierten Therapien wie Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) und Memantin gegenüber des monoklonalen Antikörpers Lecanemab zu ziehen.

### 5.1 Analyse und Vergleich der Wirksamkeitsprofile

Tabelle 1 zeigt eine systematische Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse zu den jeweiligen Medikamenten.

Eine im Jahr 2024 publizierte systematische Übersichtsarbeit analysierte die Wirksamkeit und Sicherheit von Acetylcholinesterase-Inhibitoren sowie Memantin zur Behandlung der Alzheimer-Demenz im Vergleich zu Placebo. Insgesamt wurden 18 randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde klinische Studien zu den Arzneimitteln miteingeschlossen. In der Metaanalyse wurden ausschließlich Studien mit Patient\*innen mit leichter bis mittelschwerer Demenz (MMSE-Wert zwischen 10 und 21) berücksichtigt. Die Metaanalyse zeigte bei allen untersuchten Medikamenten eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion anhand des ADAS-cog. Die gewichtete mittlere Differenz (WMD) zwischen Interventions- und Placebogruppe reichte dabei zwischen -1.23 Punkten [95% KI: - 2.17 bis -0.30] bei der Verabreichung von 20 mg Memantin täglich bis zu -3.29 Punkten [95% KI: -4.14 bis -2.45] bei Verabreichung von 32 mg Galantamin täglich.

Die Beurteilung der globalen klinischen Veränderung erfolgte mittels der CIBIC+ - Skala. Hier zeigten sich signifikante Verbesserungen bei allen analysierten Medikamenten, mit Ausnahme von Galantamin 32 mg, für die kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden konnte.

Im Bereich der funktionellen Alltagsfähigkeiten, gemessen anhand des ADCS-ADL-Scores, zeigte sich ebenfalls ein positiver Effekt bei den meisten Wirkstoffen. Lediglich bei Memantin 20 mg täglich konnte kein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe nachgewiesen werden. (108)

In einer Studie von Sun et al. wurden der Zusammenhang zwischen der Einnahmedauer von Acetylcholinesterase-Hemmern (AChE-I) und dem Erhalt kognitiver Fähigkeiten bei Patient\*innen mit leichter bis mittelschwerer AD untersucht. Die durchschnittliche Einnahmedauer betrug dabei 14 Monaten, lediglich 9,6% der Patient\*innen zeigten bei einer Einnahmedauer von mehr als 3 Jahren stabile Ergebnisse in der kognitiven Testung. (109)

Eine im Jahr 2024 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit widmete sich der Wirksamkeit und Sicherheit von Lecanemab in einer Dosierung von 10 mg/kg i.v. alle zwei Wochen. Insgesamt wurden in diese Analyse vier randomisiert-kontrollierte Studien eingeschlossen. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigten einen signifikanten positiven Effekt von Lecanemab auf kognitive Endpunkte wie u.a. den ADAS-cog14 sowie den CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes). (110)

	$\Delta$ ADAS-cog	CIBIC+ (RR)	$\Delta$ ADCS-ADL	$\Delta$ CDR-SB
<b>Donepezil 5 mg</b>	-1.95 [-2.6, -1.29]	1.77 [1.31, 2.40]	-	-
<b>Donepezil 10 mg</b>	-2.01 [-2.64, -1.39]	1.68 [1.40, 2.02]	1.70 [0.13, 3.28]	-
<b>Galantamin 24 mg</b>	-3.03 [-3.51, -2.55]	1.15 [1.02, 1.31]	1.99 [0.96, 2.80]	-
<b>Galantamin 32 mg</b>	-3.29 [-4.14, -2.45]	1.34 [0.98, 1.83]	-	-
<b>Rivastigmin 12 mg</b>	-2.01 [-2.70, -1.32]	1.72 [1.36, 2.16]	1.80 [0.20, 3.40]	-
<b>Memantin 20 mg</b>	-1.23 [-2.17, -0.30]	1.26 [1.08, 1.48]	0.09 [-1.18, 1.37]	-
<b>Lecanemab 10 mg</b>	-1.34 [-2.00, -0.68]	-	-	-0.43 [-0.60, -0.25]

**ADAS-cog:** Bewertet kognitive Fähigkeiten.  $\Delta$  entspricht der mittleren Differenz zur Placebogruppe; negative  $\Delta$ -Werte weisen auf eine geringere kognitive Verschlechterung in der Interventionsgruppe hin.

**CIBIC+:** Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks. Das relative Risiko (RR) entspricht dem Verhältnis zur Placebogruppe; höhere RR-Werte deuten auf eine positive Veränderung in der Interventionsgruppe hin.

**ADCS-ADL:** Beurteilt die Fähigkeit zur Durchführung alltäglicher Aktivitäten.  $\Delta$  entspricht der mittleren Differenz zur Placebogruppe; positive  $\Delta$ -Werte deuten auf eine Funktionsverbesserung hin.

**CDR-SB:** Bewertet kognitive und funktionelle Fähigkeiten zur Einschätzung des Demenzschweregrades.  $\Delta$  entspricht der mittleren Differenz zur Placebogruppe; negative Werte weisen auf eine geringe Krankheitsprogression in der Interventionsgruppe hin.

**Tabelle 1: Vergleich der Wirksamkeit ausgewählter Alzheimer-Medikamente im Vergleich zu Placebo-Kontrollen anhand kognitiver, globaler und funktioneller Endpunkte (ADAS-cog, CIBIC+, ADCS-ADL, CDR-SB), modifiziert nach (108,110)**

## 5.2 Analyse und Vergleich der Sicherheitsprofile

Die im Rahmen einer Metaanalyse am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter Acetylcholinesterase-Inhibitoren und Memantin betrafen den gastrointestinalen Bereich, wobei insbesondere Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Appetitslosigkeit in nahezu allen eingeschlossenen Studien genannt wurden. Darüber hinaus wurden vereinzelt auch Schwindel und Kopfschmerzen als unerwünschtes Ereignis berichtet.

Patient\*innen unter Memantin 20 mg täglich (9.1% vs. 4.5%), Rivastigmin 12 mg täglich (13.4% vs. 6.7%) sowie Galantamin 32 mg täglich (26.8% vs. 8.2%) zeigten eine signifikant höhere Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Placebo. Auch unter Donepezil 10 mg täglich (12.6% vs. 6.9%) und Galantamin 24 mg täglich (12.2% vs. 6.9%) kam es vermehrt zu Studienabbrüchen. (108)

In Bezug auf Lecanemab zeigten die eingeschlossenen Studien in der Metaanalyse heterogene Ergebnisse bezüglich der allgemeinen unerwünschten Ereignisse. Zwar wurde ein gepooltes relatives Risiko (RR) von 0.66 berechnet, jedoch mit einer weiten Streuung des 95%-Konfidenzintervalls [0.31, 1.45]. Zusätzlich wurde auch eine ausgeprägte Heterogenität zwischen den Studien festgestellt. Hinsichtlich des Auftretens von Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien mit Hirnödemen (ARIA-E) zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko unter Lecanemab im Vergleich zu Placebo. Das gepoolte relative Risiko (RR) lag bei 7.96 [4.84, 13.11]. Auch bezüglich des Auftretens von Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien mit Mikroblutungen (ARIA-H) ergab die Metaanalyse ein signifikant erhöhtes relatives Risiko unter Lecanemab im Vergleich zu Placebo. Das gepoolte relative Risiko (RR) wurde auf 1.75 [1.35, 2.28] berechnet. (110)

## 5.3 Vergleich der Kosten

Die Zahl der Demenzerkrankten wird in den kommenden Jahren aufgrund der demografischen Entwicklung und der fortschreitenden Alterung der Bevölkerung deutlich zunehmen. Dies führt zugleich zu einem Anstieg der volkswirtschaftlichen Kosten, was wiederum eine wachsende Belastung des Gesundheitssystems und der Gesellschaft darstellt.

In einer Studie des Instituts für Höhere Studien (IHS) wurden die volkswirtschaftlichen Kosten für Demenzerkrankungen in Österreich untersucht. Die Kosten wurden für das Jahr 2019 auf etwa 2.7 Milliarden Euro geschätzt, wobei ein erheblicher Anteil auf die

Alzheimer-Demenz entfällt. Diese Summe umfasst Ausgaben für die Diagnostik, medizinische Behandlung sowie für die formelle Pflege und Betreuungsleistungen. Nicht enthalten sind die Kosten der informellen Pflege, die zu einem großen Teil durch Angehörige geleistet wird. Würde man diese Leistung monetär bewerten, würden zusätzliche Kosten von geschätzt 3 bis 4.9 Milliarden Euro hinzukommen. Über die finanziellen Aspekte hinaus, verursacht informelle Pflege auch intangible Belastungen, die vom Verlust der Freizeit bis hin zur Verschlechterung des eigenen physischen und psychischen Gesundheitszustands der pflegenden Person reichen. (111)

Die etablierte Standardtherapie der Alzheimer-Krankheit umfasst generisch verfügbare Wirkstoffe, die im „Grünen Bereich“ des Erstattungskodex (EKO) gelistet sind. Dadurch sind sie vollständig erstattungsfähig und verursachen vergleichsweise geringe Kosten. Je nach Wirkstoff und Dosierung liegen die Kosten einer Monatspackung im Erstattungskodex zwischen 10 € und 30 €. Daraus ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von unter 500 € pro Patient\*in. (112)

Mit der Zulassung von Lecanemab im April 2025 steht nun erstmals eine krankheitsmodifizierende Therapie für das Frühstadium der Alzheimer-Erkrankung zur Verfügung. In Österreich ist bislang kein offizieller Preis veröffentlicht. In den USA liegen die geschätzten jährlichen Medikamentenkosten bei ca. 26.500 \$. Zusätzlich fallen noch Kosten für die Diagnostik sowie für die regelmäßige Verabreichung des Medikaments an. (113)

## **5.4 Limitationen**

Im Rahmen der oben genannten Metaanalysen erfolgte jeweils ein Vergleich zwischen den Wirkstoffgruppen und der Placebogruppe. Ein direkter Vergleich zwischen den Medikamenten ist in konventionellen Metaanalysen nicht möglich. Dafür wären direkte Head-to-Head Vergleiche notwendig, die im Rahmen der Recherche für diese Arbeit nicht gefunden werden konnten.

Weiters zu beachten ist, dass die Mehrheit der Medikamentenstudien bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von Pharmaunternehmen finanziert werden. Daraus ergibt sich ein potenzieller Publikationsbias, da negative Studienergebnisse womöglich nicht veröffentlicht werden. Ein Vergleich zwischen den Medikamenten kann somit nur indirekt erhoben werden.

## 5.5 Fazit

Bei allen Wirkstoffen zeigen sich anhand der erwähnten Studien signifikante Verbesserungen der kognitiven Funktionen im ADAS-cog. Dabei wies die Interventionsgruppe, die Galantamin 32 mg erhielt, mit einer mittleren Differenz von  $-3.29$  Punkten, die geringste kognitive Funktionsverschlechterung gegenüber der Placebo-Gruppe auf. Zu beachten ist, dass die Dosierung von Galantamin in der Höhe von 32 mg in Österreich laut Arzneispezialitätenregister der BASG (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen) offiziell nicht erhältlich ist. Darauf folgt Galantamin 24 mg mit einer mittleren Differenz von  $-3.03$  Punkten im ADAS-cog-Score. Die niedrigsten jedoch immer noch statistisch signifikanten Effekte im ADAS-cog zeigten sich unter der Therapie von Lecanemab 10 mg ( $-1.34$ ) und Memantin 20 mg ( $-1.23$ ).

Im Rahmen, der in der systematischen Übersichtsarbeit analysierten Studien zu Lecanemab, wurde weder der CIBIC+ noch der ADCS-ADL erhoben. Dies macht einen indirekten Vergleich hinsichtlich dieser Endpunkte mit der bereits etablierten Standardtherapie nicht möglich.

Bezüglich der Sicherheit zeigten sich unter der Therapie mit den Acetylcholinesterase-Inhibitoren und Memantin unerwünschte Ereignisse meist mit nur milder bis moderater Ausprägung. Der größte Teil dieser unerwünschten Ereignisse waren gastrointestinaler Natur. Im Gegensatz dazu, zeigten sich in der Behandlung mit Lecanemab teils schwerere Nebenwirkungen, die in Form von ARIAE und ARIA-H aufgetreten sind.

Zusammenfassend zeigt sich sowohl unter der etablierten symptomatischen Alzheimer-Therapie als auch unter dem monoklonalen Antikörper Lecanemab ein signifikanter, wenngleich auch nur moderater Effekt, auf die kognitiven Fähigkeiten bei Alzheimer-Patient\*innen. Lecanemab zeigt zusätzlich einen krankheitsmodifizierenden Effekt durch Reduktion der Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen im Gehirn, wobei zum aktuellen Zeitpunkt noch kein Zusammenhang zwischen der Verringerung der Proteinablagerung und einer klinischen Symptomverbesserung festgestellt werden konnte. Dies verdeutlicht einmal mehr, dass die Alzheimer-Erkrankung nicht nur über die Amyloid-Hypothese erklärt werden kann, sondern durch mehrere pathophysiologische Mechanismen geprägt ist. Hinsichtlich der Kosten ist die Behandlung mit Lecanemab im Vergleich zu den etablierten Therapien mit deutlich höheren finanziellen Aufwendungen verbunden, wobei der

klinische Zusatznutzen der Antikörper-Therapie bislang nur begrenzt nachgewiesen werden konnte.

Lecanemab stellt folglich noch keinen (lang erhofften) Durchbruch, sondern einen ersten Fortschritt in der krankheitsmodifizierenden Behandlung der Alzheimer-Demenz dar, verdeutlicht jedoch auch zugleich den anhaltenden Bedarf an weiterer Forschung zu potenziellen Therapiemöglichkeiten.

Angesichts der derzeit begrenzten therapeutischen Möglichkeiten spielen präventive Maßnahmen eine zentrale Rolle. Sie ermöglichen es nicht nur, den Ausbruch der Erkrankung zu verzögern, sondern auch ein höheres Maß an Lebensqualität zu bewahren.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ciurea VA, Covache-Busuioc RA, Mohan AG, Costin HP, Voicu V. Alzheimer's disease: 120 years of research and progress. *J Med Life*. Februar 2023;16(2):173–7.
2. Wancata J, Musalek M, Alexandrowicz R, Krautgartner M. Number of dementia sufferers in Europe between the years 2000 and 2050. *Eur psychiatr*. Oktober 2003;18(6):306–13.
3. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. 2025 [zitiert 17. April 2025]. EU-Kommission lässt Wirkstoff Lecanemab gegen Alzheimer zu. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/news/eu-kommission-lasst-wirkstoff-lecanemab-gegen-alzheimer-zu-1e9d6703-8e47-4938-add5-735d82ed878d>
4. Mattle H, Fischer U. *Kurzlehrbuch Neurologie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2021. 504 S. (Kurzlehrbuch).
5. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, u. a. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Zhu LQ, Herausgeber. JAD*. 4. Februar 2020;73(3):1157–66.
6. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Neurologie*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. 607 S. (Duale Reihe).
7. Shakir MN, Dugger BN. Advances in Deep Neuropathological Phenotyping of Alzheimer Disease: Past, Present, and Future. *J Neuropathol Exp Neurol*. 21. Januar 2022;81(1):2–15.
8. BfArM - ICD-10-GM Version 2025 [Internet]. [zitiert 25. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/block-f00-f09.htm>
9. Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, Paulus W, Schröder JM, Herausgeber. *Pathologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [zitiert 25. Februar 2025]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-02324-8>
10. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5541–54.
11. Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, Ikezu TC, Bu G, Liu CC. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener*. 8. November 2022;17(1):72.
12. Communications E. *Taschenatlas Neurologie* [Internet]. [zitiert 26. Februar 2025]. Verfügbar unter: [https://eref-1thieme-1de-1vt0x2uir07d5.han.medunigraz.at/ebooks/2019913#/ebook\\_2019913\\_SL77932523](https://eref-1thieme-1de-1vt0x2uir07d5.han.medunigraz.at/ebooks/2019913#/ebook_2019913_SL77932523)
13. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, u. a. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. August 2024;20(8):5143–69.

14. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition)*. Oktober 2017;32(8):523–32.
15. Fedele E. Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease and the Amyloid Cascade Hypothesis. *Int J Mol Sci*. 24. September 2023;24(19):14499.
16. Höfler S, Bengough T, Winkler P, Griebler R. Österreichischer Demenzbericht 2014. Bundesministerium für Gesundheit und Sozialministerium, Wien. 2015;
17. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 10. März 2022;27(6):1816.
18. van Oostveen WM, de Lange ECM. Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. *Int J Mol Sci*. 20. Februar 2021;22(4):2110.
19. Sengoku R. Aging and Alzheimer's disease pathology. *Neuropathology*. Februar 2020;40(1):22–9.
20. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease- Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*. 30. März 2023;24(7):6518.
21. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. August 2015;52:1–18.
22. Trettan B. BioRender. [zitiert 17. April 2025]. Adaptiert nach „Cleavage of Amyloid Precursor Protein (APP)”. Verfügbar unter: <https://app.biorender.com/biorender-templates>
23. Gao Y, Tan L, Yu JT, Tan L. Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Curr Alzheimer Res*. 2018;15(3):283–300.
24. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, u. a. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*. Mai 2012;71(5):362–81.
25. Trettan B. BioRender. [zitiert 17. April 2025]. Adaptiert nach: „Pathology of Alzheimer's Disease 2". Verfügbar unter: <https://app.biorender.com/biorender-templates>
26. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, u. a. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 1. Juli 2018;141(7):1917–33.
27. Eickhoff S, Franzen L, Korda A, Rogg H, Trulley VN, Borgwardt S, u. a. The Basal Forebrain Cholinergic Nuclei and Their Relevance to Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Front Psychiatry*. 6. Juli 2022;13:909961.
28. Schindowski K, Belarbi K, Buée L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav*. Februar 2008;7 Suppl 1(1):43–56.

29. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.* Juni 2016;12(6):719–32.
30. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener.* 26. November 2020;9(1):42.
31. Singh D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 17. August 2022;19(1):206.
32. Trettan B. BioRender. [zitiert 17. April 2025]. Adaptiert nach „Roles of Microglia in Neuroinflammation". Verfügbar unter: <https://app.biorender.com/biorender-templates>
33. Butterfield DA, Johnson LA. APOE in Alzheimer's disease and neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* Juni 2020;139:104847.
34. Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther.* 13. Oktober 2023;15(1):175.
35. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.0, 28.02.2025 [Internet]. [zitiert 31. März 2025]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>
36. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, u. a. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology.* 1. Juni 2021;20(6):484–96.
37. Chun CT, Seward K, Patterson A, Melton A, MacDonald-Wicks L. Evaluation of Available Cognitive Tools Used to Measure Mild Cognitive Decline: A Scoping Review. *Nutrients.* 8. November 2021;13(11):3974.
38. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, u. a. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 27. Juli 2021;7(7):CD010783.
39. Davis DH, Creavin ST, Yip JL, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 13. Juli 2021;7(7):CD010775.
40. Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Júnior AL, Costa MLG, Ximenes RCC, u. a. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr.* April 2019;31(4):491–504.
41. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(11):1106–25.
42. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, u. a. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 30. August 2012;367(9):795–804.

43. Bjerke M, Engelborghs S. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1199–209.
44. Formichi P, Battisti C, Radi E, Federico A. Cerebrospinal fluid tau, A $\beta$ , and phosphorylated tau protein for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Cellular Physiology.* 2006;208(1):39–46.
45. Kim J, Jeong M, Stiles WR, Choi HS. Neuroimaging Modalities in Alzheimer's Disease: Diagnosis and Clinical Features. *Int J Mol Sci.* 28. Mai 2022;23(11):6079.
46. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol.* Juni 2019;266(6):1293–302.
47. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct Target Ther.* 23. August 2024;9(1):211.
48. Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, Feldman H, Giacobini E, Jones R, u. a. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med.* März 2014;275(3):251–83.
49. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 8. Dezember 2020;25(24):5789.
50. Pernecky R, Dom G, Chan A, Falkai P, Bassetti C. Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* Februar 2024;31(2):e16049.
51. Kim AY, Al Jerdi S, MacDonald R, Triggle CR. Alzheimer's disease and its treatment-yesterday, today, and tomorrow. *Front Pharmacol.* 2024;15:1399121.
52. Jann MW. Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy.* Januar 2000;20(1):1–12.
53. Wessels AM, Dowsett SA, Sims JR. Detecting Treatment Group Differences in Alzheimer's Disease Clinical Trials: A Comparison of Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS-Cog) and the Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB). *J Prev Alzheimers Dis.* 2018;5(1):15–20.
54. Tariot P. Current status and new developments with galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* Dezember 2001;2(12):2027–49.
55. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(1):101–15.
56. Mushtaq G, Greig NH, Khan JA, Kamal MA. Status of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(8):1432–9.
57. Darvesh S. Butyrylcholinesterase as a Diagnostic and Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(10):1173–7.

58. Trettan B. BioRender. [zitiert 16. April 2025]. Adaptiert nach „Synaptic Cleft (Vertical) 3". Verfügbar unter: <https://app.biorender.com/biorender-templates>
59. Verma S, Kumar A, Tripathi T, Kumar A. Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists: current scenario in Alzheimer's disease therapy. *J Pharm Pharmacol*. August 2018;70(8):985–93.
60. Prvulovic D, Schneider B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. Juli 2014;10(7):1039–50.
61. Arzneyspezialitätenregister [Internet]. [zitiert 27. März 2025]. Verfügbar unter: [https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx;jsessionid=Gi3XTq0ty\\_O0yf5jGmFxrWJL5HN3BhPa\\_RR7r8OsA0YqqATwJhNc!-1776604239?\\_adf.ctrl-state=ywbt6sp22\\_4](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx;jsessionid=Gi3XTq0ty_O0yf5jGmFxrWJL5HN3BhPa_RR7r8OsA0YqqATwJhNc!-1776604239?_adf.ctrl-state=ywbt6sp22_4)
62. Kaasinen V, Nägren K, Järvenpää T, Roivainen A, Yu M, Oikonen V, u. a. Regional effects of donepezil and rivastigmine on cortical acetylcholinesterase activity in Alzheimer's disease. *J Clin Psychopharmacol*. Dezember 2002;22(6):615–20.
63. Ishikawa M, Sakata M, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Toyohara J, u. a. High occupancy of sigma1 receptors in the human brain after single oral administration of donepezil: a positron emission tomography study using [11C]SA4503. *Int J Neuropsychopharmacol*. September 2009;12(8):1127–31.
64. van Waarde A, Ramakrishnan NK, Rybczynska AA, Elsinga PH, Ishiwata K, Nijholt IM, u. a. The cholinergic system, sigma-1 receptors and cognition. *Behav Brain Res*. 10. August 2011;221(2):543–54.
65. Rogers SL, Friedhoff LT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following single oral doses. *Br J Clin Pharmacol*. November 1998;46 Suppl 1(Suppl 1):1–6.
66. Ohnishi A, Mihara M, Kamakura H, Tomono Y, Hasegawa J, Yamazaki K, u. a. Comparison of the pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol*. November 1993;33(11):1086–91.
67. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT. Metabolism and elimination of 14C-donepezil in healthy volunteers: a single-dose study. *Br J Clin Pharmacol*. November 1998;46 Suppl 1(Suppl 1):19–24.
68. Shintani EY, Uchida KM. Donepezil: an anticholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease. *Am J Health Syst Pharm*. 15. Dezember 1997;54(24):2805–10.
69. Burns A, Gauthier S, Perdomo C. Efficacy and safety of donepezil over 3 years: an open-label, multicentre study in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. August 2007;22(8):806–12.
70. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*. Januar 1998;50(1):136–45.

71. Arzneispezialitätenregister [Internet]. [zitiert 27. März 2025]. Verfügbar unter: [https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_adf.ctrl-state=ywbt6sp22\\_4](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_adf.ctrl-state=ywbt6sp22_4)
72. Burns A, Spiegel R, Quarg P. Efficacy of rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. März 2004;19(3):243–9.
73. Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther*. 1998;20(4):634–47.
74. Spencer CM, Noble S. Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. November 1998;13(5):391–411.
75. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(10):719–39.
76. Mercier F, Lefèvre G, Huang HLA, Schmidli H, Amzal B, Appel-Dingemanse S. Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. *Curr Med Res Opin*. Dezember 2007;23(12):3199–204.
77. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, u. a. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*. 6. März 1999;318(7184):633–8.
78. Sramek JJ, Anand R, Wardle TS, Irwin P, Hartman RD, Cutler NR. Safety/tolerability trial of SDZ ENA 713 in patients with probable Alzheimer's disease. *Life Sci*. 1996;58(15):1201–7.
79. Lilienfeld S. Galantamine--a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*. 2002;8(2):159–76.
80. Arzneispezialitätenregister [Internet]. [zitiert 27. März 2025]. Verfügbar unter: [https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_adf.ctrl-state=ywbt6sp22\\_4](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_adf.ctrl-state=ywbt6sp22_4)
81. Thomsen T, Kaden B, Fischer JP, Bickel U, Barz H, Gusztony G, u. a. Inhibition of acetylcholinesterase activity in human brain tissue and erythrocytes by galanthamine, physostigmine and tacrine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. August 1991;29(8):487–92.
82. Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol*. Mai 2000;61(1):75–111.
83. Martin-Ruiz CM, Court JA, Molnar E, Lee M, Gotti C, Mamalaki A, u. a. Alpha4 but not alpha3 and alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunits are lost from the temporal cortex in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. Oktober 1999;73(4):1635–40.
84. Barnes CA, Meltzer J, Houston F, Orr G, McGann K, Wenk GL. Chronic treatment of old rats with donepezil or galantamine: effects on memory, hippocampal plasticity and nicotinic receptors. *Neuroscience*. 2000;99(1):17–23.

85. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*. 27. Juni 2000;54(12):2261–8.
86. Kavanagh S, Van Baelen B, Schäuble B. Long-term effects of galantamine on cognitive function in Alzheimer's disease: a large-scale international retrospective study. *J Alzheimers Dis*. 2011;27(3):521–30.
87. Bullock R. Galantamine: use in Alzheimer's disease and related disorders. *Expert Rev Neurother*. März 2004;4(2):153–63.
88. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*. 27. Juni 2000;54(12):2269–76.
89. Puranik N, Song M. Glutamate: Molecular Mechanisms and Signaling Pathway in Alzheimer's Disease, a Potential Therapeutic Target. *Molecules*. 5. Dezember 2024;29(23):5744.
90. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 1. Oktober 2004;45(5):583–95.
91. Bukke VN, Archana M, Villani R, Romano AD, Wawrzyniak A, Balawender K, u. a. The Dual Role of Glutamatergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease: From Pathophysiology to Pharmacotherapy. *Int J Mol Sci*. 9. Oktober 2020;21(20):7452.
92. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna)*. August 2014;121(8):799–817.
93. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1041–8.
94. Léveillé F, El Gaamouch F, Gouix E, Lecocq M, Lobner D, Nicole O, u. a. Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. *FASEB J*. Dezember 2008;22(12):4258–71.
95. Trettan B. BioRender. [zitiert 16. April 2025]. Adaptiert nach „Tripartite Glutamatergic Synapse". Verfügbar unter: <https://app.biorender.com/biorender-templates>
96. Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(1):23–9.
97. Arzspezialitätenregister [Internet]. [zitiert 28. März 2025]. Verfügbar unter: [https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx?\\_adf.ctrl-state=ywbt6sp22\\_4](https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx?_adf.ctrl-state=ywbt6sp22_4)
98. Noetzli M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet*. April 2013;52(4):225–41.

99. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, u. a. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 3. April 2003;348(14):1333–41.
100. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Wilcock G, European Task Force group. Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol.* Januar 2007;6(1):56–62.
101. Chowdhury S, Chowdhury NS. Novel anti-amyloid-beta (A $\beta$ ) monoclonal antibody lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2023;37:3946320231209839.
102. Agency EM. Leqembi | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [zitiert 19. März 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>
103. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, u. a. Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A $\beta$  antibody. *Alzheimers Res Ther.* 6. April 2016;8(1):14.
104. Trettan B. BioRender. [zitiert 18. April 2025]. Adaptiert nach „Protein Aggregation Pathways“. Verfügbar unter: <https://app.biorender.com/biorender-templates>
105. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, u. a. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 5. Januar 2023;388(1):9–21.
106. Lehrer S, Rheinstein PH. Alignment of human aquaporin 4 and  $\beta$ -amyloid proteins may indicate involvement of  $\beta$ -amyloid in brain water homeostasis and prevention of brain edema. *Chronic Dis Transl Med.* Juni 2023;9(2):177–81.
107. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, u. a. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* November 2020;91(11):1201–9.
108. Chen Y, Lai M, Tao M. Evaluating the efficacy and safety of Alzheimer's disease drugs: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 19. April 2024;103(16):e37799.
109. Sun Y, Lai MS, Lu CJ, Chen RC. How long can patients with mild or moderate Alzheimer's dementia maintain both the cognition and the therapy of cholinesterase inhibitors: a national population-based study. *Eur J Neurol.* März 2008;15(3):278–83.
110. Abdelazim K, Allam AA, Afifi B, Abdulazeem H, Elbehiry AI. The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci.* August 2024;45(8):3583–97.
111. IHS-Studie zu Kosten von Demenz in Österreich veröffentlicht [Internet]. 2021 [zitiert 15. April 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ihs.ac.at/current/media/press-releases/ihs-studie-zu-kosten-von-demenz-in-oesterreich-veroeffentlicht/>

112. Der Erstattungskodex (pdf) [Internet]. [zitiert 16. April 2025]. Verfügbar unter:  
<https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/?contentid=10007.844497&portal=svportal>
113. Burke JF, Kerber KA, Langa KM, Albin RL, Kotagal V. Lecanemab: Looking Before We Leap. *Neurology*. 10. Oktober 2023;101(15):661–5.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

- ChatGPT 4o
- OpenAI
- April 2025
- <https://chat.openai.com>