

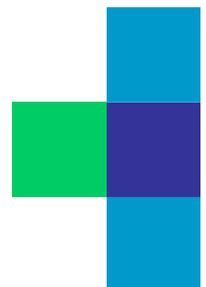
# Neue Medikamente gegen die Alzheimer-Krankheit – sind sie ein Fortschritt?

Prof. Dr. med. Elmar Gräbel

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

AOK-Bundesverband  
13.02.2025

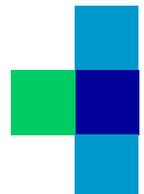
**Universitätsklinikum  
Erlangen**



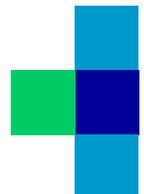
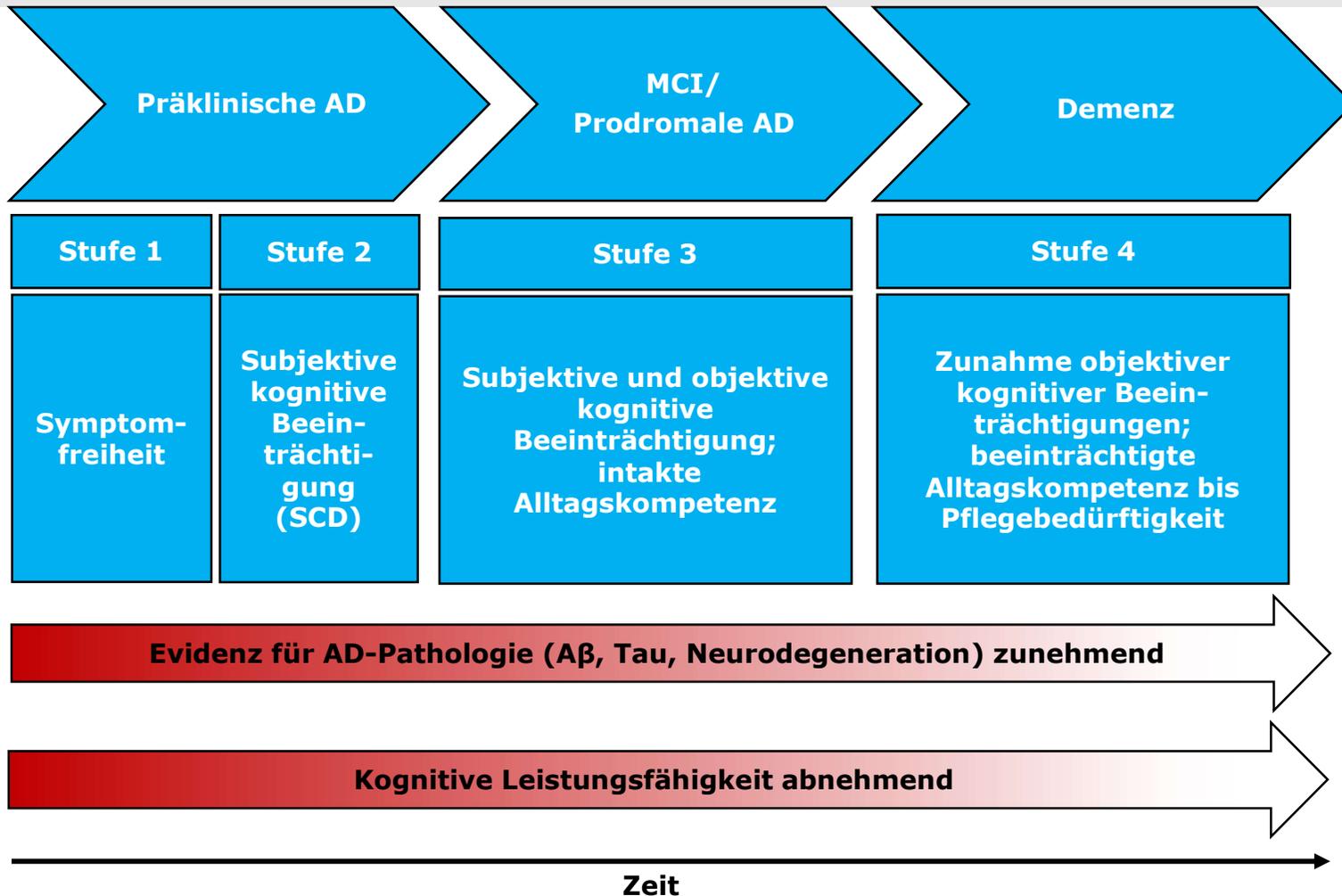
# Angaben zum Interessenkonflikt

Der Vortragende hat **keinen** Interessenkonflikt bei diesem Vortragsthema, insbes. ...

- ist er nicht an der Entwicklung, Erforschung und Anwendung von Biomarkern beteiligt;
- bestehen keine wirtschaftlichen oder privaten Beziehungen zu Pharmaunternehmen;
- hat er in den letzten 10 Jahren von keinem Pharmaunternehmen Zuschüsse für Forschungsprojekte, Vortrags- oder Berater-tätigkeit oder für andere Zwecke erhalten.



# Hintergrund: Stadien der kognitive Beeinträchtigung am Bsp. der Alzheimer-Krankheit (AD)

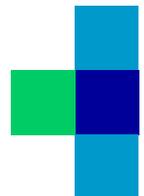


# Hintergrund: Alzheimer-Pathologie

Beta-Amyloid-Plaques  
gelten als ein  
wichtiges  
neuropathologisches  
Zeichen der  
Alzheimer-Krankheit.

Quelle: Dr. Jakob Matschke, Leiter AG forensische  
Neuropathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

**Universitätsklinikum  
Erlangen**



# Historie:

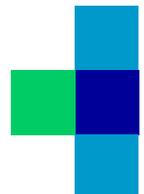
## Behandlungsversuch der Alzheimer-Krankheit durch aktive Immunisierung gegen Beta-Amyloid

### Annahme:

Nach Auflösung/Verminderung der  $\beta$ -Amyloid-Plaques verbessert sich die klinisch Symptomatik der Alzheimer-Erkrankung (im Tierversuch beobachtet).

### Ergebnis:

Die klinische Studie musste wegen lebensbedrohlicher Nebenwirkungen (Meningoenzephalitis) abgebrochen werden [Schenk 2002].



# Aktuell: Passive Immunisierung gegen Beta-Amyloid durch Infusionen mit synthetisch hergestellten monoklonalen Antikörpern (...mab)

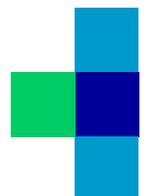
Entwicklung der letzten 10 Jahre:

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

\*

- 26.07.2024: Das „Committee for Medical Products for Human Use“ (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) empfiehlt **keine** Zulassung
- 14.11.2024: Nach erneuter Prüfung empfiehlt das CHMP die **Zulassung** mit der Einschränkung: nicht zugelassen für homocygote ApoE4-Träger und bei Einnahme eines Antikoagulans
- 28.01.2025: Wegen „weiterer Fragen“ eines EU-Mitgliedslandes hat die Europäische Kommission die **finale Entscheidung auf unbestimmte Zeit vertagt**

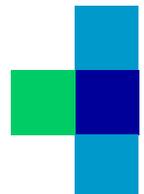
Universitätsklinikum  
Erlangen



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

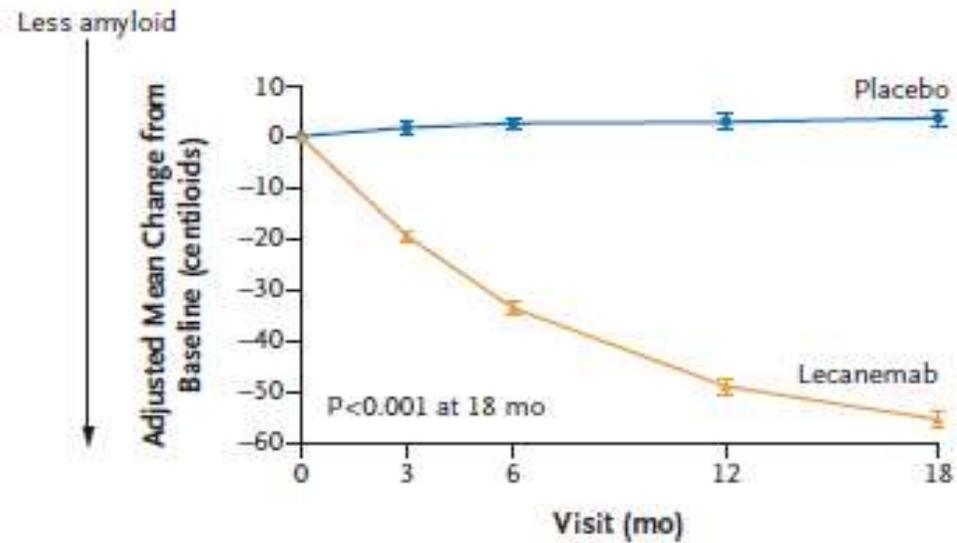
**1. Wird durch Lecanemab die Menge an  $\beta$ -Amyloid im Gehirn reduziert?**

**Antwort: ja und zwar um -59,1 % in der Bildgebung (Amyloid-PET; nach 18 Monaten Therapie).**



# Beleg (graphisch)

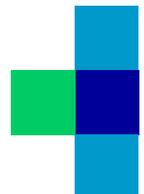
## B Amyloid Burden on PET



### No. of Participants

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

Quelle:  
van Dyck et al. (2023)



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

**2. Wie stark wirkt Lecanemab** – gemessen an der Veränderung der kognitiven Fähigkeiten?

**Antwort: Die Wirkstärke ist als klinisch nicht bedeutsam einzustufen** (SMD\* = 0,19 nach 18 Monaten Therapie).

\* SMD: Standardised mean difference (Cohen's d)

Beurteilung der Wirkstärke [Andrade 2020]:

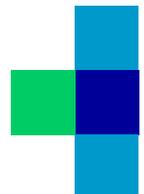
**SMD < 0.2:**        **praktisch („klinisch“) nicht wirksam**

$0.2 \leq \text{SMD} < 0.5$  gering wirksam

$0.5 \leq \text{SMD} < 0.8$  mittelgradig wirksam

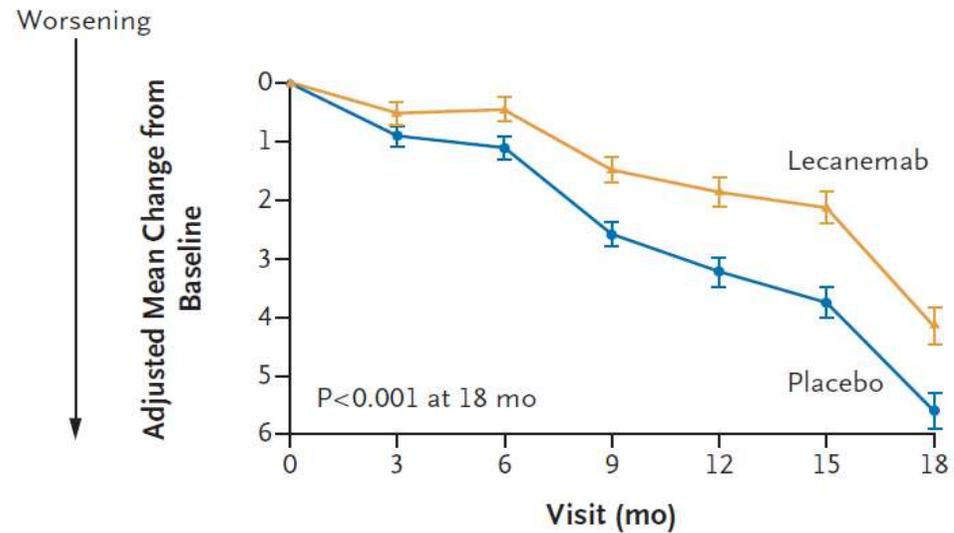
$\text{SMD} \geq 0.8$         hoch wirksam

Universitätsklinikum  
Erlangen



# Beleg (graphisch)

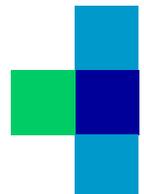
**C ADAS-Cog14 Score (0 bis 90 Punkte)**



**No. of Participants**

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

Quelle:  
van Dyck et al. (2023)



# Beleg (Zahlen)

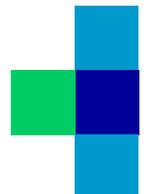
**Tabelle: ADAS-cog14-Werte\* in der Studie von van Dyck et al. (2023)**  
(n = 1734)

	<b>Beginn der Studie</b>	<b>Untersuchung nach 18 Monaten</b>	<b>Bereinigte Mittelwertdifferenz</b>
<b>Placebogruppe</b> (n = 875) m ± SD	24.37 ± 7.56	?	5.58
<b>Lecanemabgruppe</b> (n = 859) m ± SD	24.45 ± 7.08	?	4.14

?: in der Veröffentlichung nicht mitgeteilt

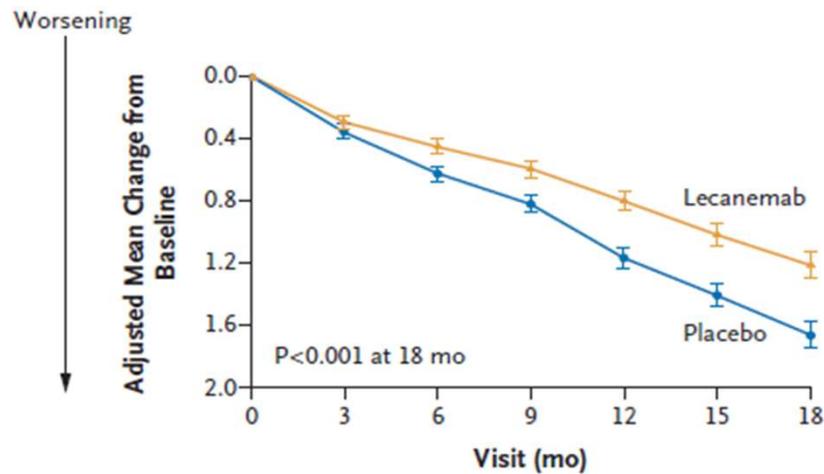
p < 0,001 (Primäranalysen: mixed model repeated measure-Design; Sekundäranalysen: hierarchische Analysen zentraler sekundärer Endpunkte mittels zweiseitiger Testungen mit alpha = 0,05; keine genaueren Angaben)

\* 0 – 90 Punkte



# Beleg (weitere Graphiken)

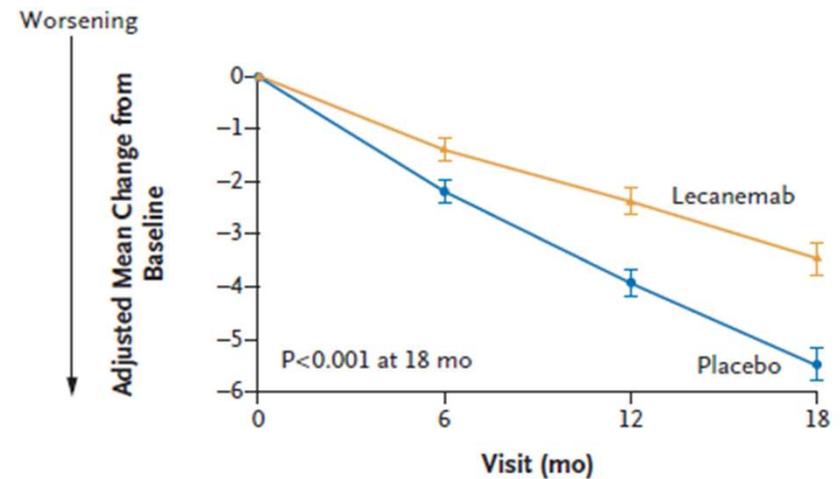
**A CDR-SB Score**



**No. of Participants**

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

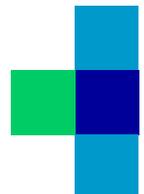
**E ADCS-MCI-ADL Score**



**No. of Participants**

Lecanemab	783	756	716	676
Placebo	796	783	739	707

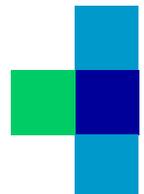
Quelle: van Dyck et al. (2023)



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

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

**Antwort: ja**

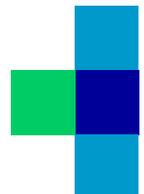


# Beleg

## van Dyck et al. (2023):

In der Lecanemab-Gruppe traten unerwünschte Wirkungen häufiger auf als in der Placebogruppe; z.B.:

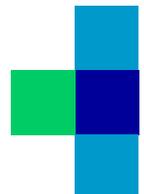
Unerwünschte Wirkung	Lecanemab	Placebo
Hirnödem (ARIA-E) - symptomatisch	12,6 % 2,8 %	1,7 % 0 %
Mikroblutungen (ARIA-H)	14,0 %	7,6 %
Makroblutungen (ARIA-H)	0,6 %	0,1 %
...	...	...



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

**4. Sprechen bei einem Behandlungsversuch mit Lecanemab alle Behandelten gleichermaßen auf den Wirkstoff an?**

**Antwort: nein**

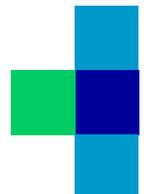


# Beleg

**Kurkinen M (2023)** [Sekundäranalyse der Ergebnisse von van Dyck et al. (2023)]:

- Lecanemab verlangsamte den kognitiven Abbau bei Frauen **nicht**.  
Achtung: Frauen haben im Vergleich zu Männern ein doppelt so hohes Risiko an der Alzheimer zu erkranken!
- Lecanemab verlangsamte den kognitiven Abbau bei ApoE4-Träger\*innen **nicht**, sondern verstärkte ihn sogar bei Studienteilnehmenden, die die Genvariante ApoE4 zweifach besitzen.  
Achtung: 60-75 % der Alzheimer-Patient\*innen besitzen mindestens ein ApoE4-Gen!

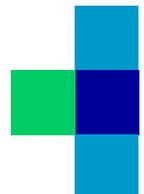
 Es profitieren somit grundsätzlich nur Männer ohne ein ApoE4-Gen, **das sind also nur 10 % bis 15 % von der Alzheimer-Krankheit Betroffenen!**



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

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

**Antwort: nein**

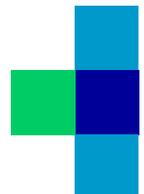


## Beleg

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

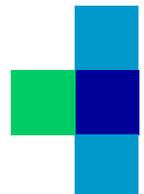
Wir führten über 15 Jahre eine neuropathologische post-mortem Follow-Up-Studie mit Patienten durch, die an der ersten Studie zur  **$\beta$ -Amyloid-Immuntherapie** gegen Alzheimer teilgenommen hatten. ...

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



## Fazit zu Lecanemab

- Die Menge an Beta-Amyloid im Gehirn verringert sich deutlich.
- Die klinische Wirkung ist jedoch nicht bedeutsam.
- Die Behandlung zeigt unerwünschte Wirkungen.
- Bei Frauen wirkt die Behandlung nicht.
- Bei Patient\*innen mit einem ApoE4-Gen wirkt die Behandlung nicht.
- Bei Patient\*innen mit zwei ApoE4-Genen kommt es sogar zu einer Verschlechterung.
- Wissenschaftliche Ergebnisse sprechen dagegen, dass es sich um eine ursächliche Behandlungsstrategie handelt.



# Metaanalyse zur Wirksamkeit der in den USA zugelassenen Arzneimittel gegen Demenz

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkstärke SMD* (Behandlungsdauer) nach Zeng et al. 2024	Zulassung zur Behandlung in der EU
Acetylcholinesterase-Hemmer	Donepezil	0,28 (6 Monate) < 0,10 (36 Monate)	seit 1999
Monoklonaler Antikörper	Lecanemab	0,19 (18 Monate)	keine
Monoklonaler Antikörper	Donanemab	0,24 (18 Monate)	keine

\* SMD: Standardised mean difference

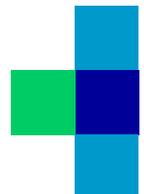
Beurteilung der Wirkstärke:

SMD < 0,2: praktisch nicht wirksam

$0,2 \leq \text{SMD} < 0,5$  gering wirksam

$0,5 \leq \text{SMD} < 0,8$  mittelgradig wirksam

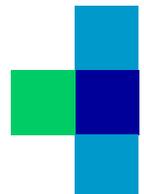
SMD  $\geq 0,8$  hoch wirksam



# Zusammenfassung der Arzneimitteltherapie gegen die Alzheimer-Demenz

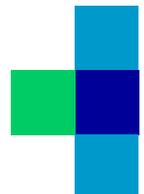
Für die Behandlung der Alzheimer-Demenz sind zwei verschiedene medikamentöse Therapieprinzipien vorhanden, jedoch

- a) kann das Fortschreiten der Demenz-Symptomatik nicht gestoppt werden und
- b) unerwünschten Wirkungen sind vorhanden und zum Teil klinisch bedeutsam (insbes. bei monoklonalen Antikörper).



# Gegenüberstellung: Nicht-medikamentöse Präventions- und Interventionsmöglichkeiten

- 1) **Prävention** (insbes. im Stadium 1 und 2 der AD)
  
- 1) **Intervention bei leichter kognitiver Beeinträchtigung** (MCI, Stadium 3 der AD)
  
- 1) **Intervention bei leichter/mittlerer Demenz** (Stadium 4 der AD)



# Prävention der AD

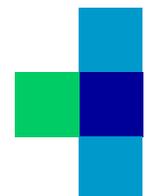
	RR for dementia (95% CI)	Risk factor prevalence, %	Communality, %	Unweighted PAF, %	Weighted PAF, %	Weighted PAF rounded to nearest whole number, %
<b>Early life</b>						
Less education	1.6 (1.3-2.0) <sup>20</sup>	23.2% <sup>20</sup>	0.608	12.2%	4.5%	5%
<b>Midlife</b>						
Hearing loss	1.4 (1.0-1.9)*	59.0% <sup>24</sup>	0.609	19.1%	7.0%	7%
High LDL cholesterol	1.3 (1.3-1.4) <sup>38</sup>	76.5% <sup>†</sup>	0.469	18.7%	6.9%	7%
Depression	2.2 (1.7-3.0)*	7.2% <sup>25</sup>	0.452	8.3%	3.0%	3%
Traumatic brain injury	1.7 (1.4-1.9) <sup>12</sup>	12.1% <sup>26</sup>	0.423	7.8%	2.9%	3%
Physical inactivity	1.2 (1.2-1.3) <sup>21</sup>	27.5% <sup>27</sup>	0.567	6.4%	2.4%	2%
Smoking	1.3 (1.2-1.4) <sup>18</sup>	22.3% <sup>28</sup>	0.650	6.3%	2.3%	2%
Diabetes	1.7 (1.6-1.8) <sup>22</sup>	9.3% <sup>22</sup>	0.493	6.4%	2.3%	2%
Hypertension	1.2 (1.1-1.4) <sup>21</sup>	31.1% <sup>21</sup>	0.595	5.9%	2.2%	2%
Obesity	1.3 (1.0-1.7) <sup>26</sup>	13.0% <sup>21</sup>	0.622	3.8%	1.4%	1%
Excessive alcohol consumption	1.2 (1.0-1.5) <sup>21</sup>	13.3% <sup>21</sup>	0.772	2.6%	1.0%	1%
<b>Late life</b>						
Social isolation	1.6 (1.3-1.8) <sup>21</sup>	24.0% <sup>24</sup>	0.408	12.6%	4.6%	5%
Air pollution	1.1 (1.1-1.1) <sup>23</sup>	75.0% <sup>23</sup>	0.341	7.0%	2.6%	3%
Untreated vision loss	1.5 (1.4-1.6) <sup>24</sup>	12.7% <sup>26</sup>	0.553	6.0%	2.2%	2%
Overall PAF for all risk factors	-	-	-	-	45.3%	45%

RR=relative risk; PAF=population attributable fraction. \*Calculated by the authors in this Commission. †Prevalence derived from 37 000 participants aged ≥45 years from the Norwegian HUNT study.<sup>28</sup>

Table 1: RR, prevalence, and PAF for all 14 potentially modifiable dementia risk factors

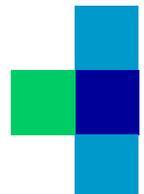
Quelle: Livingston et al. (2024). Dementia prevention, ...  
Lancet 404:572-628

Universitätsklinikum  
Erlangen



# Fazit

**Fast die Hälfte des Demenz-Risikos lässt sich primär präventiv beeinflussen!**



# Intervention bei MCI

Graessel et al. *BMC Medicine* (2024) 22:472  
<https://doi.org/10.1186/s12916-024-03647-x>

BMC Medicine

RESEARCH

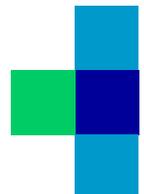
Open Access



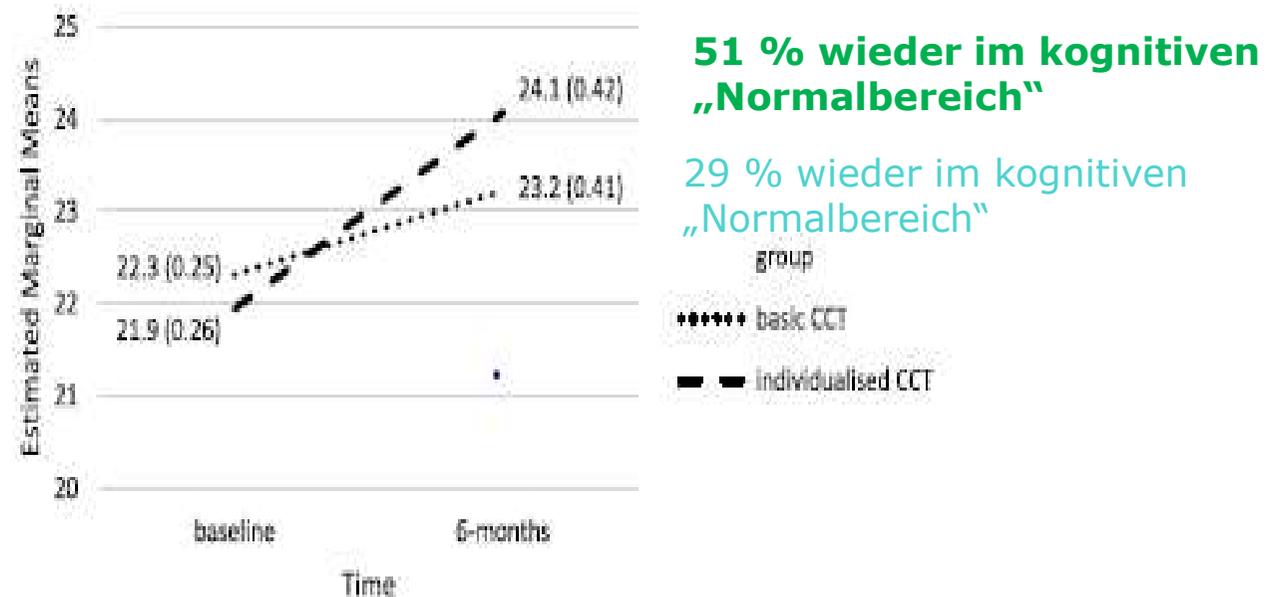
Individualised computerised cognitive training (iCCT) for community-dwelling people with mild cognitive impairment (MCI): results on cognition in the 6-month intervention period of a randomised controlled trial (MCI-CCT study)

Elmar Graessel<sup>1</sup>, Michael Jank<sup>1</sup>, Petra Scheerbaum<sup>1</sup>, Julia-Sophia Scheuermann<sup>1\*</sup> and Anna Pendergrass<sup>1</sup>

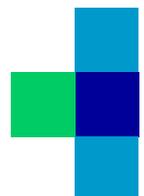
Universitätsklinikum  
Erlangen



# MAKS-kog-Intervention bei MCI

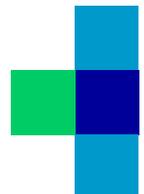


**Fig. 3** Estimated marginal means of the MoCA score in intervention group (ICCT) and control group (bCCT). Estimated marginal means (standard errors). Covariates appearing in the model were calculated at the following values: cognitive activities: 19.7 h per week, physical activities: 10.6 h per week, social activities: 7.0 h per week, sum score of vascular risk factors: 1.1, medication score: -0.1



# Fazit

**Bei etwa der Hälfte der Menschen mit MCI  
lässt sich innerhalb von 6 Monaten  
durch ein optimiertes digitales kognitives Training  
das globale kognitive Leistungsniveau  
wieder in den Normalbereich verlagern!**



# Intervention bei Demenz

Graessel et al. *BMC Medicine* 2011, 9:129  
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/129>



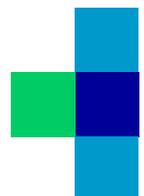
RESEARCH ARTICLE

Open Access

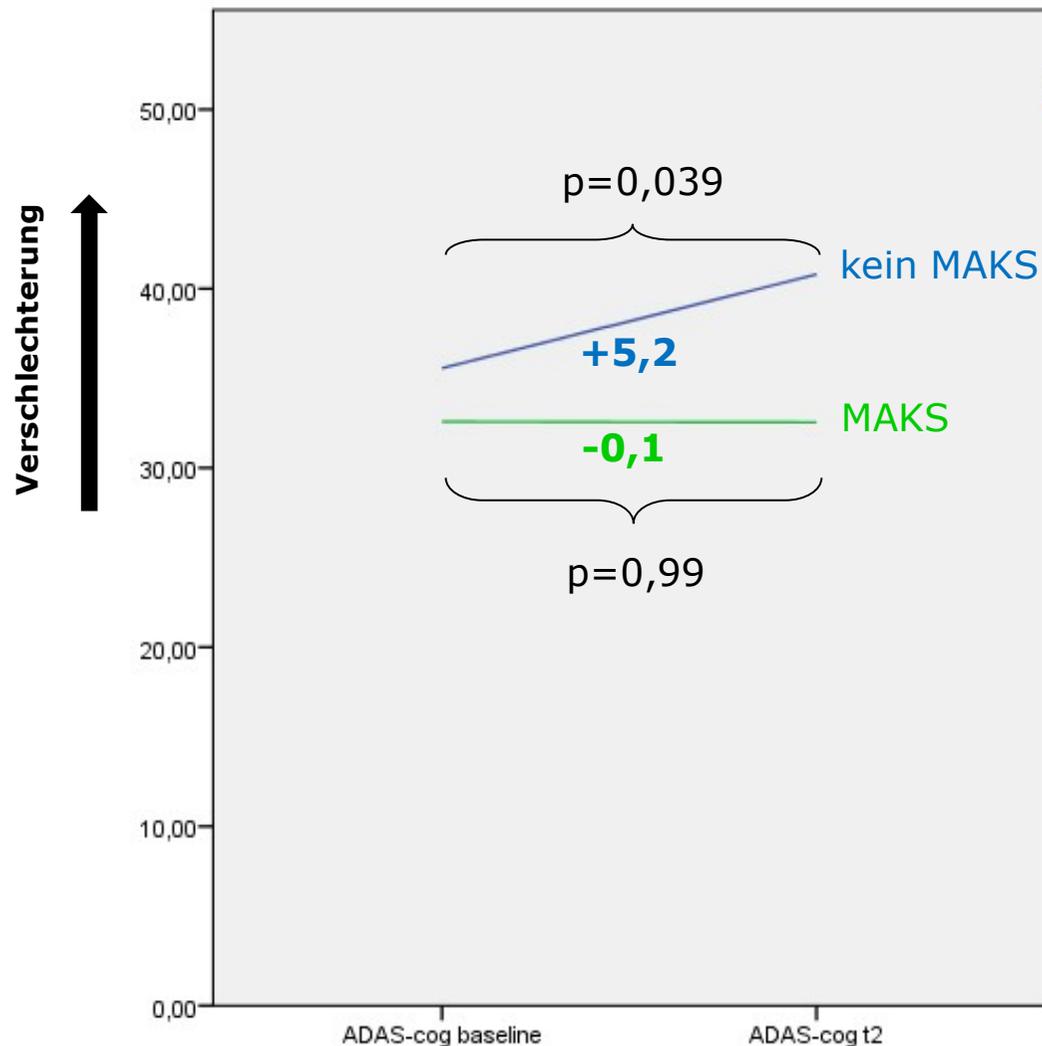
## Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-month randomized, controlled trial

Elmar Graessel<sup>1</sup>, Renate Stemmer<sup>2</sup>, Birgit Eichenseer<sup>1</sup>, Sabine Pickel<sup>1</sup>, Carolin Donath<sup>1</sup>, Johannes Kornhuber<sup>1</sup> and Katharina Luttenberger<sup>1\*</sup>

Universitätsklinikum  
Erlangen



# MAKS-m: kognitiven Fähigkeiten nach 12 Monaten Gruppentherapie (im Pflegeheim)



Primäre Zielgröße I:  
ADAS-cog (0 – 70 Pkt.)  
(„verblindete“ Tester\*innen)

**12 Monate (alle Schweregrade der Demenz):**

n=61 (pp-Analyse)

p-Werte:

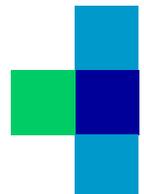
t-Test für verbundene Stichproben

**Ergebnis:**

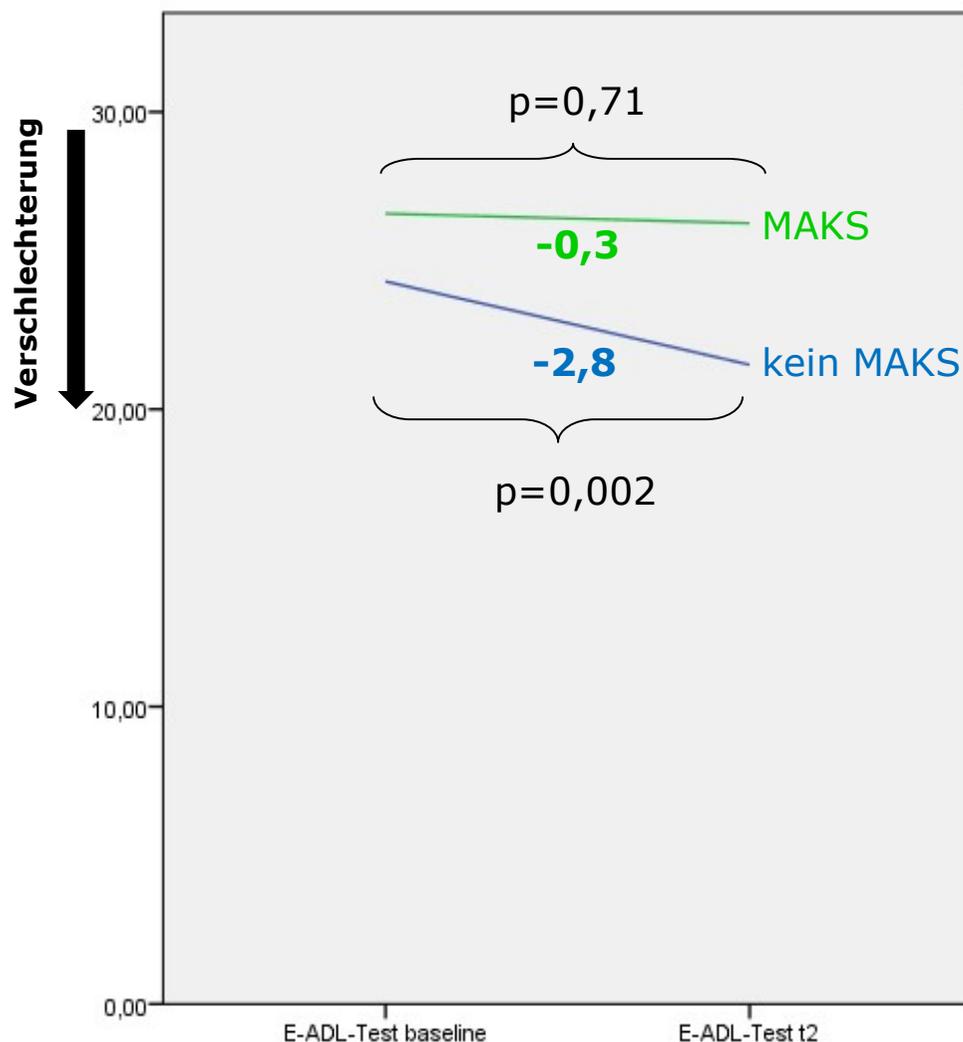
**Erhalt der kognitiven Fähigkeiten durch MAKS-m über den Therapiezeitraum von 12 Monaten**

(Graessel et al. 2011)

Universitätsklinikum  
Erlangen



# MAKS-m: alltagspraktische Fähigkeiten nach 12 Monaten Gruppentherapie (im Pflegeheim)



Primäre Zielgröße II:  
E-ADL-Test (0 – 30 Pkt.)  
(„verblindete“ Tester\*innen)

**12 Monate (alle Schweregrade der Demenz):**

n=61 (pp-Analyse)

p-Werte:

Wilcoxon-Test für  
verbundene Stichproben

**Ergebnis:**

**Erhalt der alltagspraktischen Fähigkeiten durch MAKS-m über den Therapiezeitraum von 12 Monaten**

(Graessel et al. 2011)

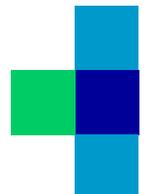
Universitätsklinikum  
Erlangen



## MAKS-m: Wirkstärke auf die kognitiven und alltagspraktischen Fähigkeiten (nach 12 Monaten Gruppentherapie)

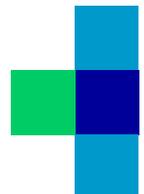
### Graessel et al. (2011):

Looking at patients with mild to moderate dementia (MMSE 10 to 23) separately, the effect sizes increased to  $d = 0.67$  for the ADAS-Cog subscale and  $d = 0.69$  for the E-ADL test in the PP analysis



# Fazit

**Mit Hilfe der multimodalen Gruppenintervention  
MAKS lässt sich für mindestens 12 Monate  
die weitere Abnahme der kognitiven und  
alltagspraktischen Fähigkeiten verhindern!**

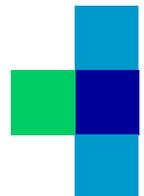


# Literatur

Andrade C (2020). Mean difference, standardized mean difference (SMD), and their use in meta-analysis: as simple as it gets. *Journal of Clinical Psychiatry* 81:20f13681.

Graessel E, Stemmer R, Eichenseer B, Pickel S, Donath C, Kornhuber J et al. (2011). Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-months randomized, controlled trial. *BMC Medicine* 9:129.  
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/129>

Graessel E, Jank M, Scheerbaum P, Scheuermann J-S, Pendergrass A (2024). Individualised computerised cognitive training (iCCT) for community-dwelling people with mild cognitive impairment (MCI): results on cognition in the 6-month intervention period of a randomised controlled trial (MCI-CCT study). *BMC Medicine* 22 (2024) 472.  
<https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-024-03647-x>



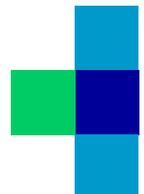
# Literatur

Kurkinen M (2023). Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 32:943–947.

Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S et al. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 404:572–628.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)

Nicoll JAR, Buckland GR, Harrison C, Page A, Harris S, Love S et al. (2019). Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- $\beta$  immunization in Alzheimer's disease. *Brain* 142:2113–2126.

Schenk D (2002). Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nature Reviews Neuroscience* 3:824-828.  
<https://doi.org/10.1038/nrn938>



# Literatur

van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. (2023). Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 388:9-21.

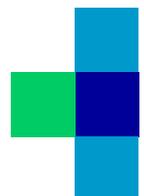
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>

Vitali F, Branigan GL; Diaz Brinton R. (2021). Preventing Alzheimer's disease within reach by 2025: Targeted-risk-AD-prevention (TRAP) strategy. *Alzheimer's & Dementia* 7:e12190.

<https://doi.org/10.1002/trc2.12190>

Zeng B, Tang C, Wang J, Yang Q, Ren Q, Liu X. (2024). Pharmacologic and nutritional interventions for early Alzheimer's Disease: A systematic review and network meta-Analysis of randomized controlled trials. *Journal of Alzheimer's Disease* 99:1173-1186.

<https://doi.org/10.3233/JAD-240161>



**Vielen Dank für Ihr Interesse!**

Ich freue mich auf einen regen Austausch.

