

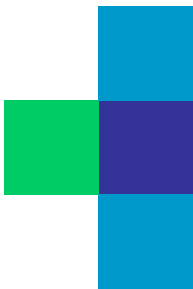
Neue Arzneimittel gegen die Alzheimer-Krankheit – was hilft wirklich?

Prof. Dr. med. Elmar Gräbel

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

„25 Jahre Alzheimer Gesellschaft Marburg-Biedenkopf e.V.“
25. April 2025

Universitätsklinikum
Erlangen

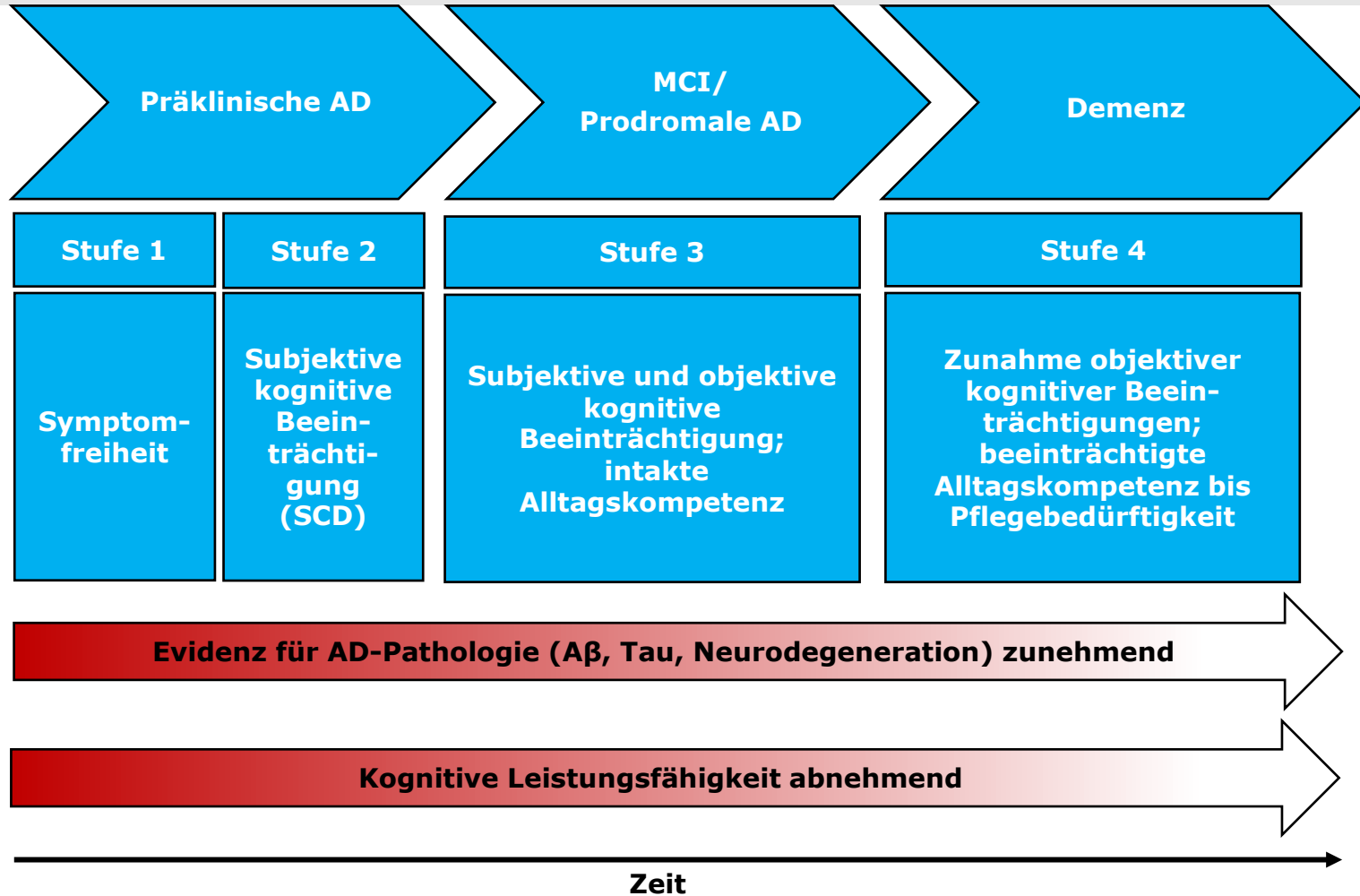


Angaben zum Interessenkonflikt

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

- 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;
- nicht in einer Gedächtnissprechstunde oder ähnlichem tätig, die ein wirtschaftliches Interesse an der Verabreichung einer neuartigen Therapie haben könnte.

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

➔ vermehrt Plaques als Zeichen einer Alzheimer-Krankheit



Historie:

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

Annahme:

Nach Auflösung/Verminderung der β -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	-	-
Lecanemab	2022	erhalten	?*
Donanemab	2023	erhalten	nicht 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 vertagt**
- 28.02.2025: EU-Kommission hat **keine Einwände** gegen die Zulassung
- 15.04.2025: EU-Kommission erteilt die endgültige Zulassung, beschränkt auf ApoE4-Nichtträger oder Heterozygote mit A β -Pathologie

**Universitätsklinikum
Erlangen**

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

Fortsetzung der Entwicklung der letzten 10 Jahre:

#

- 27.03.2025: Das „Committee for Medical Products for Human Use“ (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) empfiehlt **keine** Zulassung. Begründung: Auf Grund von Bildgebungsanomalien (ARIA) wie Hirnschwellungen und Blutungen in den klinischen Studien überwiegt der Nutzen von Donanemab diese Risiken nicht.

-



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

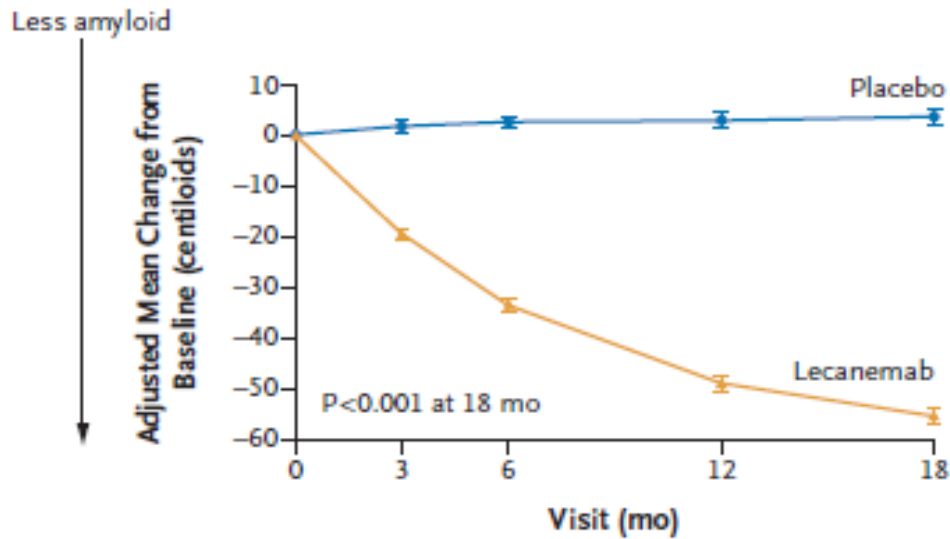
1. Wird durch Lecanemab die Menge an β -Amyloid im Gehirn reduziert?

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**

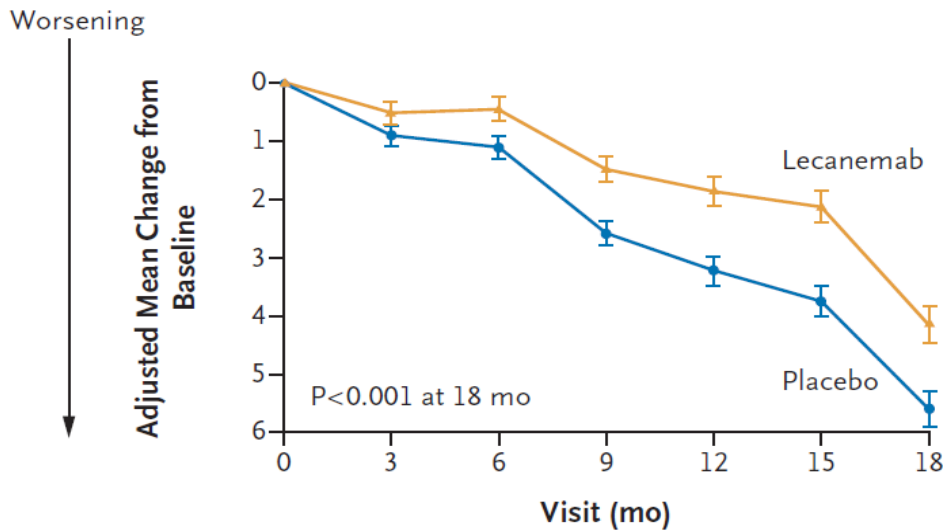
$0.2 \leq \text{SMD} < 0.5$ gering wirksam

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

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

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)

	Beginn der Studie	Untersuchung nach 18 Monaten	Bereinigte Mittelwert-differenz
Placebogruppe (n = 875) m ± SD	24.37 ± 7.56	?	5.58
Lecanemabgruppe (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

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!**

Ausschlusskriterien für eine Behandlung mit Lecanemab (Leqembi®)

- **Homocygote ApoE4-Träger**
- **Behandlung mit Gerinnungshemmern**
- **...?** (nationale Zulassungsbehörde)



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 **β -Amyloid-Immuntherapie** gegen Alzheimer teilgenommen hatten. ...

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Alzheimer-Patienten, die aktiv gegen β -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,...**“

Deutung

β -Amyloid-Plaques sind ein Begleitphänomen der AD-Degeneration (aber nicht die entscheidende Ursache).

→ Deshalb sind nur geringe Effektstärken bei der Behandlung mit mAB* zu beobachten.

* monoclonal antibodies



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

6. Ist die Behandlung mit Lecanemab kosteneffektiv?

Anmerkung: Kosteneffektiv ist eine Behandlung, wenn ein günstiges Verhältnis zwischen Behandlungskosten und Wirkung besteht.

Antwort: nein



Beleg

van Dyck et al. (2023) [Therapiestudie zu Lecanemab]:

Der Unterschied in den kognitiven Fähigkeiten zwischen der Lecanemab-Gruppe und der Plazebogruppe betrug im Durchschnitt 1,5 Punkte nach 1½ Jahren zugunsten von Lecanemab in einem Test (ADAS-Cog 14), der insgesamt 90 Punkte hat.

British Medical Journal 2023, Seite 628:

Geschätzt werden **jährliche** Behandlungskosten allein für Leqembi® **pro Person** in Höhe von **26.500 US Dollar**. (Hierbei sind die Kosten für die obligatorische Bildgebung, Honorare etc. nicht berücksichtigt.)

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 (➡ Ausschluss von der Behandlung).
- Wissenschaftliche Ergebnisse sprechen dagegen, dass es sich um eine ursächliche Behandlungsstrategie handelt.
- Die Kosten-Nutzenabwägung spricht nicht für eine Behandlung mit Lecanemab.

Alternativen: Präventions- und nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

- 1) **Prävention** (insbes. im Stadium 1 und 2 der AD-Kontinuums)
- 2) **Nicht-med. Behandlung bei leichter kognitiver Beeinträchtigung** (MCI, Stadium 3 der AD-Kontinuums)
- 3) **Nicht-med. Behandlung bei leichter/mittelschwererer Demenz** (Stadium 4 der AD-Kontinuums)



1) Prävention der Demenz: aktueller Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

The Lancet Commissions



Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the *Lancet* standing Commission

Gill Livingston, Jonathan Huntley, Kathy Y Liu, Sergi G Costafreda, Geir Selbæk, Suvarna Alladi, David Ames, Sube Banerjee, Alistair Burns, Carol Brayne, Nick C Fox, Cleusa P Ferri, Laura N Gitlin, Robert Howard, Helen C Kales, Mika Kivimäki, Eric B Larson, Noeline Nakasujja, Kenneth Rockwood, Quincy Samus, Kokoro Shirai, Archana Singh-Manoux, Lon S Schneider, Sebastian Walsh, Yao Yao, Andrew Sommerlad, Naaheed Mukadam**



Risikofaktoren für die Entstehung einer Demenz

Frühe Lebensphase	Geringe Bildung
Mittlere Lebensphase	Hoher LDL-Cholesterinwert
	Arterieller Bluthochdruck
	Diabetes mellitus
	Depression
	Traumatische Hirnschädigung
	Körperliche Inaktivität
	Fettleibigkeit
	Rauchen
	Übermäßiger Alkoholkonsum
	Schwerhörigkeit
Späte Lebensphase	Unbehandelter Sehkraftverlust
	Soziale Isolation
	Luftverschmutzung



Prävention der Demenz

	RR for dementia (95% CI)	Risk factor prevalence, %	Communality, %	Unweighted PAF, %	Weighted PAF, %	Weighted PAF rounded to nearest whole number, %
Early life						
Less education	1.6 (1.3-2.0) ²²	23.2% ²³	0.608	12.2%	4.5%	5%
Midlife						
Hearing loss	1.4 (1.0-1.9)*	59.0% ²⁴	0.609	19.1%	7.0%	7%
High LDL cholesterol	1.3 (1.3-1.4) ²⁵	76.5%†	0.469	18.7%	6.9%	7%
Depression	2.2 (1.7-3.0)*	7.2% ²⁵	0.452	8.3%	3.0%	3%
Traumatic brain injury	1.7 (1.4-1.9) ²⁷	12.1% ²⁶	0.423	7.8%	2.9%	3%
Physical inactivity	1.2 (1.2-1.3) ²³	27.5% ²⁷	0.567	6.4%	2.4%	2%
Smoking	1.3 (1.2-1.4) ²⁸	22.3% ²⁸	0.650	6.3%	2.3%	2%
Diabetes	1.7 (1.6-1.8) ²⁹	9.3% ³⁰	0.493	6.4%	2.3%	2%
Hypertension	1.2 (1.1-1.4) ²³	31.1% ³¹	0.595	5.9%	2.2%	2%
Obesity	1.3 (1.0-1.7) ²⁶	13.0% ³²	0.622	3.8%	1.4%	1%
Excessive alcohol consumption	1.2 (1.0-1.5) ²³	13.3% ²³	0.772	2.6%	1.0%	1%
Late life						
Social isolation	1.6 (1.3-1.8) ²²	24.0% ²⁴	0.408	12.6%	4.6%	5%
Air pollution	1.1 (1.1-1.1) ²⁵	75.0% ²⁵	0.341	7.0%	2.6%	3%
Untreated vision loss	1.5 (1.4-1.6) ²³	12.7% ²⁶	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.²⁴

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

Fazit

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



2) Nicht-medikamentöse Behandlung bei leichter kognitiver Beeinträchtigung (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 Graessel¹, Michael Jank¹, Petra Scheerbaum¹, Julia-Sophia Scheuermann^{1*} and Anna Pendergrass¹

MAKS-kog: kognitive Fähigkeiten nach 6 Monaten Training

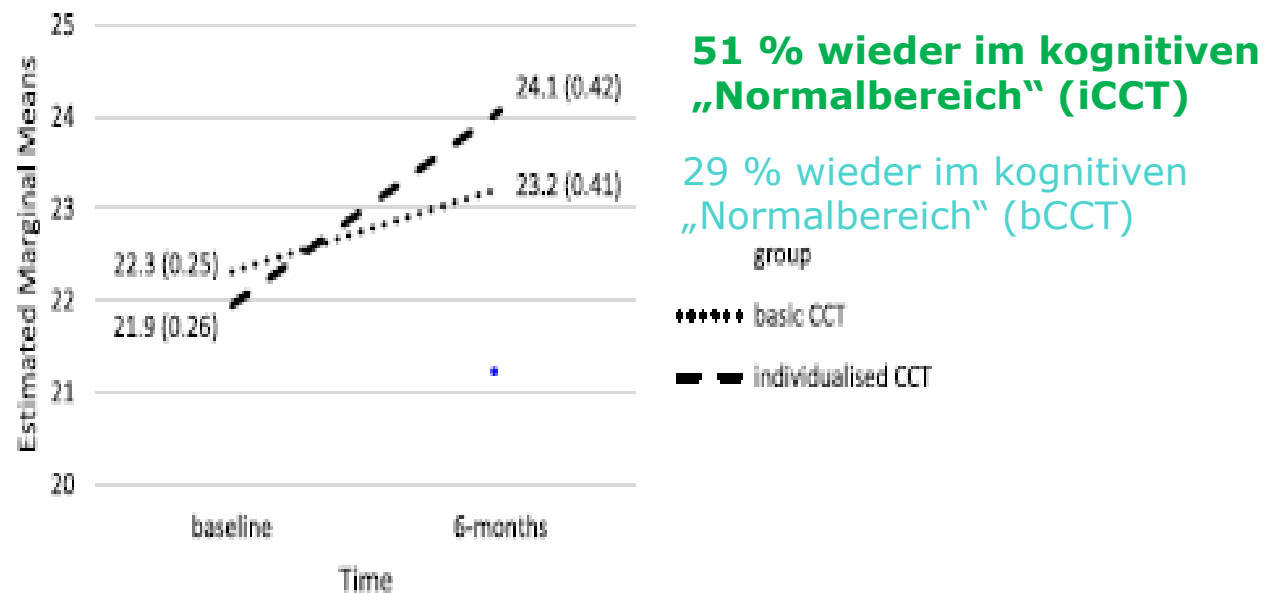


Fig. 3 Estimated marginal means of the MoCA score in intervention group (iCCT) and control group (bCCT). Estimated marginal means (standard errors). Covariates appearing in the model were calculated at the following values: cognitive activities: 19.7 h per week, physical activities: 10.6 h per week, 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 leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) lässt sich innerhalb von 6 Monaten durch ein optimiertes digitales kognitives Training das globale kognitive Leistungsniveau wieder in den Normalbereich verlagern!



Alternative Trainingsmöglichkeit

Gesellschaft für Gehirntraining e.V.

<https://www.gfg-online.de/>

info@gfg-online.de

3) Nicht-medikamentöse Behandlung bei leichter/mittelschwererer Demenz: **MAKS[®]-m** – die 4 Komponenten

MOTORISCH



ALLTAGSPRAKTISCH



KOGNITIV



SOZIAL-KOMMUNIKATIV



Hauptergebnisse der „MAKS-aktiv“-Studie

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 Graessel¹, Renate Stemmer², Birgit Eichenseer¹, Sabine Pickel¹, Carolin Donath¹, Johannes Komhuber¹ and Katharina Luttenberger^{1*}

Hauptergebnisse der „DeTaMAKS“-Studie

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 114 | Heft 48 | 1. Dezember 2017

ORIGINALARBEIT

Nichtpharmakologische Therapie bei Menschen mit kognitiven Einschränkungen

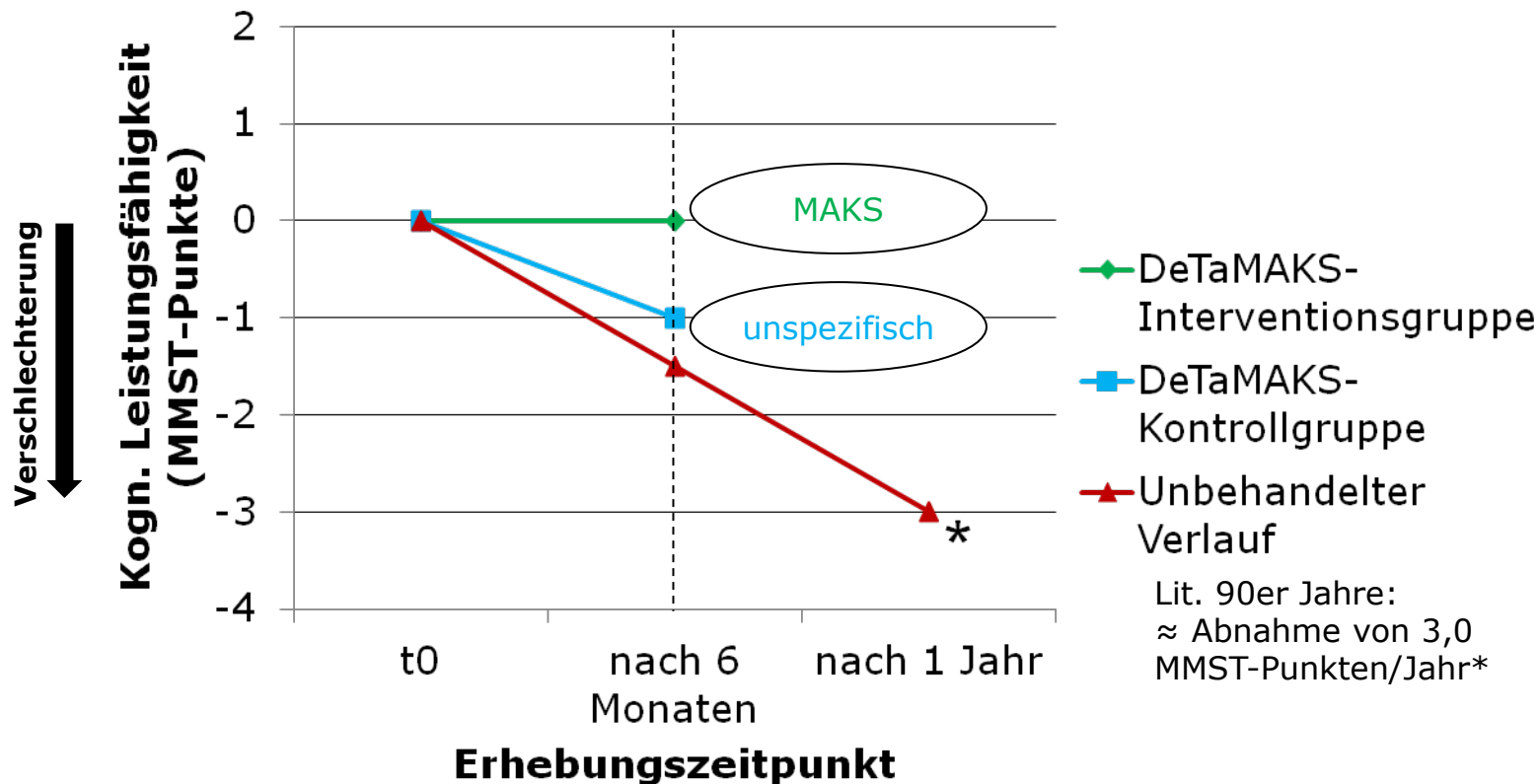
Ergebnisse der randomisierten kontrollierten German-Day-Care-Studie

Melanie Straubmeier, Elisa-Marie Behrndt, Hildegard Seidl, Dominik Özbe,
Katharina Luttenberger, Elmar Gräbel

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Schematische Darstellung des Effekts auf die Kognition („DeTaMAKS“-Studie)



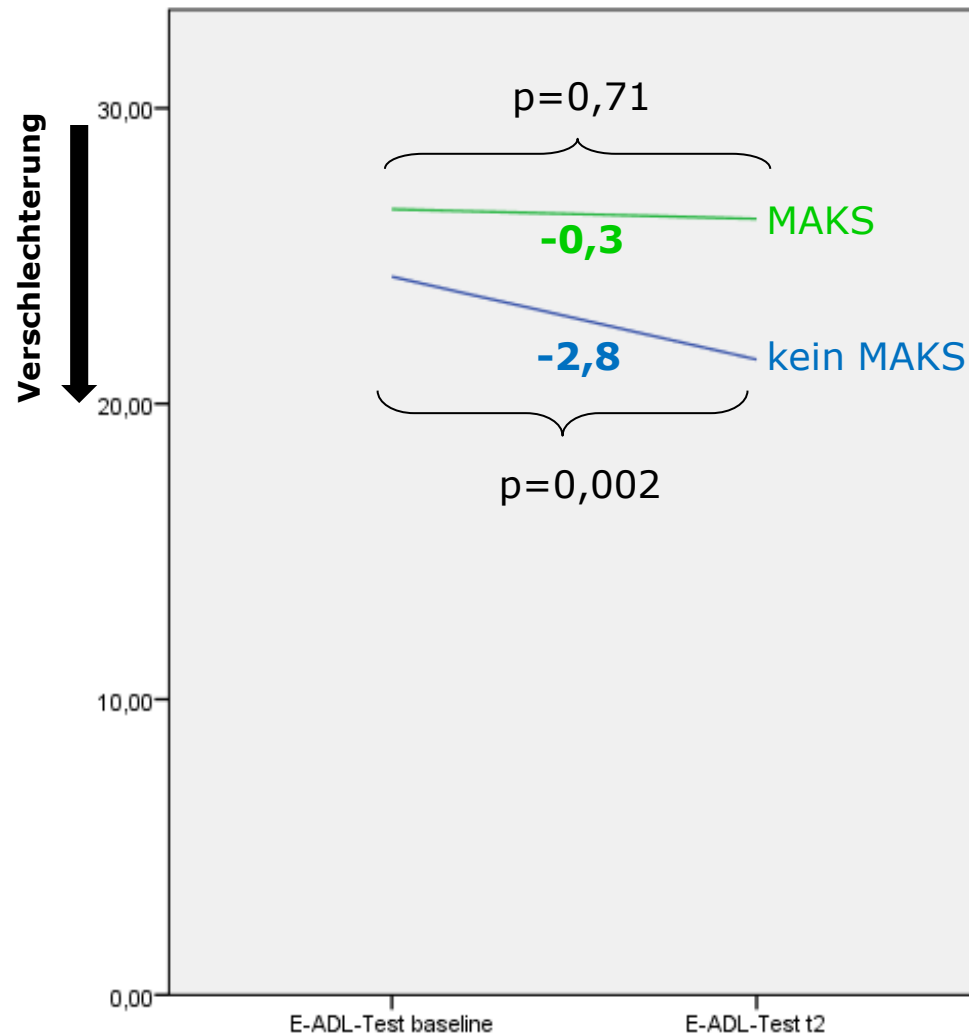
* Verlauf unbehandelter Demenz in MMST-Punkten pro Jahr

2,8 wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ (Salmon et al. 1990)

3,2 bei allen (einschließlich vaskulärer) Demenzformen (Cohen-Mansfield et al. 1996)

(Straubmeier et al. 2017)

Alltagspraktische Fähigkeiten nach 12 Monaten Gruppentherapie („MAKS-aktiv“-Studie)



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

Wirkstärke von MAKs-m 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



Zusammenfassung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu **MAKS-m**

MAKS-m zeigt signifikante und klinisch relevante, günstige Effekte

- auf die kognitiven Fähigkeiten,
- auf die alltagspraktischen Fähigkeiten und
- auf emotionale und Verhaltenssymptome von Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz.

MAKS-m zeigt

- Wirkung und Akzeptanz auch außerhalb des kontrollierten Studiendesigns und
- ist in Tagespflegen kosteneffektiv.



Aktuelles MAKS[®]-Handbuch

MAKS-Therapie[®] Handbuch für MAKS[®]-m



Demenz bremsen mit MAKS[®]-m
Gruppentherapie für Menschen mit leichter bis
mittelschwerer Demenz

Herausgeber: Fit mit MAKS
Elmar Gräßel

Universitätsklinikum
Erlangen

Weitere Informationen zu MAKS[®]

<https://maks-therapie.de/>



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.



Literatur

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://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-024-03647-x>

Jönsson L, Wimo A, Handels R, Johansson G, Boada M, Engelborghs S et al. (2023). The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. Lancet Regional Health 41:59–75.

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- β 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.

