

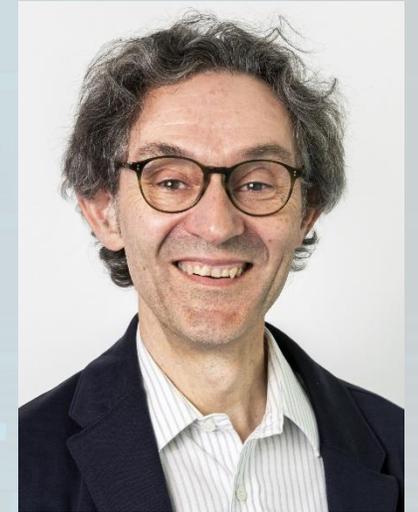
digiDEM Bayern – „Science Watch LIVE“

Digitales Demenzregister Bayern



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

mit Prof. Dr. med. Elmar Gräbel



Interdisziplinäres Zentrum für HTA und Public Health (IZPH)
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg



Universitätsklinikum
Erlangen



Gefördert durch

Bayerisches Staatsministerium für
Gesundheit, Pflege und Prävention



Moderation & Chatroom-Betreuung



Jana Rühl, M. Sc.
Moderation



Anne Keefer, M. Sc.
Betreuung Chatroom & Fragen

GoToWebinar – wichtige Funktionen





Gefördert durch
Bayerisches Staatsministerium für
Gesundheit, Pflege und Prävention



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

Prof. Dr. med. Elmar Gräbel
Uniklinikum Erlangen

digiDEM Bayern-Webinar
12.11.2024

**Uniklinikum
Erlangen**



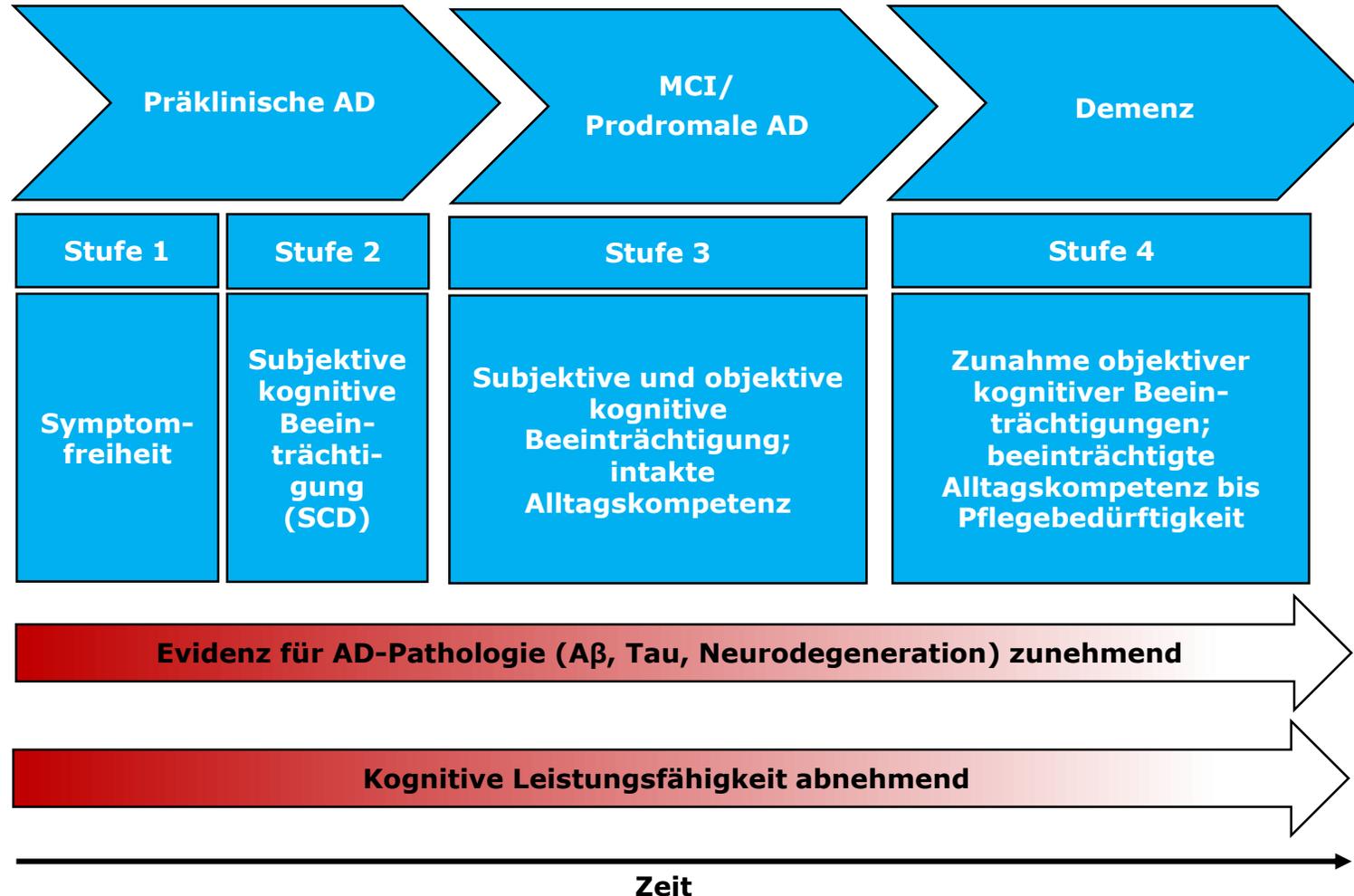
Angaben zum Interessenkonflikt

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.

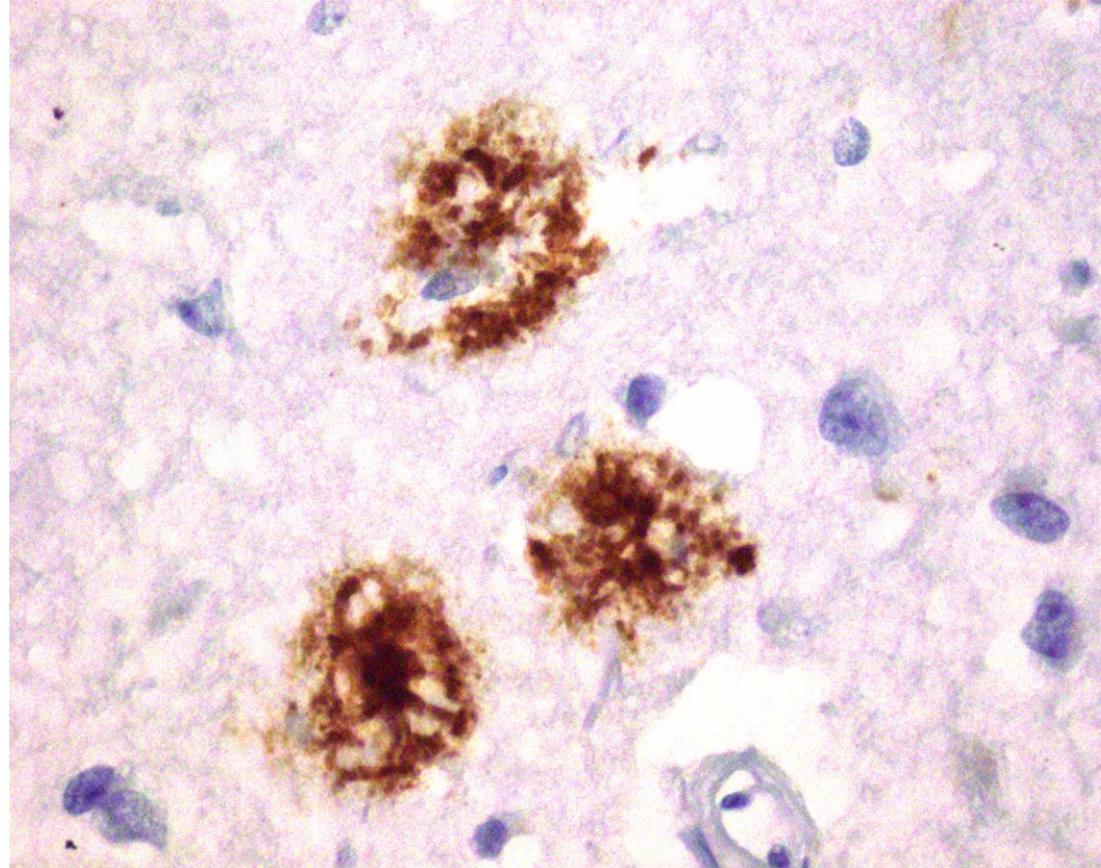


Hintergrund: Stadien der kognitive Beeinträchtigung am Bsp. der Alzheimer-Krankheit (AD)



Hintergrund: Alzheimer-Pathologie

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



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)

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	nicht erhalten
Donanemab	2023	erhalten	?



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

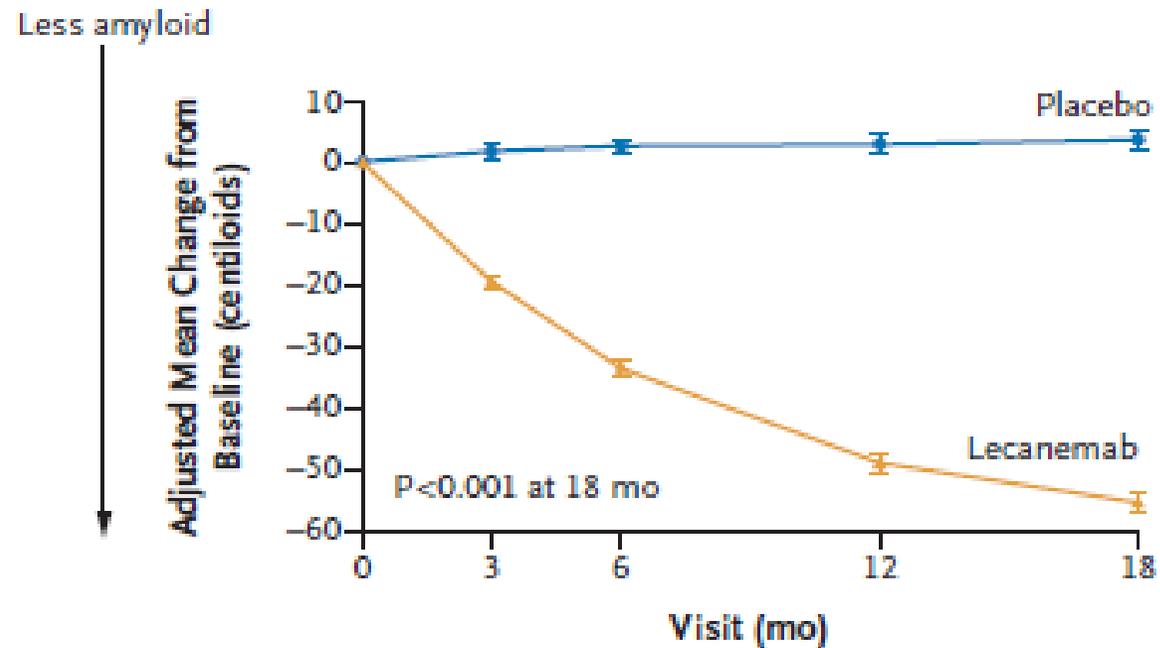
1. Wird durch Lecanemab die Menge an β -Amyloid im Gehirn reduziert?

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).

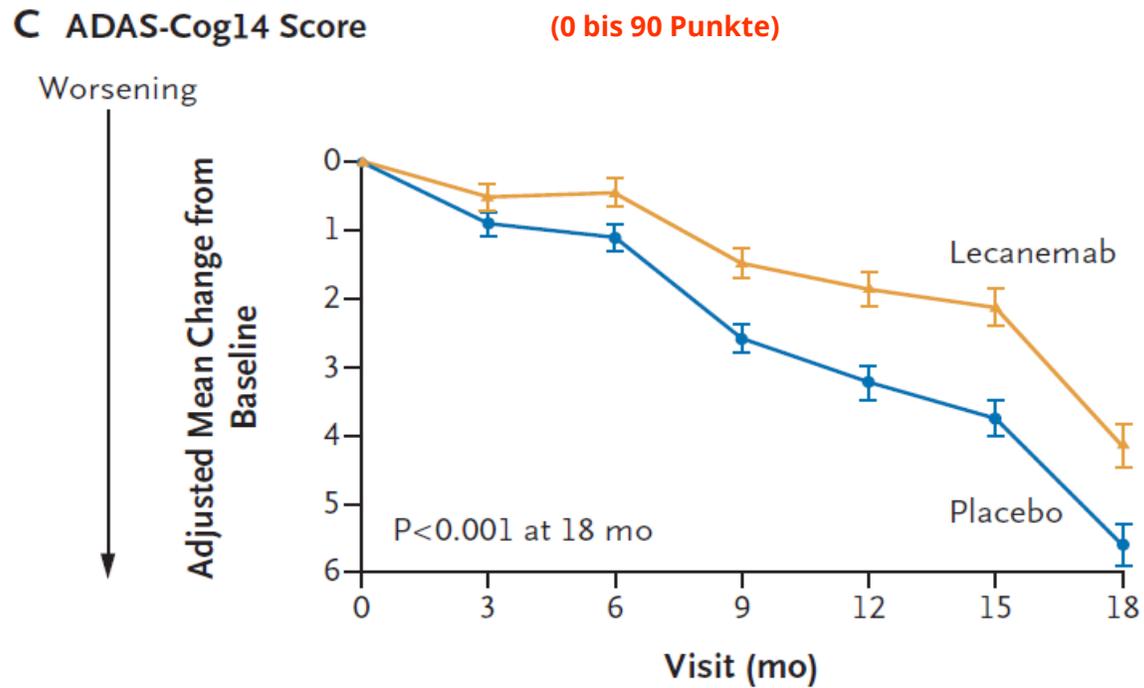
* SMD: Standardised mean difference (Cohen's d)

Beurteilung der Wirkstärke:

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 ≥ 0.8	hoch wirksam



Beleg (graphisch)



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-Demenz 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 **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,...**“



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

6. Würde die Erstattung der Behandlung mit Lecanemab durch die gesetzlichen Krankenversicherungen in Europa die Gesundheitssysteme belasten?

Antwort: ja



Beleg

Abschätzung der Ausgaben für Lecanumab in der EU (Jönsson et al. 2023):

- In der EU werden die von Frühformen der Alzheimer-Demenz Betroffenen auf 15,2 Millionen geschätzt.
- Davon kommen 5,4 Millionen für eine Behandlung mit Lecanemab in Betracht (konservative Schätzung).
- Beim derzeitigen US-Preis von 24.600 Euro pro Jahr und Person würden Gesamtausgaben in Höhe von **133 Milliarden Euro** resultieren.
→ **Dies entspricht ca. 50% aller Arzneimittelausgaben in der EU**



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.
- Die wissenschaftlichen Ergebnisse sprechen eindeutig dagegen, dass es sich um eine ursächliche Behandlungsstrategie handelt.
- Die Übernahme der Behandlungskosten für gesetzlich Versicherte würde die Gesundheitssysteme in der EU enorm belasten.



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 ≤ SMD < 0,5: gering wirksam
 0,5 ≤ SMD < 0,8: mittelgradig wirksam
 SMD ≥ 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 schwerwiegend (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, %
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% ²⁹	0.493	6.4%	2.3%	2%
Hypertension	1.2 (1.1-1.4) ²³	31.1% ²³	0.595	5.9%	2.2%	2%
Obesity	1.3 (1.0-1.7) ²⁶	13.0% ²³	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.²⁶

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



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 Graessel¹, Michael Jank¹, Petra Scheerbaum¹, Julia-Sophia Scheuermann^{1*} and Anna Pendergrass¹



MAKS-kog-Intervention bei MCI

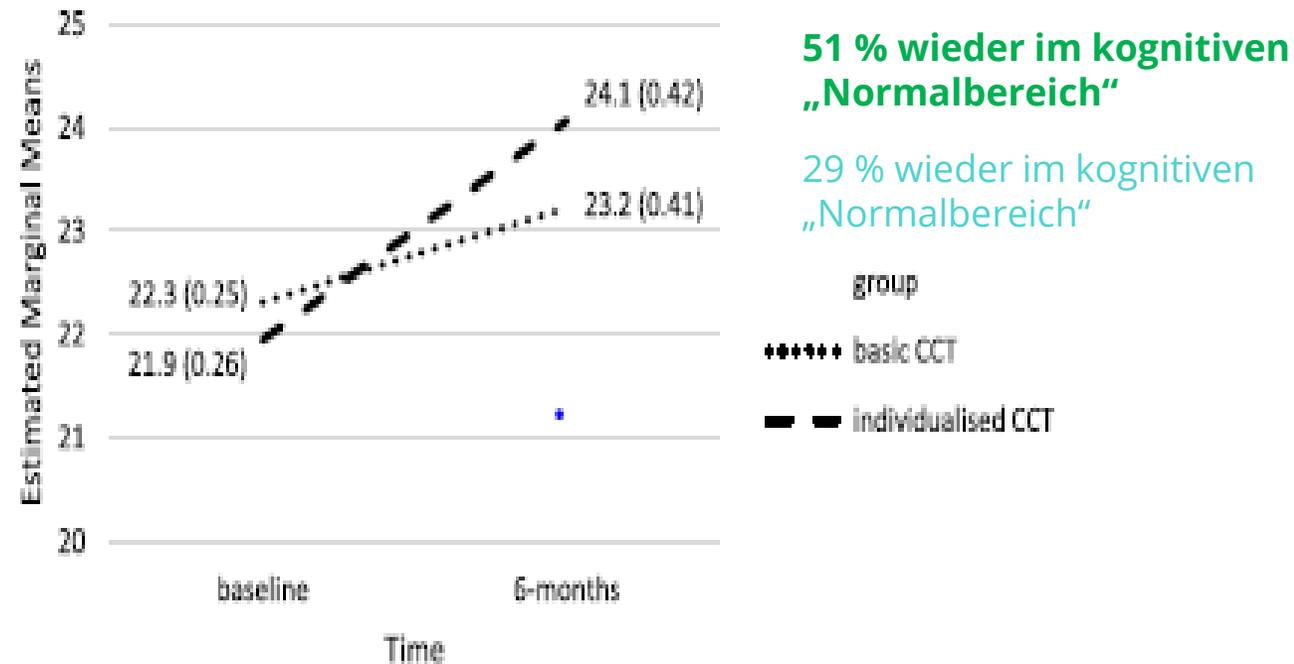


Fig. 3 Estimated marginal means of the MoCA score in intervention group (iCCT) and control group (bCCT). Estimated marginal means (standard errors). Covariates appearing in the model were calculated at the following values: cognitive activities: 19.7 h per week, physical activities: 10.6 h per week, 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

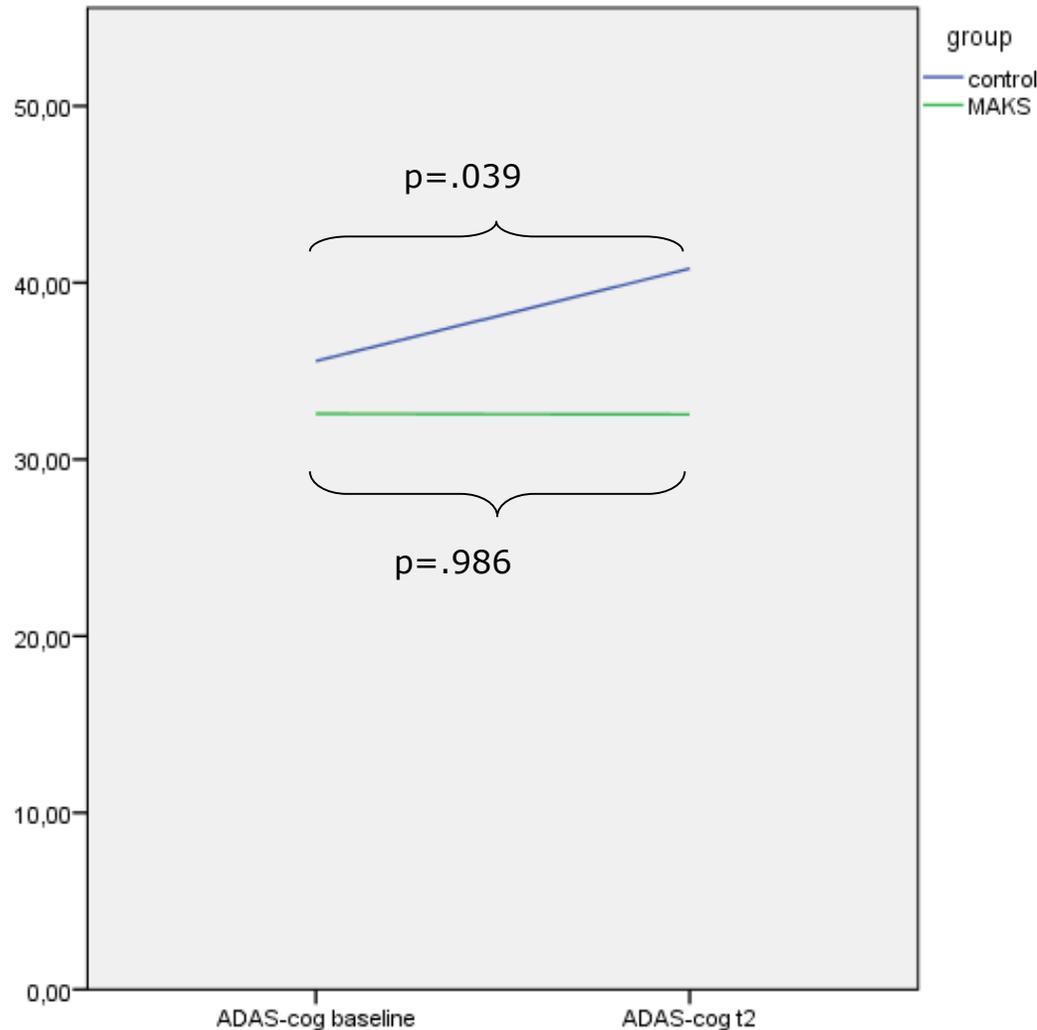
Open Access

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

Elmar Graessel¹, Renate Stemmer², Birgit Eichenseer¹, Sabine Pickel¹, Carolin Donath¹, Johannes Kornhuber¹ and Katharina Luttenberger^{1*}



MAKS-Intervention bei Demenz: Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten



ADAS-cog
(je niedriger der Punktwert,
desto größer die kognitiven
Fähigkeiten)

12 Monate: n=61
(pp-Analyse)

p-Werte:
Wilcoxon-Test für
verbundene Stichproben

**Erhalt der Fähigkeiten
über den Therapie-
zeitraum von 12 Monaten**



MAKS-Intervention bei leichter/mittlerer Demenz

Graessel et al. (2011):

0.23, respectively. 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

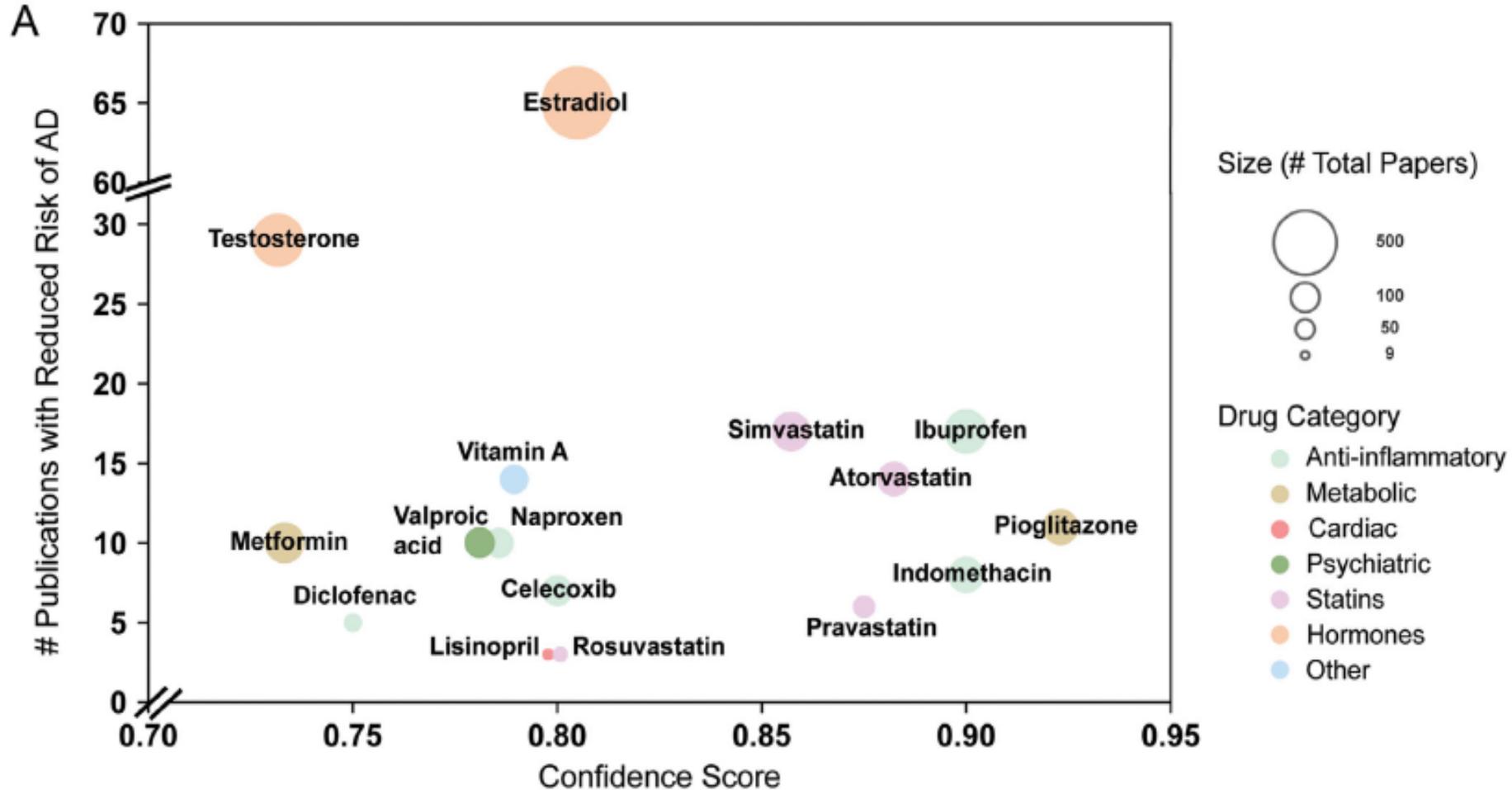


Fazit

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



Ausblick: Mögliche Therapieansätze für die Zukunft



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.



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



Ihre Fragen an Prof. Dr. med. Elmar Gräbel



„Geschlechterunterschiede bei Demenz“

Termin: 19.11.2024, 11:00-11:45 Uhr

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Elke Kalbe

- Leiterin der Abteilung für Medizinische Psychologie, Neuropsychologie & Gender Studies, Uniklinik Köln
- Prodekanin für Akademische Entwicklung und Gender, Uniklinik Köln

Anmeldung:





Sie haben noch nicht genug?

- Alle Webinare online abrufbar: <https://digidem-bayern.de/science-watch-live/>
- Heute zum ersten Mal dabei?
Melden Sie sich für unseren Newsletter an: <https://digidem-bayern.de/newsletter/>
- digiDEM Bayern auf Social Media   