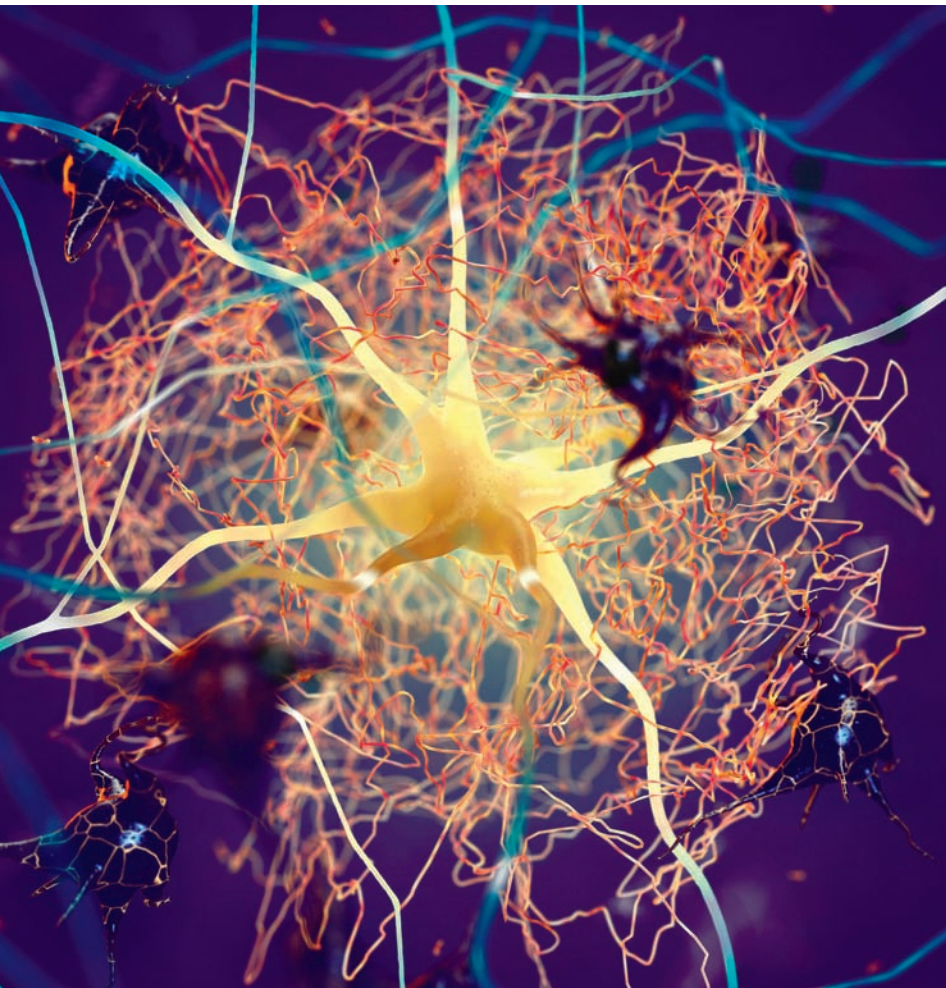


# Hoffnungsträger mit Einschränkungen

Erst nein, dann ja: Die Europäische Arzneimittelagentur empfiehlt nun doch die Zulassung eines neuartigen Alzheimer-Medikaments. Es bremst das Fortschreiten der Krankheit und greift erstmals in den Pathomechanismus der Krankheit ein. Fachleute warnen aber schon jetzt vor überzogenen Erwartungen.

Text | Valentin Frimmer, Dr. med. Mirjam Martin



**Amyloid-Plaques** sind charakteristische Ablagerungen im Gehirn von Menschen mit Alzheimer, die hauptsächlich aus dem Protein  $\beta$ -Amyloid bestehen. Ihre Bildung wird als ein zentraler Mechanismus in der Alzheimer-Pathogenese angesehen.

Die Hoffnung ist groß, die Einschränkungen auch: Mit dem Medikament Lecanemab dürfte bald auch hierzulande ein Alzheimer-Präparat zur Verfügung stehen, das im frühen Stadium die Krankheitsprogression messbar abbremst. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) revidierte vor Kurzem ihr negatives Votum aus dem Juli und empfiehlt nun die Zulassung des Medikaments für die Behandlung von Alzheimer im frühen Stadium (1).

Bei Lecanemab (Handelsname Leqembi) handelt es sich um einen Antikörper, der sich im Gehirn gegen Komplexe aus dem Protein  $\beta$ -Amyloid richtet und für deren

Abbau sorgt. Amyloid-Plaques werden mit der Zerstörung von Nervenzellen in Verbindung gebracht. Die Ursachen für Alzheimer sind aber bis heute nicht gänzlich geklärt. Eine wichtige Rolle spielen auch Tau-Fibrillen.

Zwar wäre Lecanemab bei Zulassung durch die EU-Kommission, die der EMA-Empfehlung in aller Regel folgt, das erste Medikament, das in Alzheimer-Pathomechanismen direkt eingreift. Gleichzeitig kommt aber nur ein sehr kleiner Kreis an Betroffenen für eine Behandlung infrage. Ärzte- und Patientenvertreter in Deutschland begrüßten die Empfehlung, warnten aber vor zu großen Erwartungen. Unter anderem in den USA, Großbritannien, Japan, China und Israel ist das Mittel bereits zugelassen. In den USA und in Großbritannien ist mit Donanemab (Handelsname Kisunla) bereits ein weiterer Alzheimer-Antikörper verfügbar, die Zulassung für die EU wird derzeit geprüft (2).

## Enges Patientenprofil

Das aktuelle EMA-Votum zu Lecanemab bezieht sich auf erwachsene Personen mit der klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung oder einer milden Demenz auf Basis einer Alzheimer-Erkrankung, die nur eine oder keine Kopie des Gens ApoE4 haben sowie eine bestätigte Amyloid-Pathologie (via Lumbalpunktion oder Amyloid-PET) aufweisen (1). Menschen mit Hinweisen auf eine Amyloidangiopathie (Amyloidablagerungen in Blutgefäßen) oder auf andere fortgeschrittene Hirngefäßerkrankungen sollten das Medikament hingegen nicht bekommen, sagte Prof. Dr. med. Peter Berlit, Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) im Gespräch mit dem *Deutschen Ärzteblatt*. Auch Menschen, die einen schlecht eingestellten Bluthochdruck haben oder Antikoagulantien nehmen, kommen aus Sicht der DGN nicht infrage, weil dann das Blutungsrisiko zu groß sei.

Würden alle Vorsichtsmaßnahmen entsprechend eingehalten, sei „der Nutzen von Leqembi durch die Verlangsamung des

Foto: mauritius imageScience Photo Library/AdobeStock/eforce

Fortschreitens der Krankheitssymptome größer als die Risiken“, urteilte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA Mitte November. Zu den Risiken zählen vor allem sogenannte „Amyloid-related imaging abnormalities“ (Amyloid-assoziierte Veränderungen in der Bildgebung), kurz ARIA. Dabei unterscheidet man ARIA-E (edema), die mit Hirnschwellungen in Verbindung gebracht werden, und ARIA-H (hemorrhage), die mit kleinen Blutungen im Gehirn in Verbindung stehen.

„Alles in allem gehen wir aufgrund dieser Einschränkungen davon aus, dass etwa 800 bis 1 000 Menschen pro Jahr für die neue Antikörpertherapie infrage kommen“, sagte Berlitz. Zum Vergleich: Die Zahl der Demenz-Neuerkrankungen im Jahr wird in Deutschland auf rund 440 000 geschätzt (3).

Lecanemab wird alle 2 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Der CHMP empfiehlt, vor Beginn der Behandlung sowie vor der 5., 7. und 14. Dosis Magnetresonanztomografien (MRTs) zur Überwachung auf ARIA durchzuführen (4). Zusätzliche MRT-Untersuchungen können jederzeit während der Behandlung erforderlich sein, wenn Patienten und Patientinnen ARIA-Symptome wie Kopfschmerzen, Verwirrung, Sehstörungen, Schwindel, Übelkeit und Gehbehinderungen entwickeln, so die EMA.

## Gedämpfte Hoffnung

Fachleute mutmaßen, dass es einen regelrechten Ansturm von Menschen geben könnte, die sich für die neue Therapie interessieren. Sowohl die Auswahl geeigneter Patientinnen und Patienten als auch deren Betreuung während der Behandlung dürfte mit großem Aufwand verbunden sein (siehe nächster Artikel).

„Lecanemab ist kein Wundermittel“, betonte Berlitz. Es sei wichtig, Patienten keine falsche Hoffnung zu machen, da man das Medikament nicht bei einer manifesten Alzheimer-Demenz einnehmen könne, so der niedergelassene Neurologe. Janine Diehl-Schmid, Vorstandsmitglied der Deutschen Alzheimer Gesellschaft, betonte, dass es zu früh sei, „um von einem echten Durchbruch in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu sprechen“.

In der für die EMA-Entscheidung relevanten klinischen Studie konnte Leqembi die Alzheimer-Progression in einem frühen Krankheitsstadium um knapp ein Drittel bremsen – bezogen auf einen Zeitraum von 18 Monaten (5). „Die Betroffenen gewannen somit 6 Monate bei guter Lebensqualität vor Einsetzen der typischen Symptomatik“, sagte Berlitz. Neuere, auf Kongressen vorgestellte Daten weisen zudem darauf hin, dass die günstigen Wirkungen des Antikörpers auch deutlich über die zulassungsrelevanten 18 Monate hinaus bestehen bleiben (6, 7).

Im Juli dieses Jahres hatte der CHMP zunächst empfohlen, das Präparat nicht zuzulassen, da „die beobachtete Wirkung von Leqembi auf die Verzögerung des kognitiven Verfalls das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen nicht aufwiegt“. Dabei wurden allerdings auch Probanden mit 2 Kopien von ApoE4, einer bestimmten Form des Gens für das Protein Apolipoprotein E, in die Auswertung einbezogen. Diese Personen haben ein besonders hohes Risiko für das Auftreten von ARIA.

Der Leqembi-Hersteller Eisai hatte nach dem negativen CHMP-Votum beantragt, die EMA-Entscheidung zu überprüfen. Es zeigte sich, dass ARIA-E bei 8,9 % (ARIA-H

12,9 %) der Patientinnen und Patienten mit nur einer oder keiner ApoE4-Kopie auftraten. Bei der Gesamtheit der Teilnehmenden, einschließlich derer mit 2 ApoE4-Kopien, waren es 12,6 % (ARIA-H 16,9 %). Bei Personen mit nur einer oder keiner ApoE4-Kopie, die mit Placebo behandelt wurden, lagen die Zahlen für ARIA-E bei 1,3 % (ARIA-H 6,8 %). Aufgrund dieser Daten kam die CHMP dann zu einer positiven Bewertung für einen begrenzten Kreis an Betroffenen (4).

## Andere Arzneien

Bislang bestehende medikamentöse Optionen sind rein symptomatisch und haben einen nur geringen Effekt auf Alltagsfunktion und Kognition. Bei milder kognitiver Einschränkung sind sie nicht empfohlen (8):

- **Ginkgo Biloba** kann bei leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz angewandt werden. Es soll die zerebralen Durchblutung verbessern sowie antioxidativ wirken. Allerdings schwanken die Ergebnisse in verschiedenen Studien.
- **Acetylcholinesterasehemmer** können bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz angewandt werden. Es hemmt die Acetylcholinesterase und erhöht dadurch die Konzentration des Transmitters im synaptischen Spalt, für den bei Alzheimer ein Mangel besteht.
- **NMDA-Antagonisten** sind ab einer schweren Alzheimer-Demenz empfohlen. Sie blockieren den Glutamat-Rezeptor, wodurch der bei Alzheimer übermäßige Calcium-Einstrom in die Nervenzellen vermindert wird.

## Weniger Effekt bei Frauen?

Bei Frauen war die Wirksamkeit in der Zulassungsstudie hinsichtlich der Kognition weitaus geringer als bei Männern. Ein Erklärungsansatz dafür sei, dass Frauen insgesamt besser in kognitiven Tests abschnitten, sodass eine Verbesserung schwieriger zu messen sei, erklärte der Neurologe Prof. Dr. med. Stefan Teipel von der Universitätsmedizin Rostock bei einer Pressekonferenz des Science Media Centers. Es hieße nicht, dass man Frauen das Medikament nicht verschreiben sollte. „Vor dem Hintergrund, dass 60 % der Betroffenen Alzheimer-Patienten Frauen sind, ist das eine wichtige Information“, sagte Dr. Linda Thienpont von der Alzheimer Forschung Initiative. Allerdings gebe es bislang nur Hinweise auf eine schlechtere Wirksamkeit bei Frauen, statistische Beweise habe es in der Zulassungsstudie nicht gegeben.

Mehr Klarheit könnten die kommenden Jahre bringen. Die Zulassungsempfehlung der EMA ist an eine sogenannte „Post-Authorisation-Safety-Study“ geknüpft. Demnach werden alle Personen, die Lecanemab erhalten, in ein Register aufgenommen. „Wenn es ein Sicherheitssignal gibt, könnte man das Medikament vom Markt nehmen“, sagte Teipel. Das erwartet er mit Blick auf die USA, wo bereits etwa 5 000 Menschen Lecanemab erhielten, allerdings nicht. ■



Literatur  
<https://daeb1.de/RH61>

Zusatzmaterial Heft 24/2024, zu:

Alzheimer-Antikörper Lecanemab

# Hoffnungsträger mit Einschränkungen

Erst nein, dann ja: Die Europäische Arzneimittelagentur empfiehlt nun doch die Zulassung eines neuartigen Alzheimer-Medikaments. Es bremst das Fortschreiten der Krankheit und greift erstmals in den Pathomechanismus der Krankheit ein. Fachleute warnen aber schon jetzt vor überzogenen Erwartungen.

Text | Valentin Frimmer, Dr. med. Mirjam Martin

## Literatur

1. CHMP Summary of opinion: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-leqembi\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-leqembi_en.pdf) (last accessed on 22 November 2024).
2. Monatlich aktualisierte Liste zu Arzneimitteln, die derzeit von der EMA geprüft werden: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation> (last accessed on 22 November 2024).
3. Deutsche Alzheimer-Gesellschaft zu Demenzzahlen: [https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt1\\_haeufigkeit\\_demenzkrankungen\\_dalzg.pdf](https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzkrankungen_dalzg.pdf) (last accessed on 22 November 2024).
4. Ausführlichere EMA-Informationen zu Lecanemab: <https://www.ema.europa.eu/en/news/leqembi-recommended-treatment-early-alzheimers-disease> (last accessed on 22 November 2024).
5. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al.: Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 9–21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.
6. Eisai-Mitteilung zu auf dem AAIC vorgestellten Daten: <https://www.eisai.com/news/2024/news202456.html> last accessed on 22 November 2024).
7. Eisai-Mitteilung zu auf dem CTAD vorgestellten Daten: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/eisai-presents-data-benefits-long-term-administration-dual> (last accessed on 22 November 2024).
8. S3-Leitlinie Demenzen: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013> (last accessed on 22 November 2024).