



Amyloidose: Amyloide Plaques bei der Alzheimer-Krankheit verursachen Gedächtnisverlust.

Neue krankheitsmodifizierende Therapien für Alzheimer: Kurz vor der europäischen Zulassung?

Prof. Dr. med. Johannes Pantel

Für Herbst dieses Jahres wird die Zulassung eines gegen das Protein Amyloid-Beta gerichteten Arzneimittels durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA erwartet. Nach entsprechenden Zulassungen in den USA, Japan und China würde damit erstmals auch in Deutschland ein krankheitsmodifizierender Therapieansatz der Alzheimer-Krankheit zur Verfügung stehen. Da in diesem Indikationsbereich seit über 20 Jahren keine wesentlichen Innovationen mehr zu verzeichnen waren, könnte dies tatsächlich den Beginn einer neuen Ära in der pharmakologischen Demenzbehandlung markieren.

Disease modifying therapies (DMT) der Alzheimer-Demenz: Grundlagen und Vorgeschichte

Ergebnisse aus der Grundlagenforschung sowie der klinisch-pharmazeutischen Forschung ließen die Entwicklung innovativer krankheitsmodifizierender Medikamente (sogenannte disease modifying therapies/DMT) zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit bereits seit einigen Jahren möglich erscheinen. Der Wirkmechanismus der meisten aktuell in Entwicklung befindlichen DMTs basiert auf der in der Grundlagenforschung führenden Amyloid-Kaskaden-Hypothese der Alzheimer-Demenz

[1]. Demnach können der fortschreitende Nervenzellverlust und damit die Demenz ursächlich auf die Bildung und Ablagerung einer neurotoxischen Form des Amyloid-Beta-Proteins im Gehirn erklärt werden. Daten aus präklinischen und klinischen Studien zeigten, dass spezifisch gegen Amyloid-Beta gerichtete monoklonale Antikörper die Ablagerung dieses „toxischen“ Proteins im Gehirn hemmen bzw. verhindern können und sogar in der Lage sind, bereits vorhandenes Amyloid-Beta aus dem Gehirn wieder zu entfernen. So nahm es nicht wunder, dass die im Juni 2021 verbreitete Nachricht, die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) habe den monoklonalen Antikörper Aducanumab [2] als weltweit erste DMT für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit zugelassen, Patienten, Angehörige und die Fachwelt mit neuen Hoffnungen erfüllte. Ein nüchterner Blick auf die Ergebnisse der Zulassungsstudien offenbarte allerdings, dass Aducanumab weit davon entfernt war, Alzheimer zu heilen. Denn die Behandlung führte im Gruppenmittel zwar zu einer nachweislichen Abnahme der Amyloid-Beta-Belastung im Gehirn, nicht jedoch zu einer Rückbildung der Demenz-Symptome. Vielmehr bewirkte eine 18-monatige Therapie mit dem Wirkstoff lediglich ein

Abbremsen der klinischen Verschlechterung im Vergleich zur Placebogruppe. Zudem war die Zulassung von Aducanumab von Anfang an umstritten, da die klinischen Endpunkte in den Zulassungsstudien nur teilweise erreicht worden waren, so dass sich das positive Votum der FDA im Wesentlichen auf die Beeinflussung von Surrogatparametern (insbesondere auf die reduzierte zerebrale Amyloid-Belastung im Amyloid-PET) sowie auf post hoc-Analysen der klinischen Daten stützte. Die nicht überzeugenden Wirksamkeitsbelege und das sich hieraus ergebende ungünstige Nutzen-Risiko-Verhältnis (s. u.) erklärten auch, warum die EMA den Antrag auf Zulassung des Wirkstoffes für die EU Ende des Jahres 2021 ablehnte [3]. Auch die US-amerikanische Zulassung war lediglich befristet erfolgt und mit der Auflage versehen, in den nächsten Jahren zusätzliche klinische Daten zu generieren, die eine weitere Anwendung rechtfertigen. Nachdem die US-Amerikanische Krankenversicherung für Senioren MEDICARE die Kostenübernahme für die Behandlung mit Aducanumab drastisch einschränkte und die erwarteten Umsätze bei weitem nicht erreicht wurden, gab die Hersteller-Firma Biogen im Mai 2022 bekannt, dass sie die Vermarktung des Medikamentes einstellen werde.

Die monoklonalen Antikörper Lecanemab und Donanemab

Demgegenüber verlief die gut ein Jahr später erfolgte Zulassung des Nachfolgepräparats Lecanemab deutlich reibungsloser, nachdem in der Zulassungsstudie Clarity AD die klinischen Endpunkte durchweg erreicht worden waren [4]. Demnach führte die 18-monatige intravenöse Verabreichung des monoklonalen Antikörpers Lecanemab bei Patientinnen und Patienten mit durch eine Alzheimer-Krankheit verursachten leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) bzw. mit leichtgradiger Alzheimer-Demenz zu einer signifikanten Verlangsamung der Krankheitsprogression sowohl in Bezug auf die Schwere der Erkrankung als auch hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Alltagsfunktionsfähigkeit. Wie bereits Aducanumab, war auch dieses Medikament in der Lage, überschüssiges Amyloid-Beta aus den Gehirnen der Studienteilnehmer herauszuwaschen. Auf Basis dieser Daten ist Lecanemab in den USA seit Juli 2023 für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit zugelassen, gefolgt von entsprechenden Zulassungen in Japan und China. Parallel dazu wurde das europäische Zulassungsverfahren initiiert.

Etwa gleichzeitig gab die Firma Eli Lilly, ein Mitbewerber der Firma Biogen im Bereich der DMT-Entwicklung, bekannt, dass ihr Wirkstoff Donanemab in der Phase III Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 ebenfalls die klinischen Endpunkte erreicht hatte [5]. Auch bei Donanemab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der bezüglich des Wirkmechanismus, der Indikation, der klinischen Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils (s. u.) mit Lecanemab durchaus vergleichbar ist. Allerdings hat sich die Hoffnung von Eli Lilly auf ein beschleunigtes Zulassungsverfahren in den USA zwischenzeitlich zerschlagen und zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Artikels stand eine diesbezügliche Entscheidung der amerikanischen Behörde weiterhin aus. Dies gilt auch für die Entscheidungen der EMA, bei der die Verfahren für Lecanemab und Donanemab weiterhin offen sind. Wann diese abgeschlossen sein werden, ist unklar, es wird jedoch vermutet, dass zumindest für Lecanemab noch in diesem Jahr eine Entscheidung für

Europa und damit auch für Deutschland bekannt gegeben werden könnte.

Nebenwirkungen von Lecanemab und Donanemab

Mikroblutungen des Gehirns (Microbleeds) und passagere regionale Hirnödeme stellen die häufigsten und bedeutendsten Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Lecanemab und Donanemab dar [4–6]. Diese Nebenwirkungen waren bereits unter einer Behandlung mit Aducanumab (s. o.) dosisabhängig beschrieben worden. Allerdings verlaufen Microbleeds und Ödembildung bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten asymptomatisch (Lecanemab: 78 %, Donanemab 75 %) und sind dann lediglich in der MRT in Form sogenannter amyloid related imaging abnormalities (ARIA) nachweisbar. In der Clarity AD Studie traten Ödembildungen (sogenannte ARIA-E) bei etwa einem Achtel (12,6 %) der mit Lecanemab behandelten Patienten auf (Placebo: 1,7 %). Unter Donanemab wurden sie in der TRAILBLAZER-ALZ-2 Studie mit 24 % sogar doppelt so häufig beobachtet (Placebo: 2,1 %).

Blutaustritte ins Hirngewebe (sogenannte ARIA-H, überwiegend in Form von Microbleeds) wurden unter Lecanemab bei 17,3 % der Patienten (Placebo: 9 %) und unter Donanemab bei 31,4 % (Placebo: 13,6 %) der Patienten beobachtet. Werden ARIAs symptomatisch, treten sie typischerweise in Form von mild bis mäßig ausgeprägten Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Sehstörungen und Antriebsminderung in Erscheinung, es werden jedoch auch schwerwiegende Symptome wie Verwirrheitszustände, Gangstörungen und Krampfanfälle beobachtet. Unter Lecanemab traten über zwei Drittel der ARIAs in den ersten drei Monaten der Behandlung auf und wurden im weiteren Verlauf immer seltener beobachtet. Ein ähnliches Muster zeigte sich auch unter der Behandlung mit Donanemab. Sowohl die symptomatischen als auch die asymptomatischen ARIAs sind in der Regel innerhalb von 2–3 Monaten rückläufig, wobei dies ggf. ein Absetzen bzw. eine Dosisreduktion erforderlich macht.

Letale Verläufe infolge größerer Hirnblutungen waren unter einer Behandlung mit

Lecanemab unter Studienbedingungen bislang bei zwei von ca. 900 Patienten zu beklagen (Placebo: 1 von 897; Ergebnis der Clarity open label extension study) [6]. Beide Patienten standen unter einer laufenden antikoagulativen Behandlung. Auch unter einer Behandlung mit Donanemab verstarben 3 von 860 Studienprobanden infolge größerer intrazerebraler Blutungsereignisse (Placebo: 2 von 874) [5]. Bedeutsam sind darüber hinaus immunologisch bedingte infusionsbezogene Reaktionen (infusion-related reactions) in Form von Temperaturerhöhungen und anderen grippeartigen Symptomen (Lecanemab: 24,7 %; Donanemab: 8,7 %). Diese Symptome waren überwiegend mild bis mäßig ausgeprägt, spontan rückläufig und trugen überwiegend während einer der ersten Infusionsgaben auf. Schwerere (anaphylaktische) Immunreaktionen waren unter Behandlung mit beiden Wirkstoffen vergleichsweise selten (Lecanemab: 1,2 %; Donanemab: 0,4 %).

Eine zerebrovaskuläre Vorerkrankung (und hier insbesondere das Vorliegen einer zerebralen Amyloid-Angiopathie (CAA), die Behandlung mit gerinnungshemmenden Substanzen und das Vorhandensein eines Apolipoprotein-Epsilon-4-Allels (APOE4) stellen die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von ARIAs während der Behandlung mit den monoklonalen Antikörpern dar. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, diese Risikofaktoren vor Beginn einer Behandlung sorgfältig zu überprüfen, da sie ggf. sogar eine Kontraindikation darstellen.

Für welche Patienten kommt eine Therapie in Frage und was ist bei der Behandlung zu beachten?

Aus der für die Behandlung mit Lecanemab in den USA verbindlichen Verordnungsrichtlinie (prescribing information) und der diese spezifizierenden Anwendungsempfehlungen (appropriate use recommendations) [7] ergeben sich Hinweise auf Indikationsstellung und Sicherheitsvorschriften, unter denen im Falle einer Zulassung die Anwendung von Lecanemab und Donanemab auch in Deutschland voraussichtlich stehen wird. Die wichtigsten Einschlusskriterien für eine Behandlung sind demnach:

- Klinischer Nachweis einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) bei Alzheimer-Krankheit oder einer (wahrscheinlichen) leichtgradigen Alzheimer-Demenz jeweils orientiert an den NIA-AA-Kriterien.
- Mini-Mental-Score (MMSE) > 22.
- Obligater Nachweis einer Amyloid-Beta-Pathologie im Amyloid-PET oder im Liquor.
- Vorhandensein einer zuverlässigen Betreuungsperson.
- Ausführliche Aufklärung des Patienten und der Betreuungsperson bzgl. des Behandlungsablaufs sowie bzgl. des möglichen Nutzens und der möglichen Nebenwirkungen der Behandlung.

Die wichtigsten Ausschlusskriterien für eine Behandlung sind:

- Kognitive Beeinträchtigungen, die nicht durch eine Alzheimer-Krankheit bedingt sind.
- Ausgeprägte zerebrovaskuläre Erkrankung (definiert durch klar operationalisierte MRT-Kriterien und/oder Schlaganfälle bzw. TIAs in den vergangenen 12 Monaten).
- Psychische Störungen, die die Einwilligungsfähigkeit oder das Kooperationsvermögen erheblich beeinträchtigen.
- Immunologische Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, Lupus Erythematoses) oder eine laufende Behandlung mit Immunsuppressiva, Immunglobulinen oder monoklonalen Antikörpern.
- Laufende Behandlung mit gerinnungshemmenden Substanzen bzw. Antikoagulantien.
- Nicht adäquat kontrollierte Gerinnungsstörungen.

Die gleichzeitige Behandlung mit herkömmlichen Antidementiva (Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder Memantine) stellt keine Kontraindikation dar.

Praktisch bedeutet dies unter anderem, dass vor Beginn einer Behandlung neben einer ausführlichen klinischen Demenzdiagnostik auch eine gründliche neuroradiologische Diagnostik mittels MRT stattfinden muss, bei der die Frage nach dem Vorliegen möglicher zerebrovaskulärer Ausschluss- bzw. Risikofaktoren (u. a. vorbestehende Microbleeds oder Hinweise auf eine CAA) im Mittelpunkt steht. Zusätzlich ist der Nachweis einer Amyloid-Patho-

logie, entweder mittels Amyloid-PET oder mithilfe einer Biomarker-Bestimmung im Rahmen einer Lumbalpunktion, unverzichtbar. Um potenzielle Nebenwirkungen in Form von zerebralen Mikroblutungen und Hirnödemen adäquat kontrollieren zu können, sind insbesondere im ersten halben Jahr der Behandlung regelmäßige MRT-Kontrollen durch einen mit der Erkennung und Quantifizierung von ARIAs vertrauten (Neuro-)Radiologen erforderlich. So wird für die Behandlung mit Lecanemab in den USA aktuell die Durchführung von mindestens fünf MRT-Untersuchungen in den ersten zwölf Monaten der Behandlung vorgegeben, von denen allein vier in den ersten sechs Behandlungsmonaten anzusetzen sind.

Kosten der Behandlung und Frage der Kostenübernahme

Die Jahrestherapiekosten für Lecanemab belaufen sich in den USA auf 26.500 \$. Rechnet man die begleitenden Kosten für das Sicherheitsmonitoring (MRTs etc.) hinzu, so ergeben sich geschätzte Gesamtkosten in Höhe von ca. 33.000 \$ pro Jahr (entsprechend ca. 30.000 Euro/Jahr). Im Gegensatz zu Aducanumab ist in den USA die Kostenübernahme der Behandlung mit Lecanemab aktuell durch die MEDICARE gesichert. Angesichts der üblichen Selbstbeteiligungsregelungen (d. h. 20 % der Kosten müssen durch die Patienten getragen werden) müssen jedoch selbst unter diesen Bedingungen erhebliche Kosten von den Betroffenen privat getragen werden.

Im Falle einer Zulassung in Deutschland wäre zunächst unklar, ob die gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen die vermutlich vergleichbar hohen Kosten übernehmen würden und falls ja, in welcher Höhe. Hier haben bekanntlich das IQWiG und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auch noch ein Wort mitzureden.

Logistische Herausforderungen: Ist das Gesundheitssystem auf die neuen Therapien ausreichend vorbereitet?

Schon die Eingangsdiagnostik (s. o.) und das erforderliche Sicherheitsmonitoring

unter der laufenden Therapie sind im Vergleich zu einer herkömmlichen Behandlung mit Antidementiva mit einem hohen organisatorischen und logistischen Aufwand verbunden, der darüber hinaus eine reibungslose Kommunikation und Zusammenarbeit der beteiligten Fachgebiete (u. a. Neuropsychiatrie, Geriatrie, Neuroradiologie, ggf. Nuklearmedizin und Humangenetik) voraussetzt.

Auch die Behandlung selbst, die alle 14 Tage (Lecanemab) bzw. alle vier Wochen (Donanemab) per infusionem erfolgt, ist an entsprechende logistische Voraussetzungen u. a. die adäquate Überwachung der Patienten gebunden. Allein deswegen wird die Indikationsstellung und Durchführung der Behandlung dem fachärztlichen Sektor bzw. spezialisierten Zentren vorbehalten sein.

Allerdings dürfte dem primärärztlichen Bereich eine wichtige Rolle bei der Information, Beratung und ggf. auch bei einer Vorauswahl der für eine Behandlung geeigneten Patienten zukommen. Denn es ist zu erwarten, dass sich nach einer Zulassung zahlreiche von Demenz betroffene Patienten mit ihren diesbezüglichen Fragen zunächst an ihre Hausärztin bzw. ihren Hausarzt wenden werden. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die neue Behandlungsform aufgrund der strengen Einschlusskriterien für sehr viele Patienten mit einer Demenzdiagnose gar nicht in Frage kommt.

Fazit und Ausblick

Mit der europäischen Zulassung von Lecanemab und Donanemab stünde erstmals auch in Deutschland ein therapeutischer Ansatz der Alzheimer-Krankheit zur Verfügung, der an entscheidender Stelle in die Pathogenese der Erkrankung eingreift und damit ein klinisch relevantes Abbremsen des neurodegenerativen Prozesses bewirken kann. Obgleich keine Heilung, ist dies zumindest aus Sicht derjenigen Betroffenen, die sich noch in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung befinden, als echter therapeutischer Fortschritt zu werten.

Angesichts des hohen klinischen und logistischen Aufwands, der schwerwiegenden potenziellen Nebenwirkungen und der beträchtlichen Kosten wird der Ein-

satz der neuen Wirkstoffe jedoch auch kritisch diskutiert. Kritiker führen darüber hinaus ins Feld, dass die klinische Wirkung nicht sehr ausgeprägt sei und zumindest im ersten Jahr der Behandlung keinen Vorteil gegenüber der Behandlung mit herkömmlichen Antidementiva erkennen lasse [8].

Dem ist jedoch entgegenzuhalten, dass der Vergleich mit den herkömmlichen Antidementiva zu kurz greift, da diese lediglich symptomatisch wirken und sich die Wirkung mit Dauer der Behandlung eher verliert. Dagegen stehen mit den DMPs erstmals kausal in die Pathogenese der Alzheimer-Krankheit eingreifende Pharmaka zur Verfügung, deren positive Wirkung nach bisheriger Studienlage mit Dauer der Behandlung kumuliert.

So konnte z. B. bei Patienten in der TRAILBLAZER ALZ 2-Studie unter Donanemab im Vergleich zur Placebo-Behandlung in-

nerhalb von 18 Monaten eine Progressionsverzögerung von bis zu 7,5 Monaten beobachtet werden [5], was aus Sicht der Betroffenen gerade auch in Hinsicht auf den drohenden Verlust der Selbstständigkeit mit konsekutiver Pflegebedürftigkeit durchaus bedeutsam ist. Ein vergleichbarer Wert wurde für eine Therapie mit Lecanemab ermittelt [4]. Inwieweit sich dieser Zeitgewinn jenseits der von den Zulassungsstudien erfassten Behandlungsdauer fortschreiben lässt bzw. noch vergrößert, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Offen ist darüber hinaus, inwieweit unser Gesundheitssystem die logistischen und ökonomischen Herausforderungen der neuen Therapieform wird stemmen können. Dies hängt gewiss auch von der Zahl der Patienten ab, die für die Behandlung in Frage kommen und diese unter Berücksichtigung der genannten Risiken auch wünschen.

Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Pantel

Arbeitsbereich
Altersmedizin
Institut für
Allgemeinmedizin
der Goethe-
Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7,



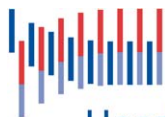
Foto: privat

60590 Frankfurt am Main,

E-Mail: pantel@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de

Interessenkonflikte: Johannes Pantel erhielt einmalig ein Vortragshonorar der Fa. Esai im Rahmen des Auguste-Symposiums 2024.

Die Literaturhinweise finden sich auf der Website www.laekh.de unter der aktuellen Ausgabe des Hessischen Ärzteblattes.



Hessisches
Krebsregister

Klinisch-epidemiologische Krebsregistrierung in Hessen

Webseminare des Hessischen Krebsregisters

Ärztinnen und Ärzte, die eine Abteilung leiten bzw. eine Praxis in Hessen führen, sind verpflichtet, Informationen über die Krebsdiagnose und -behandlung an das Hessische Krebsregister (HKR) zu melden. In den HKR-Seminaren, die online als Webseminare angeboten werden, gibt es Hilfestellungen und Informationen rund um die Meldetätigkeit.

Online-Erfassung im Meldeportal	Vorgestellt werden die Online-Erfassung von Krebsinformationen im kostenlosen Meldeportal und die unterschiedlichen Erfassungsmasken. Zudem werden die Meldeabläufe im Krebsregister erläutert.	Mi., 05.06.2024 13:30–15:00 Uhr, online (Webex), 2 Fortbildungspunkte
Dokumentation von gynäkologischen Tumoren	Es werden Hinweise zur Tumordokumentation von gynäkologischen Tumoren gegeben.	Mi., 17.07.2024 13:30–15:30 Uhr, online (Webex), 3 Fortbildungspunkte
Dokumentation von Urothelkarzinomen	Es werden Hinweise zur Tumordokumentation von Urothelkarzinomen gegeben.	Mi., 18.09.2024, 13:30–15:30 Uhr, online (Webex), 3 Fortbildungspunkte
Schulungsvideos auf YouTube	In dem YouTube-Kanal des Hessischen Krebsregisters stehen einige Schulungsvideos für die Tumordokumentation zur Verfügung.	YouTube-Kanal: @hessisches-krebsregister

Weitere Termine finden sich auf der HKR-Website, eine vorherige Anmeldung ist erforderlich:
www.hessisches-krebsregister.de → Über uns → Veranstaltungen
Der QR-Code für Smartphones führt direkt dorthin.

