



Stellungnahme der DGGPP zur Ablehnung der Zulassung der Substanz Lecanemab durch die EMA

Mit Datum vom 25.07.2024 hat die EMA (European Medicines Agency) empfohlen, die Substanz Lecanemab (Leqembi®) für die Behandlung der Alzheimer Krankheit nicht zuzulassen¹. Begründet wurde dies vor allem mit dem Missverhältnis zwischen potentielltem Nutzen und dem als gravierend eingeschätztem Nebenwirkungsrisiko von Hirnödemen und Hirnblutungen. Angesichts der anhaltenden Diskussion in Presse und Fachwelt zu dieser Entscheidung halten wir eine Stellungnahme zu aktuellen Therapiemöglichkeiten bei der Alzheimer-Krankheit für notwendig.

Lecanemab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der im Rahmen einer passiven Immunisierung bei der Alzheimer-Krankheit fehlgefaltete Eiweiße (diese „Amyloide“ werden als mitursächlich für die Erkrankung angenommen) markiert und damit dem Immunsystem zum Abbau präsentiert. In einer Phase-3-Studie bei 354 Personen mit leichter Alzheimer-Krankheit konnte in der Amyloid-Positronenemissionstomografie (PET) gezeigt werden, dass bei der intravenösen Gabe von 10mg Lecanemab alle 2 Wochen über 18 Monate die Amyloidlast um 51% gesenkt wurde, im Vergleich zu 344 nicht mit der Substanz behandelten Personen (Van Dyck et al., 2023). Dieses Ergebnis stellt einen Meilenstein in einer langen Reihe erprobter medikamentöser Therapieansätze zur Amyloid-Reduktion bei Personen mit Alzheimer-Krankheit dar. Das zugrunde liegende Prinzip wurde als aktive Immunisierung erstmals 1999 im Tiermodell gezeigt. Damals waren trotz einer noch stärkeren Reduktion des Amyloids im Tiermodell nur geringe kognitive Effekte (im sog. Schwimmtest, bei dem die Tiere die Position einer unter Wasser befindlichen Plattform wiederfinden sollten) beschrieben worden (Schenck et al., 1999). Auch für Lecanemab ist die Frage zentral, wie sich die Reduktion der Amyloidlast auf die kognitiven Fähigkeiten und Alltagsfertigkeiten auswirkt. Diese Frage ist besonders wichtig aufgrund der möglichen gravierenden Nebenwirkungen und des hohen therapeutischen und Monitoringaufwands für die Gabe der Substanz.

In der Phase-3-Studie von Van Dyck et al. (2023) wurde die Wirkung von Lecanemab anhand des Clinical Dementia Ratings - sum of boxes (CDR-SB; Spanne von 0-18 Punkte; die CDR-SB ist ein Instrument, welches die Schwere einer Demenz anhand verschiedener Domänen misst – ein höherer Wert signalisiert einen höheren Einschränkungsgangrad) an insgesamt 1795 Personen mit leichter Alzheimer-Krankheit untersucht. Über 18 Monate zeigte sich hier eine um 27% geringere Verschlechterung der Alltagsfertigkeiten in der Lecanemab-Gruppe (n=859) verglichen mit der Placebogruppe (n=875), was einem Unterschied von 0,45 Punkten im Mittel entsprach. Dies kommt einem kleinen bis mittleren, statistisch signifikanten Effekt gleich, der über diesen Zeitraum in etwa mit den Effekten der bekannten Pharmakotherapeutika bei beginnender Demenz, insbesondere den Cholinesterasehemmern, vergleichbar ist (Van Dyck et al., 2023). Projektionen, die vom 18-monatigen Untersuchungszeitraum der Phase-III-Studie zu Lecanemab ausgehend Modelle extrapolieren, nehmen über einen 10-Jahresverlauf einen Zugewinn von etwa 1,0 qualitätsadjustierten Lebensjahren und

Geschäftsstelle

DGGPP e.V.
Postfach 1366
51657 Wiehl
Tel.: 02262/797683
Fax: 02262/999 9916
gs@dggpp.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Dr. phil. M. Rapp
Potsdam
Präsident

Prof. Dr. med. H. Gutzmann
Berlin
Past Präsident

Prof. Dr. med. T. Supprian
Düsseldorf
Vizepräsident

Dr. med. R.A. Fehrenbach
Saarbrücken
Schatzmeisterin

Dr. med. S. Kreisel
Bielefeld
Schriftführer

Beisitzer

Prof. Dr. med. G. Adler
Mannheim

Dr. med. B. Baumgarte
Gummersbach

Dr. med. K. M. Perrar
Köln

A. Richert
Berlin

PD Dr. med. Ch. Thomas
Stuttgart

Erweiterter Vorstand

PD Dr. med. J. Benninghoff
Haar

Dr. med. A. Bransi
Lemgo

Dr. med. K. Geschke
Mainz

S. Oberfeld
Münster

Prof. Dr. med. J. Priller
München

www.dggpp.de

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>

In einem Update vom 5.8.24 teilt die EMA mit, dass die Herstellerfirma eine Überprüfung der Entscheidung beantragt hat.

eine Verzögerung einer stationären Pflegebedürftigkeit um 0,7 Jahre an (Tahami Monfared et al., 2022).

Demgegenüber stehen bei Lecanemab unerwünschte Wirkungen, insbesondere die sogenannten amyloidbezogenen Bildgebungsabnormalitäten (ARIA), die als Hirnödem (ARIA-E) oder (Mikro-)Hämorrhagie (ARIA-H), d.h. kleine Blutungen im Gehirn, auftreten können. Diese traten in der Phase-3-Studie bei 12,6% (ARIA-H; 22% davon symptomatisch) bzw. 17,3% (ARIA-E) in der Lecanemab-Gruppe auf, im Vergleich zu 1,7% (ARIA-H) bzw. 9,0% (ARIA-E) in der Placebogruppe (Van Dyck et al., 2023). Obgleich diese ARIAs in der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch blieben, können sie jedoch auch mit schwerer Symptomatik verbunden sein, bis hin zu epileptischen Anfällen, stuporösen Bildern und größeren Hirnblutungen, auch mit Todesfolge. Dies führte in den wissenschaftlich konsentierten Anwendungshinweisen (Cummings et al., 2023) zur Empfehlung umfangreicher Ausschlusskriterien und eines hohen Monitoringaufwands.

Personen mit anderen (auch zusätzlichen) möglichen Demenzursachen oder einer klinisch leichten Depression, mit durchgemachten cerebralen Ischämien (auch solchen mit nur passagerer Symptomatik (TIAs)), Mikrohäorrhagie, epileptischen Anfällen in den letzten 12 Monaten, oder mit konfluierenden vaskulären Läsionen in der Magnetresonanztomografie (MRT) sollen von vornherein ausgeschlossen werden. Zudem geht eine Homozygotie des Apolipoprotein $\epsilon 4$ -Allels mit einem erhöhten Risiko für ARIAs einher. Eine genetische Beratung wird deshalb vor Beginn der Therapie empfohlen. Gleichzeitig wird regelhaft (vor der 1., 5., 7. und 14. Lecanemab-Gabe) sowie beim Auftreten klinischer Zeichen einer ARIA (in leichten Fällen Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel, Sehstörungen; in schweren Fällen epileptische Anfälle, Verwirrtheit, Stupor) ein Monitoring mit MRT empfohlen. Bei leichten ARIA kann die Therapie unter monatlichen MRT-Kontrollen fortgesetzt werden. Bei mittelschweren bis schweren ARIA muss sie ausgesetzt werden und kann erst nach erneuter MRT-Kontrolle bei Rückläufigkeit der ARIA wieder begonnen werden (dann ebenfalls mit monatlichen MRT-Kontrollen).

Es ist daher davon auszugehen, dass die Immuntherapie eher bei jüngeren Personen mit leichter kognitiver Störung und beginnender Alzheimer-Krankheit mit positivem Biomarkerbefund zur Anwendung kommen könnte. Gleichzeitig ist durch die Zunahme der Zahl von Personen, die 80 Jahre oder älter sind, ab dem Jahr 2025 von einem deutlichen Anstieg der Zahl von Demenzerkrankungen auszugehen, von denen viele aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für die Immuntherapie in Frage kommen werden.

Schätzungen zeigen also, dass unter den gegebenen Umständen nur eine kleine Gruppe der Personen mit Alzheimer-Krankheit die Einschlusskriterien für eine Therapie mit Lecanemab erfüllen würden. Ausgegangen wird von etwa 1 bis 2 % der Betroffenen. Gleichzeitig zeichnet sich bisher nur ein relativ schwacher Effekt der Therapie ab. Der Aufwand -für die therapiebegleitenden Untersuchungen ist auch für die Betroffenen hoch. Langzeiteffekte der Therapie sind noch nicht bekannt – hier ist natürlich denkbar, dass sich ein deutlicherer Unterschied zu den bisherigen Therapiemöglichkeiten zeigt, oder dass deutlicher wird, welche Personen am meisten von einer Immuntherapie profitieren können.

In den USA wurde Lecanemab auf der Basis der bisherigen Studien 2023 zugelassen. In Europa wurde am 25.07.2024 von der EMA empfohlen, Lecanemab v. a. aufgrund des im Verhältnis zum zu erwartenden Nutzen als zu hoch eingeschätzten Nebenwirkungsrisikos nicht zuzulassen.

Aus Sicht der Fachgesellschaft birgt die aktuelle Diskussion die große Chance, auf die immer noch unzureichende Versorgung von Menschen mit Demenz mit den heute bereits zur Verfügung stehenden Mitteln hinzuweisen. Es gibt immer noch erhebliche Defizite bei der differentialdiagnostischen Abklärung und dem Einsatz der bereits verfügbaren medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien bei leichter kognitiver Störung und beginnender Demenz. Es gibt in Deutschland noch kein flächendeckendes Demenzregister, aber Schätzungen auf der Basis von Daten aus anderen europäischen Ländern suggerieren, dass bei einem signifikanten Anteil sekundärer Demenzerkrankungen eine Chance auf Stillstand oder Besserung besteht. Dazu zählt z.B. die chirurgische Behandlung von Nebenschilddrüsenadenomen oder chronischen subduralen Hämatomen, die medikamentöse Substitution von fehlenden Schilddrüsenhormonen, die optimale Einstellung eines Bluthochdrucks oder Diabetes mellitus, die Sekundärprophylaxe bei Hirninfarkten. Voraussetzung dafür ist aber, dass möglichst frühzeitig eine korrekte Diagnose gestellt wird. Die Erfahrung in gerontopsychiatrischen Kliniken zeigt, dass immer noch viel zu oft Kranke in fortgeschrittenen Demenzstadien bis zur Krankenhausaufnahme keine angemessene Diagnostik hatten, und dass sich hinter einer „Blickdiagnose Alzheimer“ auch etwas ganz Anderes verbergen kann.

Gleichzeitig mit einem Aufruf zu verbesserter Diagnostik möchten wir auch an die deutlich kostengünstigeren, klinisch nachgewiesen relevanten und immer noch nicht in der Regelversorgung flächendeckend verfügbaren, geschweige denn ausreichend finanzierten, nichtmedikamentösen und psychosozialen primär- und sekundärpräventiven Therapien erinnern (Livingston et al., 2024). Dazu zählen beispielsweise körperliche Aktivität, die konsequente Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und psychischen Erkrankungen wie Depression oder Angststörungen, ergotherapeutische Verfahren, kognitive Stimulation und Gedächtnistraining und die Förderung sozialer Teilhabe. Wir möchten deshalb dazu motivieren, diese nichtmedikamentösen und psychosozialen Verfahren in Verbindung mit einer differentialdiagnostischen Abklärung breit einzusetzen.

Die Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie (DGGPP) setzt sich für die Optimierung von Diagnostik und Therapie von Demenzerkrankungen ein. Wir sehen hier nicht nur ein Forschungsdefizit, sondern auch einen großen Bedarf bei der Umsetzung von evaluierten und evidenzbasierten nicht-medikamentösen Behandlungsmaßnahmen. Gleichzeitig bedarf es einer Schwerpunktsetzung auf gerontopsychiatrische Kompetenz in der ärztlichen Aus- und fachärztlichen Weiterbildung. Dies gilt sowohl für die Psychiatrie als auch für die Allgemeinmedizin, da die ärztliche gerontopsychiatrische Versorgung das Behandlungssystem bei Menschen mit Demenz systemrelevant mitprägt.

Berlin, 2. September 2024

Literatur

- Cummings, J., Apostolova, L., Rabinovici, G. D., Atri, A., Aisen, P., Greenberg, S., ... & Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group. (2023). Lecanemab: appropriate use recommendations. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 1-16.
- Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., ... & Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*.
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., Gordon, G., Grajeda, H., Guido, T., ... & Seubert, P. (1999). Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 400(6740), 173-177.
- Tahami Monfared, A. A., Tafazzoli, A., Ye, W., Chavan, A., & Zhang, Q. (2022). Long-term health outcomes of Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling. *Neurology and Therapy*, 11(2), 863-880.
- Van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., ... & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 388(1), 9-21.