



Stellungnahme der DGGPP zur Immuntherapie der Alzheimer-Krankheit

Am 14.11.2024 hat die EMA (European Medicines Agency) eine Stellungnahme nach erneutem Bewertungsverfahren veröffentlicht, in der, anders als in der ersten Stellungnahme vom Juli¹, empfohlen wird, die Substanz Lecanemab (Leqembi®) für die Behandlung der Alzheimer Krankheit zuzulassen².

Die Indikationsstellung ist so formuliert: „Leqembi is indicated for the treatment of adult patients with a clinical diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia due to Alzheimer’s disease (Early Alzheimer’s disease) who are apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) non-carriers or heterozygotes with confirmed amyloid pathology“ (EMA 2024), dh. Leqembi® ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung (MCI) und leichter Demenz, verursacht durch eine Alzheimer Krankheit (frühes Stadium der Alzheimer-Krankheit), die kein ApoE4-Gen haben oder heterozygot für ApoE4 sind, und bei denen eine Amyloid-Pathologie nachgewiesen ist, indiziert. Die Behandlung soll durch in der Diagnostik und Behandlung der Alzheimer-Krankheit erfahrene Ärzt*innen mit zeitnahe Zugang zu Kernspintomografie eingeleitet und überwacht, und nur im Rahmen von „controlled access programmes“ verordnet werden.

Begründet wurde die initial negative Empfehlung vor allem mit dem Missverhältnis zwischen potentielltem Nutzen und dem als gravierend eingeschätztem Nebenwirkungsrisiko von Hirnödemen und Hirnblutungen. Die Zulassungsempfehlung vom 14.11.24 wird damit begründet, dass die Firma Eisai weitere Daten vorgelegt hat, die zeigen, dass das Risiko von Nebenwirkungen bei einer Beschränkung auf Patient*innen (n=1521) ohne oder mit nur einem ApoE4-Allel im Vergleich zur Gesamtgruppe der in der Studie getesteten Patient*innen von 12,6% auf 8,9% für ARIA-E und von 16,9% auf 12,9% für ARIA-

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. (Stand 12.9.2024)

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>
(Stand 9.12.2024)

H reduziert ist. In der Placebogruppe traten diese Komplikationen bei 1,8% (ARIA-E) bzw. 6,8% (ARIA-H) auf³.

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 zugrundeliegende 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 von Patientinnen und Patienten auswirkt. Diese Frage ist entscheidend für die Abwägung des Nutzens gegenüber den möglichen gravierenden Nebenwirkungen und dem hohen therapeutischen und Monitoringaufwand 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 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 Hirnödeme (ARIA-E) oder (Mikro-)Hämorrhagie (ARIA-H), d.h. kleine Blutungen im Gehirn, auftreten können. Diese traten

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-ga/questions-answers-approval-marketing-authorisation-legembi-lecanemab_en.pdf

(Stand 9.12.2024)

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). Die der Zulassungsempfehlung zugrundeliegenden neu mitgeteilten Daten von 1521 Patient*innen nach Ausschluss der ApoE4-Homozygotie zeigen laut EMA ein etwas geringeres Risiko. 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, Blutgerinnungshemmung, 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 ϵ 4-Allels mit einem erhöhten Risiko für ARIAs einher. Eine genetische Untersuchung wird deshalb vor Beginn der Therapie durchgeführt werden müssen. 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 nach der Zulassung eher bei ansonsten weitgehend gesunden Personen mit leichter kognitiver Störung und beginnender Alzheimer-Krankheit ohne wesentliche Alltagseinbußen zur Anwendung kommen kann. 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.

Bisher wurde Lecanemab In den USA und in Großbritannien zugelassen. Nachdem es jetzt die EMA-Empfehlung für eine Zulassung gibt, läuft das Zulassungsverfahren in den EU-Staaten. Dabei werden noch viele Details zu klären sein: Welche Voraussetzungen müssen die behandelnden Zentren erfüllen, wie wird ein Register aufgebaut, das die Anwendung kontrollieren kann, ua.

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.

Die Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP) begrüßt ausdrücklich die Einführung kausaler Therapien. Gleichzeitig mit einem Aufruf zu verbesserter Diagnostik möchten wir aber 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, 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 20.12.2024

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.

EMA/CHMP/530551/2024 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (14.11.2024). Summary of opinion (initial authorisation) Leqembi <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>

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.