

Lecanemab und Donanemab: Was bringen die neuen Alzheimer Medikamente?



Privatdozent Dr.med. **Péter Körtvélyessy**, (*Kört-We-Jeschi*)

- Klinik für Neurologie,
Gedächtnissprechstunde mit MVZ Neurologie am CBF
Charité Universitätsmedizin Berlin [Demenz-ambulanz@charite.de](mailto:Demenzambulanz@charite.de)
- Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen,
Standort Magdeburg
- Labor Berlin, Innovationen, Berlin

Gliederung

- Wie entsteht eine Alzheimer Demenz?
- Was ist die „Amyloid Kaskade“?
- Welche Wirkung haben Lecanemab und Donanemab?
- Welche Nebenwirkungen haben Lecanemab und Donanemab?
- Was ist eine ARIA?
- Was ist seit der Zulassung in den USA passiert?
- Wer wird Lecanemab/Donanemab bekommen dürfen?
- Was noch kommen könnte

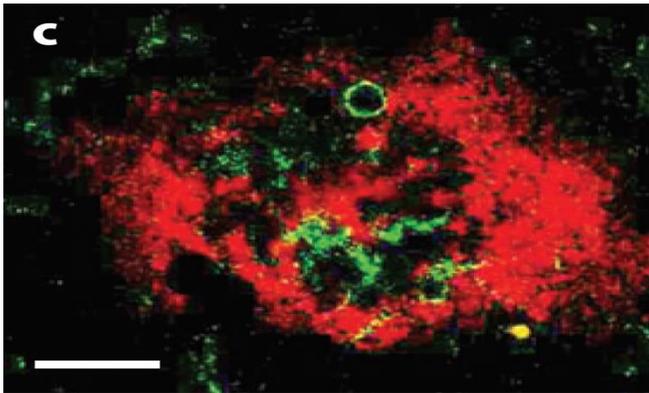
Wie entsteht die Alzheimer
Demenz?

Morbus Alzheimer

2 Spieler

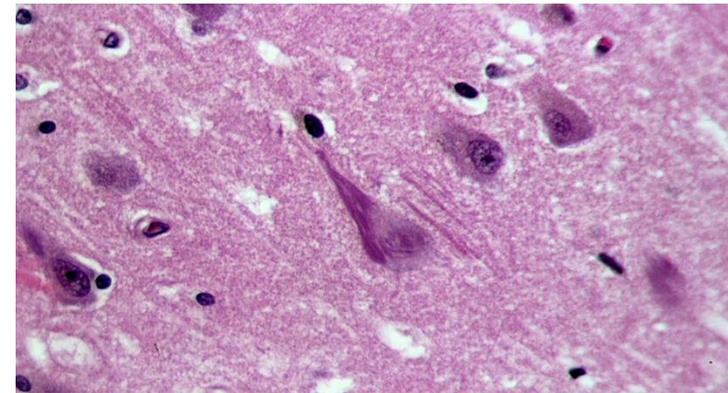


- Amyloid beta bildet Amyloid Plaques



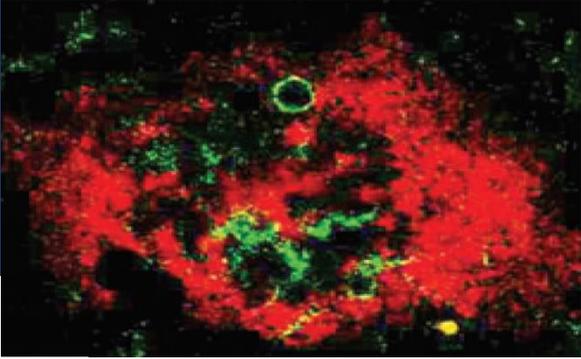
Extrazellulär gelegen

- Phosphoryliertes **Tau bildet Tau-Fibrillen**

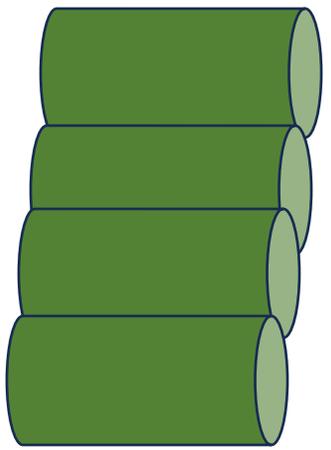
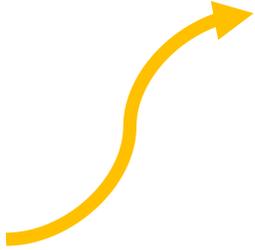


**Intrazellulär
gelegen**

Die Amyloid Kaskade



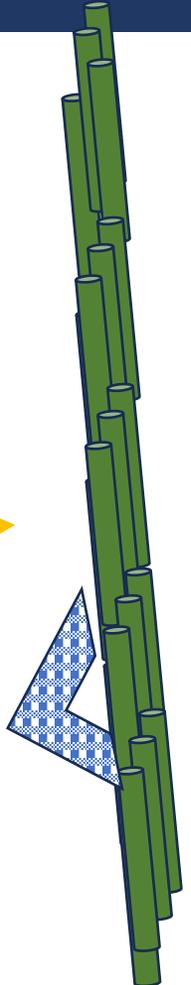
MONOMER



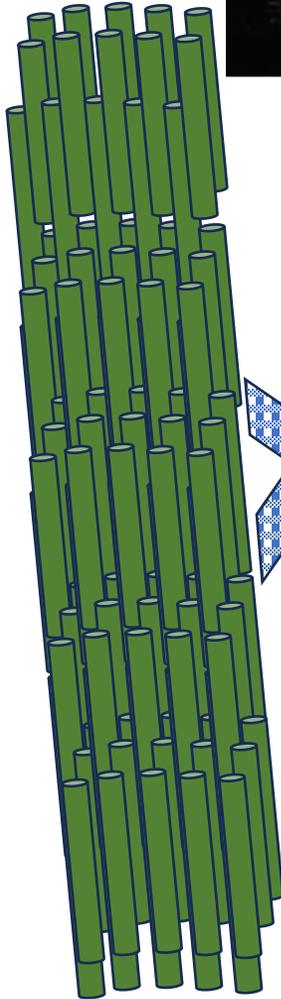
OLIGOMER



Lecanemab



Amyloid-Protofibrillen

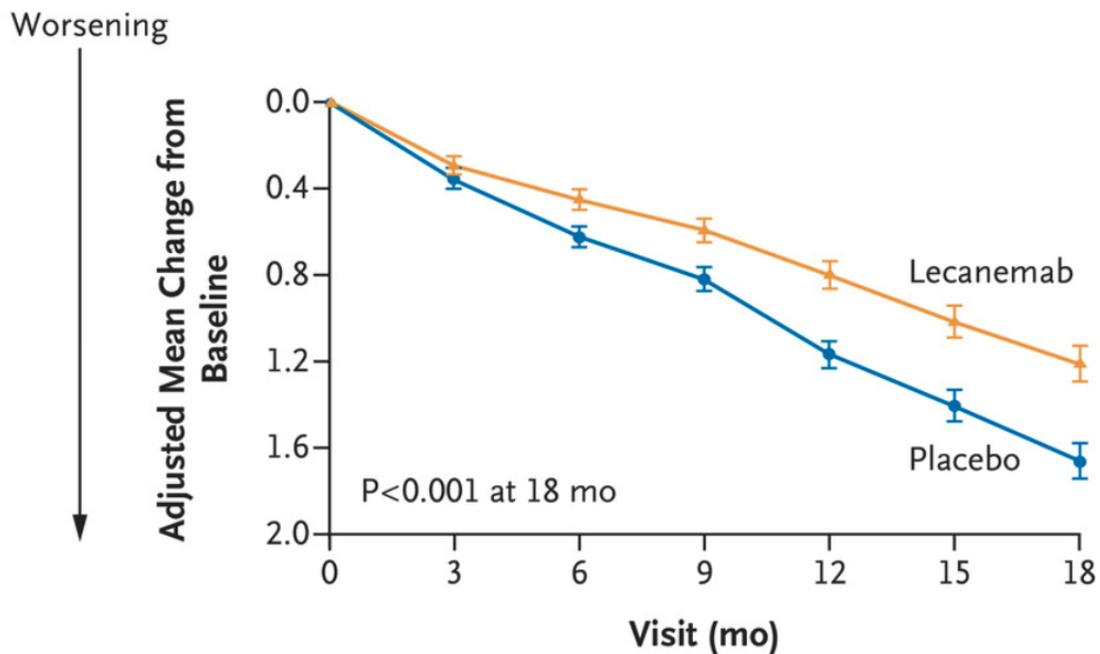


Amyloid-Plaque

Donanemab



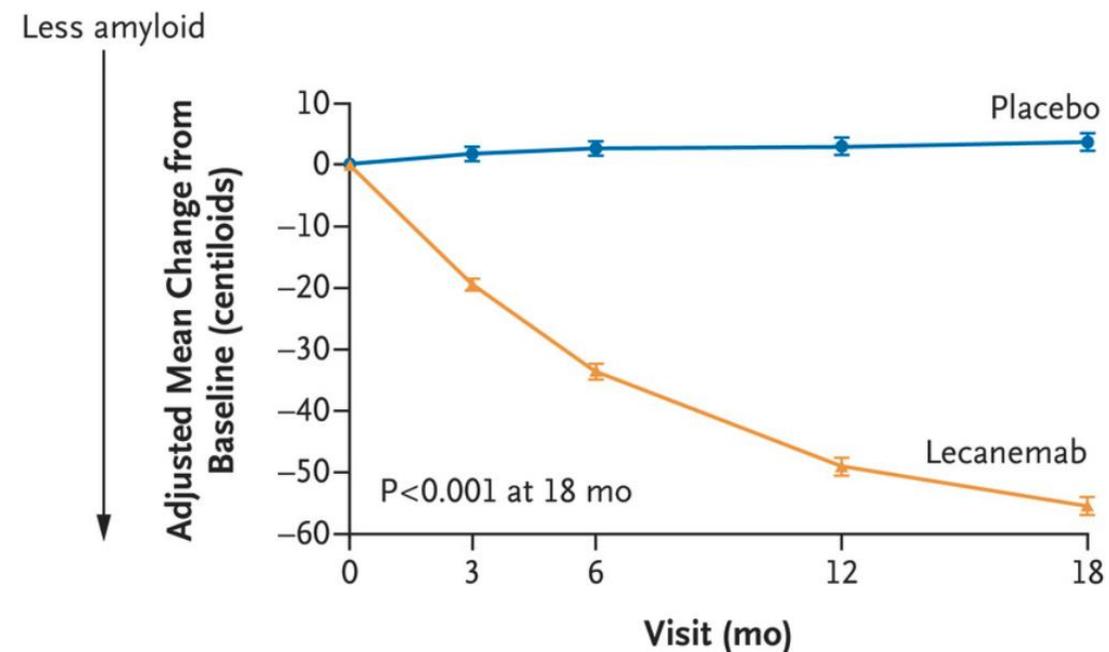
Therapie Effekt von Lecanemab



No. of Participants

Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757

B Amyloid Burden on PET



No. of Participants

Lecanemab	354	296	275	276	210
Placebo	344	303	286	259	205

28% Verlangsamung nach 18 Monaten = 0.5 Punkte im CDR-SOB

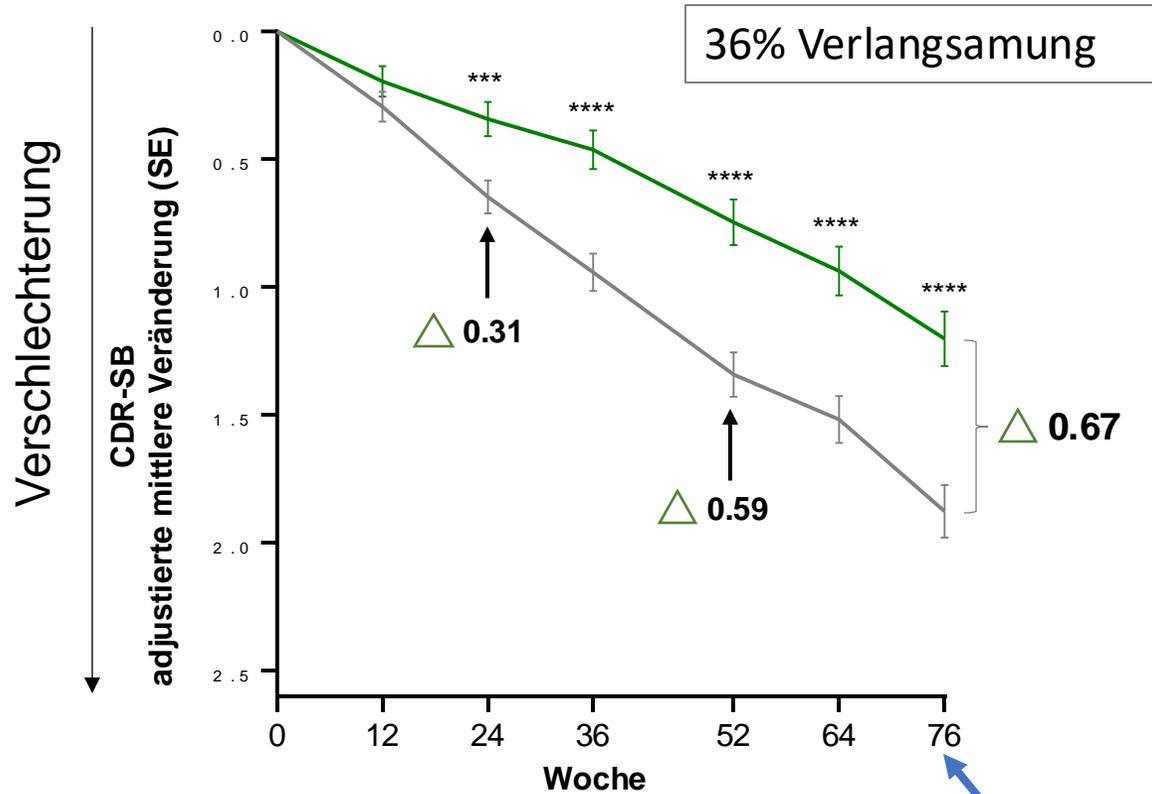
Nebenwirkungen Lecanemab

Es fehlen noch
Nachbeobachtungen von
Studienpatienten !

Event	Lecanemab (N = 898)	Placebo (N = 897)
Overall — no. (%)		
Any adverse event	798 (88.9)	735 (81.9)
Adverse event related to lecanemab or placebo†	401 (44.7)	197 (22.0)
Serious adverse event	126 (14.0)	101 (11.3)
Death	6 (0.7)	7 (0.8)
Adverse event leading to discontinuation of the trial agent	62 (6.9)	26 (2.9)
Adverse event that occurred in ≥5% of participants in either group		
Infusion-related reaction	237 (26.4)	66 (7.4)
ARIA with microhemorrhages or hemosiderin deposits	126 (14.0)	69 (7.7)
ARIA-E	113 (12.6)	15 (1.7)
Headache	100 (11.1)	73 (8.1)
Fall	93 (10.4)	86 (9.6)
Urinary tract infection	78 (8.7)	82 (9.1)
Covid-19	64 (7.1)	60 (6.7)
Back pain	60 (6.7)	52 (5.8)
Arthralgia	53 (5.9)	62 (6.9)
Superficial siderosis of central nervous system	50 (5.6)	22 (2.5)
Dizziness	49 (5.5)	46 (5.1)
Diarrhea	48 (5.3)	58 (6.5)
Anxiety	45 (5.0)	38 (4.2)

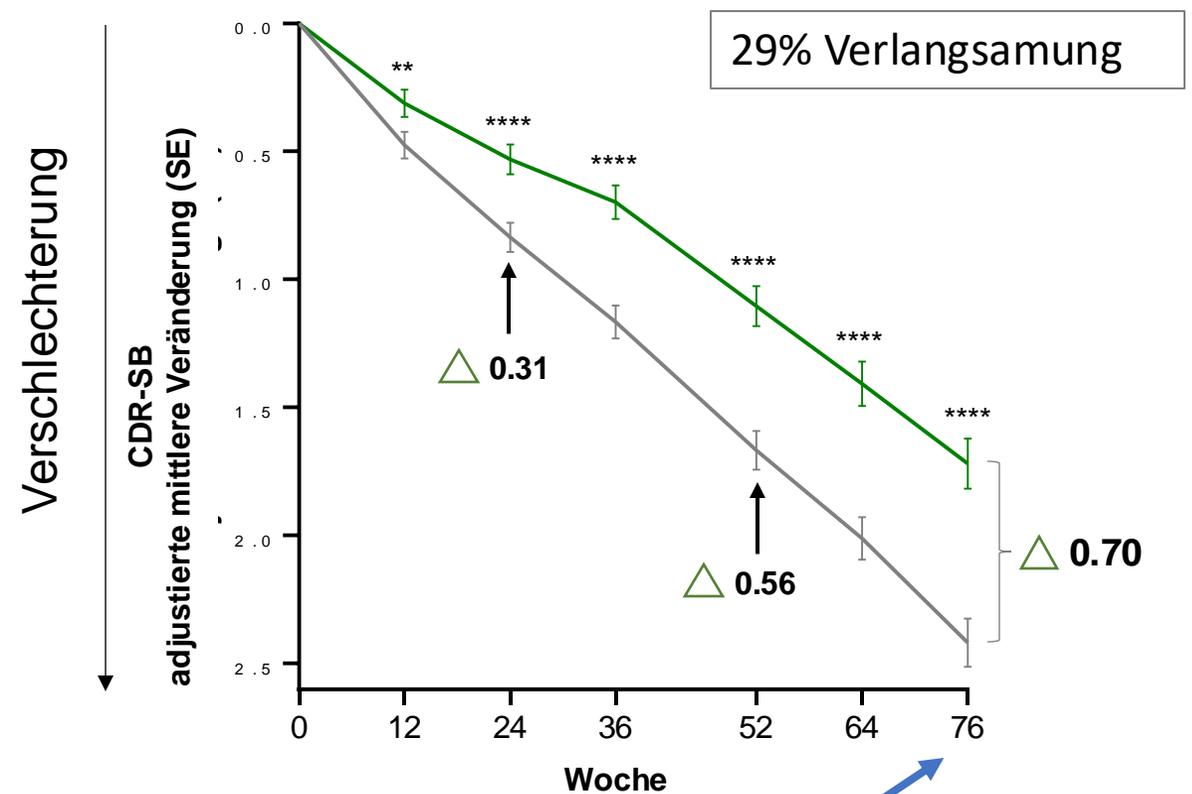
Therapie Effekt von Donanemab

Alzheimer Pat. in einem sehr frühen Stadium



— Placebo	569	561	540	516	486	461	459
— Donanemab	546	530	499	471	451	418	424

Alzheimer Pat. In einem frühen Stadium



— Placebo	838	825	784	752	713	678	672
— Donanemab	794	774	731	682	650	603	598

Circa 80% d. Pat hatten hier keine Amyloid-Plaques mehr

Nebenwirkungen bei Donanemab

Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse (UE)

Teilnehmende, n (%)	Placebo (N=874)	Donanemab (N=853)
Todesfall ^b	10 (1,1)	16 (1,9)
Todesfall als im Zusammenhang mit der Behandlung angesehen	1 (0,1)	3 (0,4)
Schwerwiegende UE	138 (15,8)	148 (17,4)
Studienabbruch aufgrund von UE	32 (3,7)	69 (8,1)
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	38 (4,3)	112 (13,1)
Während der Behandlung aufgetretene UE	718 (82,2)	759 (89,0)
Während der Behandlung aufgetretene UE die als im Zusammenhang mit der Behandlung angesehen wurden ^c	173 (19,8)	410 (48,1)

- Ein Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignis trat in der Donanemab-Gruppe häufiger auf und umfasste:
 - IRR (3,6%)
 - ARIA-E (2,5%)
 - ARIA-H (0,8%)
 - Überempfindlichkeit (0,5%)

- 3 Teilnehmende in der Donanemab-Gruppe mit schwerwiegender ARIA verstarben schließlich (2 nach Studienschluß)

- Keinem wurden Antikoagulanzen oder Antithrombotika verschrieben

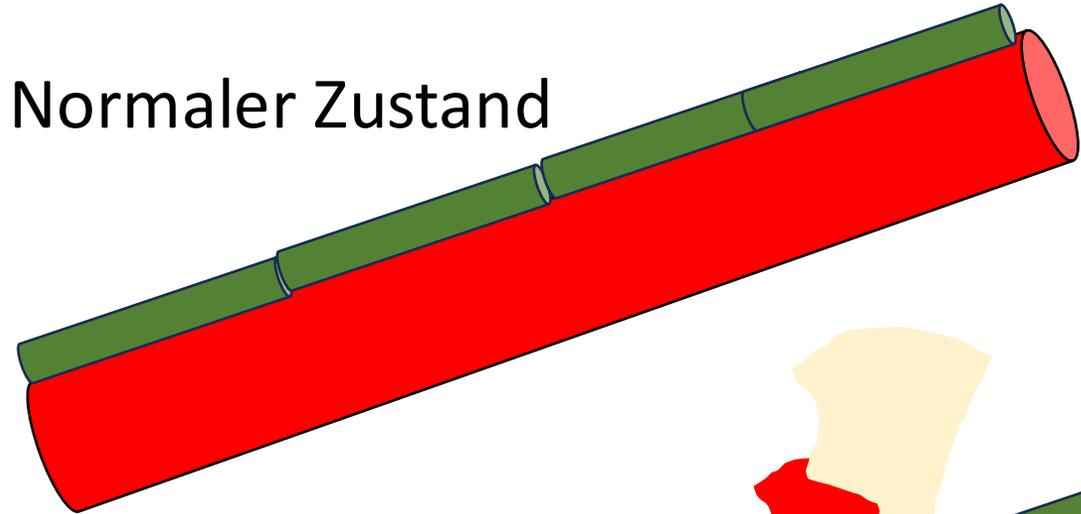
Es fehlen noch Nachbeobachtungen von Studienpatienten !

ARIA: Amyloid-related Imaging Abnormality

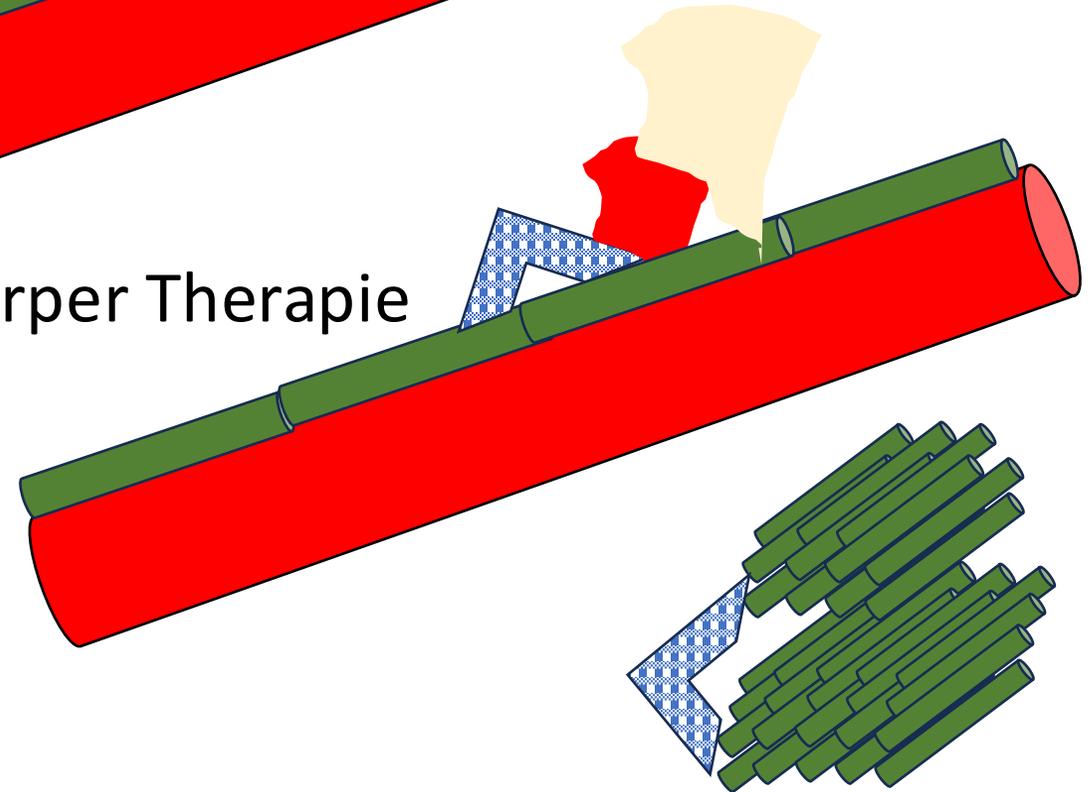
ARIA-E (Edema=Ödem)



Normaler Zustand



Antikörper Therapie



ARIA: Amyloid-related Imaging Abnormality

ARIA-E (Edema=Ödem)

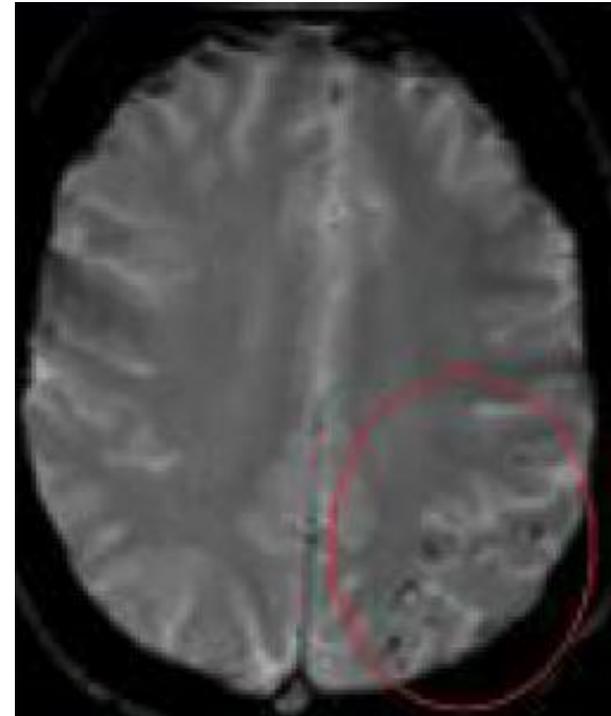


MRT Befund deutlich schlimmer als die Klinik

- meistens völlig asymptomatisch
- 50% beides vorhanden in einer Läsion

-ABER: jeder Todesfall hatte eine kombinierte ARIA-H und ARIA-E

ARIA-H (Hemorrhage=Blutung)



ARIA-Häufigkeit

%	Lecanemab (Clarity-AD)	Donanemab (Trailblazer-AD)	Placebo (beide Studien)
ARIA-E gesamt	12.6	24.0	1.7 , 2.1
ARIA-E, mit Beschwerden*	2.8	6.1	0 , 0.1
ARIA-E, kein ApoE4	5.4	15.7	0.1 , 0.8
ARIA-E, 1* ApoE4	10.9	22.8	1.9, 1.9
ARIA-E, 2* ApoE4	32.6	40.6	3.8 , 3.4
ARIA-H gesamt	17.3	31.4	9.0 , 13.6
Mikroblutungen (<1cm)	14.0	26.8	7.6 , 12.5
Superfizielle Siderose	5.6	15.7	2.3 , 3.0
Makroblutung (>1cm)	0.6	0.4	0.2 , 0.2

ApoE4 = Hauptrisikogen für das Entwickeln einer Alzheimer Demenz

* meistens Kopfschmerzen

Erkenntnisse aus 18 Monaten Lecanemab

- Nebenwirkungsdaten sind ähnlich zu denen in Studien (ca. 11000 Pat)
- 4 wöchentliche intravenöse Gaben nach 18 Monaten in den USA erlaubt (in subkutaner Form beantragt)
- höhergradige Blutverdünnung (Ass 100mg aber möglich) nicht empfohlen
- Nebenwirkungen reduzieren sich, wenn man die Patienten mit E4/e4 ApoE-Status nicht behandelt
- Lässt sich auch aus den Zulassungsstudien belegen
 - ARIA-E (Ödem) von 13% -> 9%
 - ARIA-H (Blutung) von 17% -> 13%
 - Mikroblutung von 14% -> 10%
 - Oberflächliche Blutung von 6% -> 4%

Zulassungsstatus Lecanemab in der EU

- 12. November 2024: Das Komitee der EMA schlägt der EU-Kommission Lecanemab zur Zulassung vor
- Mitte Januar 2025: EU-Kommission schickt die Zulassung zurück zur EMA bei Nachfragen
- Ende Februar 2025: Erneute Beratung Lecanemab geplant

- 11. Dezember 2024: Das Komitee der EMA berät über Donanemab
- Ende Februar 2025: Erneute Beratung zu Donanemab geplant

Lecanemab; vllt. Kriterien für die Gabe

- Alter zwischen 50 und 90 Jahren
- Nachweis einer Alzheimer Erkrankung (Liquor oder PET; Blut noch nicht zugelassen)
- Keine Antikoagulation (Marcumar, Xarelto etc; Ass 100mg unproblematisch)
- Keine Patienten mit ApoE4/E4 Status
- Aktuelles MRT mit weniger als 4 Mikroblutungen (>1,0cm), keine mittleren oder größeren Schlaganfälle, Ausschluß einer Amyloidangiopathie
- Donanemab wird sehr ähnliche Kriterien haben

Was noch so kommt

- **Trontinemab**

- Gegen Amyloid-Plaques
- Effekt wie die Donanemab/Lecanemab
- Deutlich weniger ARIA

- **BIIB 80**

- Gegen Tau-Fibrillen gerichtet
- Hocheffektiv
- Gabe über LP alle 3 Monate
- Keine ARIA, sehr wenige Nebenwirkungen

- **Remternetug**

- hocheffektiv; nach 3 Monaten vllt. Plaque-frei
- Subkutane Gabe
- Ähnliches ARIA Risiko

Zusammenfassung

- Die Anti-Amyloid-Antikörper reduzieren die Amyloid-Plaques
- Die klinische Wirkung korreliert mit dem Ausmaß der Amyloid Plaque-Reduktion
- Die Behandlung richtet sich an Patienten mit frühem Stadium
- Dauer der Behandlung bis keine Amyloid-Plaques nachweisbar oder Dauertherapie
- Einzelne Todesfälle sind aufgetreten (ARIA-E und ARIA-H vorhanden)
- Strenge Kontrolle mittels MRT notwendig (hohe ARIA Wahrscheinlichkeit)
- ApoE-Genotypisierung ist notwendig

Das Team

- **Gedächtnissprechstunde/ MVZ Neurologie CBF:** Dr.med. Andreas Lüschow, PD Dr. med. Péter Körtvélyessy, Dr.med. Peter Harmel, Dr.rer.nat Ulrike Beinhoff, Anna Söllner, Jadranka Denes und Nurten Aykac und Ana Basic
- **AG Demenz Charité:** Laura Göschel, Simon Streit, Jonah Nietiet, PD Dr.med. Péter Körtvélyessy

Bitte um Spenden, jeder Betrag zählt:

Spendenkonto: AGZ Charite, IBAN:DE70300606010006584616

Stichwort: Demenzforschung

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

[Fragen: demenz-ambulanz@charite.de](mailto:demenz-ambulanz@charite.de)

Termine: mvz-neurologie@charite.de

