

# Lecanemab und Donanemab: Was bringen die neuen Alzheimer Medikamente?



Privatdozent Dr.med. *Péter Körtvélyessy*,

• Klinik für Neurologie,  
Gedächtnissprechstunde mit MVZ Neurologie am CBF  
Charité Universitätsmedizin Berlin

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

- Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Standort Magdeburg
- Labor Berlin, Innovationen, Berlin



NEuroBioStand

 Labor Berlin

 **DZNE**  
Deutsches Zentrum für  
Neurodegenerative Erkrankungen  
in der Helmholtz-Gemeinschaft

# Gliederung

- Wie entsteht eine Alzheimer Demenz?
- Was ist die „Amyloid Kaskade“?
- Wie wird gegenwärtig therapiert?
- Welche Wirkung haben Lecanemab und Donanemab?
- Welche Nebenwirkungen haben Lecanemab und Donanemab?
- Was ist eine ARIA?

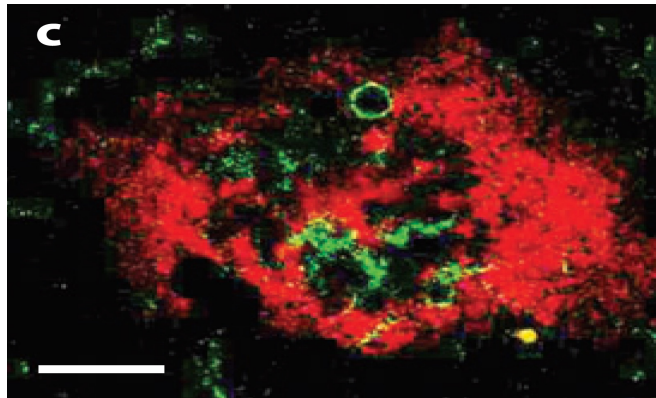
Wie entsteht die Alzheimer  
Demenz?

# Morbus Alzheimer

## 2 Spieler

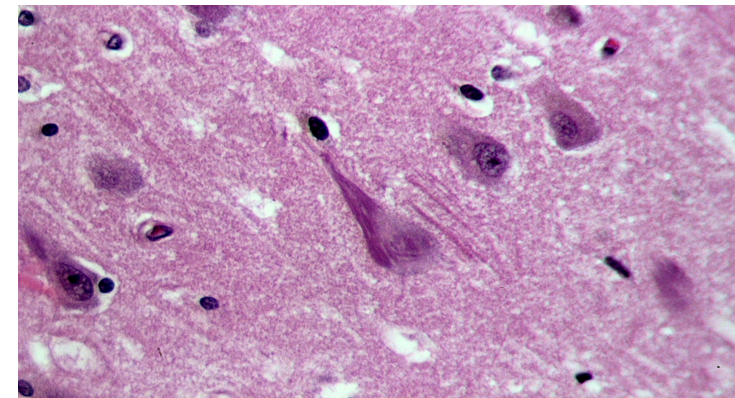


- Amyloid beta bildet  
Amyloid Plaques



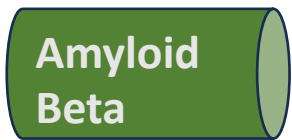
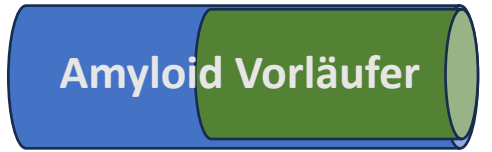
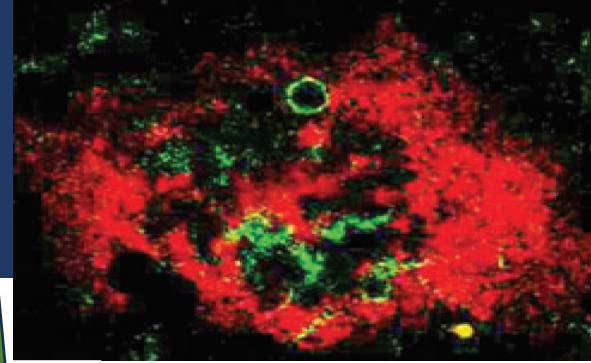
**Extrazellulär** gelegen

- Phosphoryliertes  
**Tau bildet Tau-Fibrillen**

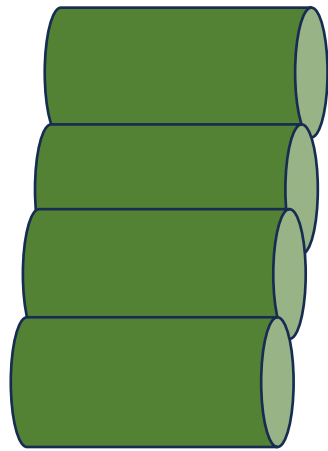
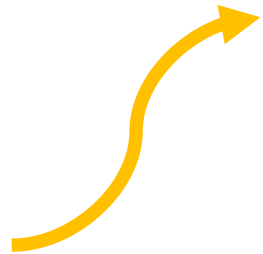


**Intrazellulär**  
gelegen

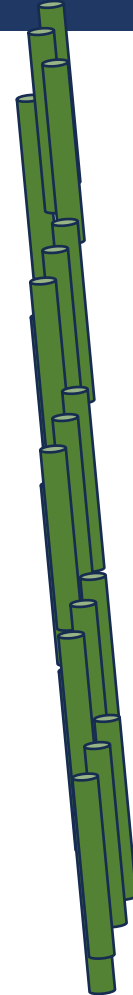
# Die Amyloid Kaskade



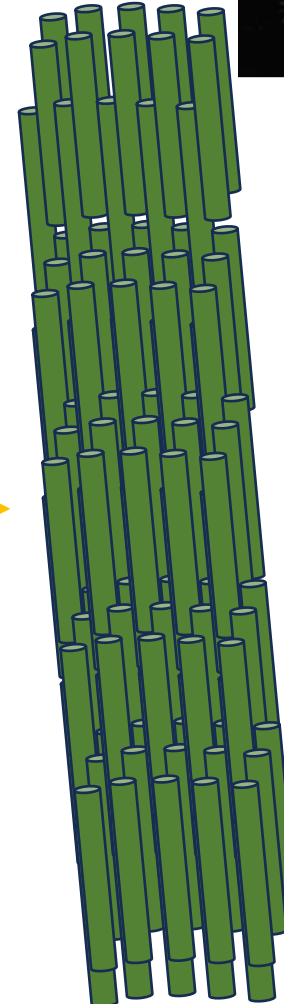
**MONOMER**



**OLIGOMER**



**Amyloid-Protofibrillen**



**Amyloid-Plaques**

# Gegenwärtige Therapie der Alzheimer Demenz

# Alzheimer Demenz: Medikamentöse Therapie

**KEINE** Krankheits-modifizierende Therapie vorhanden!

Therapie: **Acetylcholinesteraseinhibitoren:**

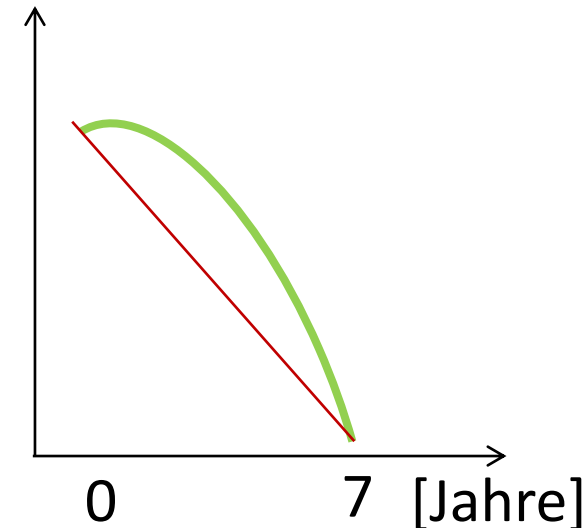
Galantamin, Donepezil und Rivastigmin

-> Erhöhte Konzentration von Acetylcholin (Botenstoff) im Gehirn

Aber: Die Wirkung ist schwach. Die Krankheitsdauer wird nicht verlängert.

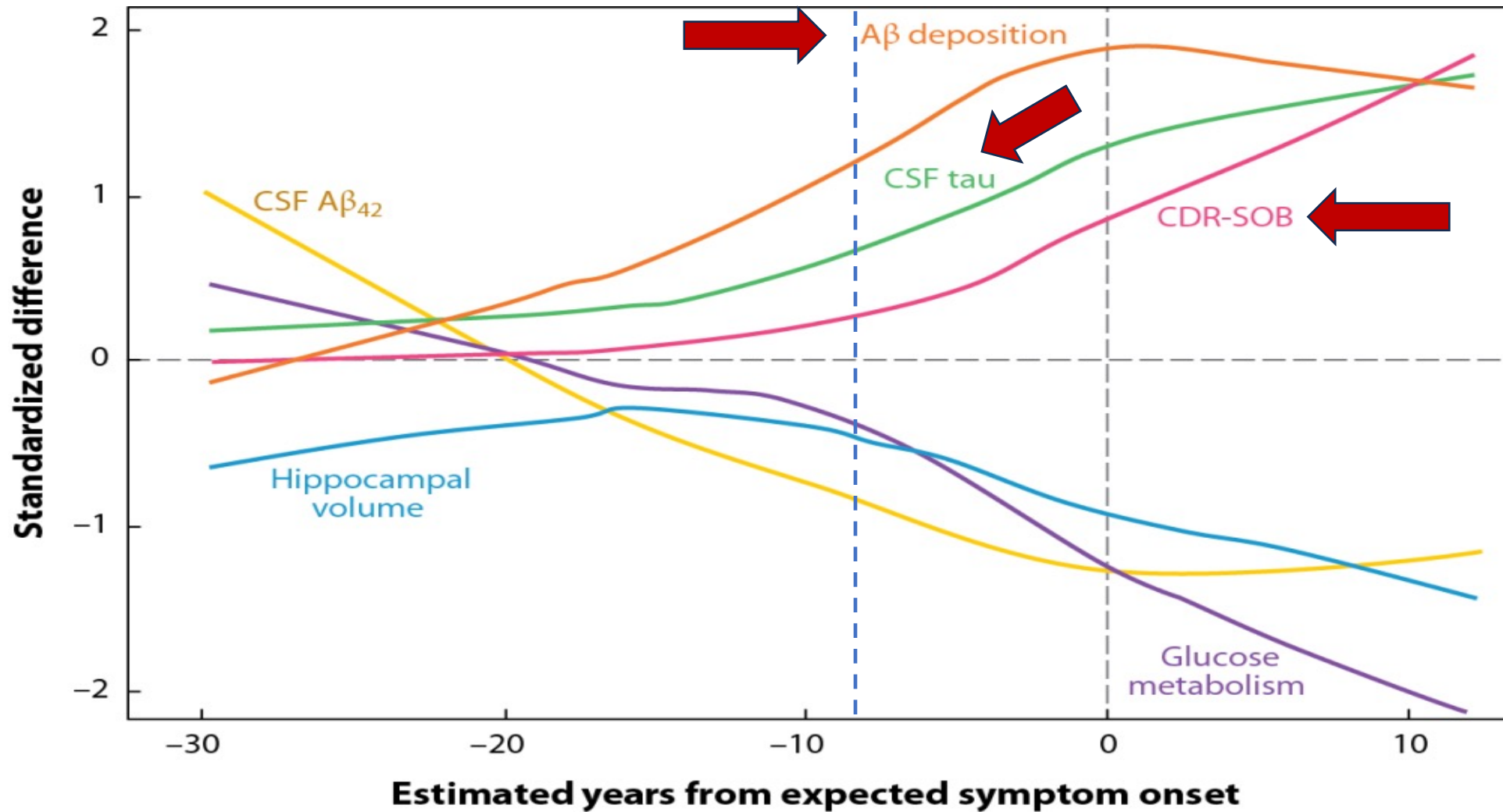
CAVE: EKG Kontrolle (Hausarzt;βBocker)

Alternative: Memantine (anderer Wirkstoff), ab mittelschwerer Demenz zugelassen



Nach 7 Jahren sind die Patienten trotz Therapie in der gleichen Verfassung

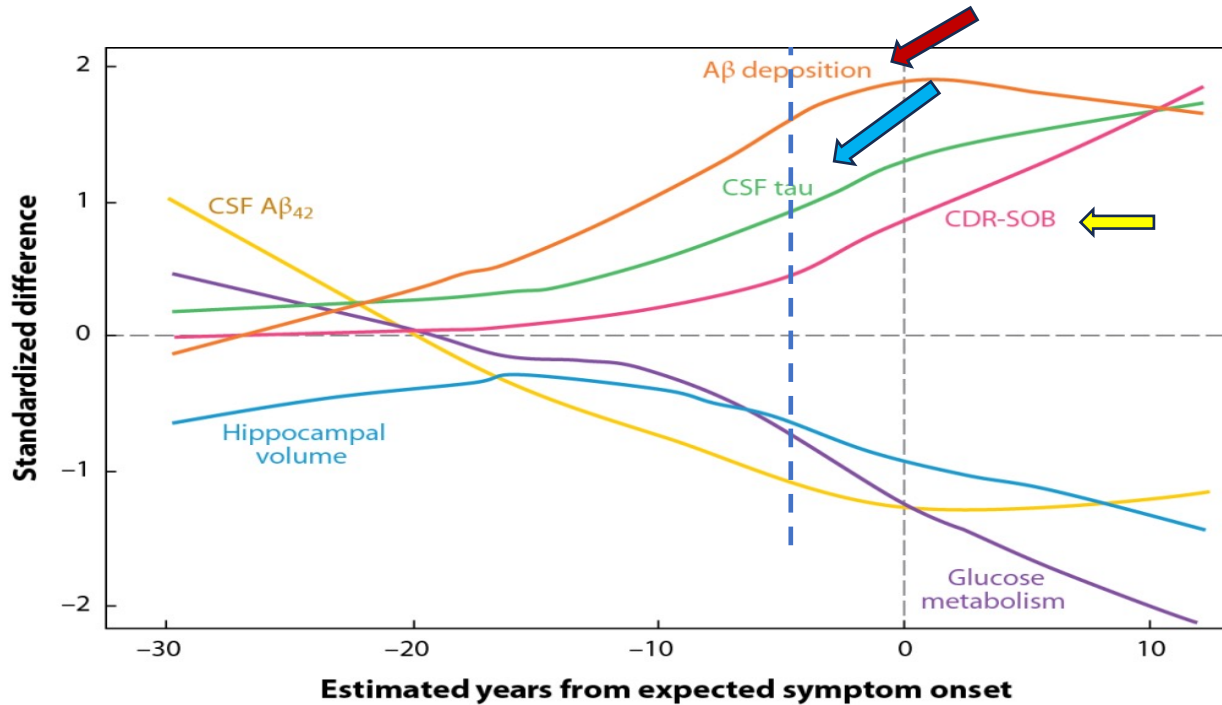
# Liquor (Hirnwasser) Diagnostik



Alzheimer startet mit Amyloid, danach Tau und viel später Symptome



# Liquor (Hirnwasser) Diagnostik

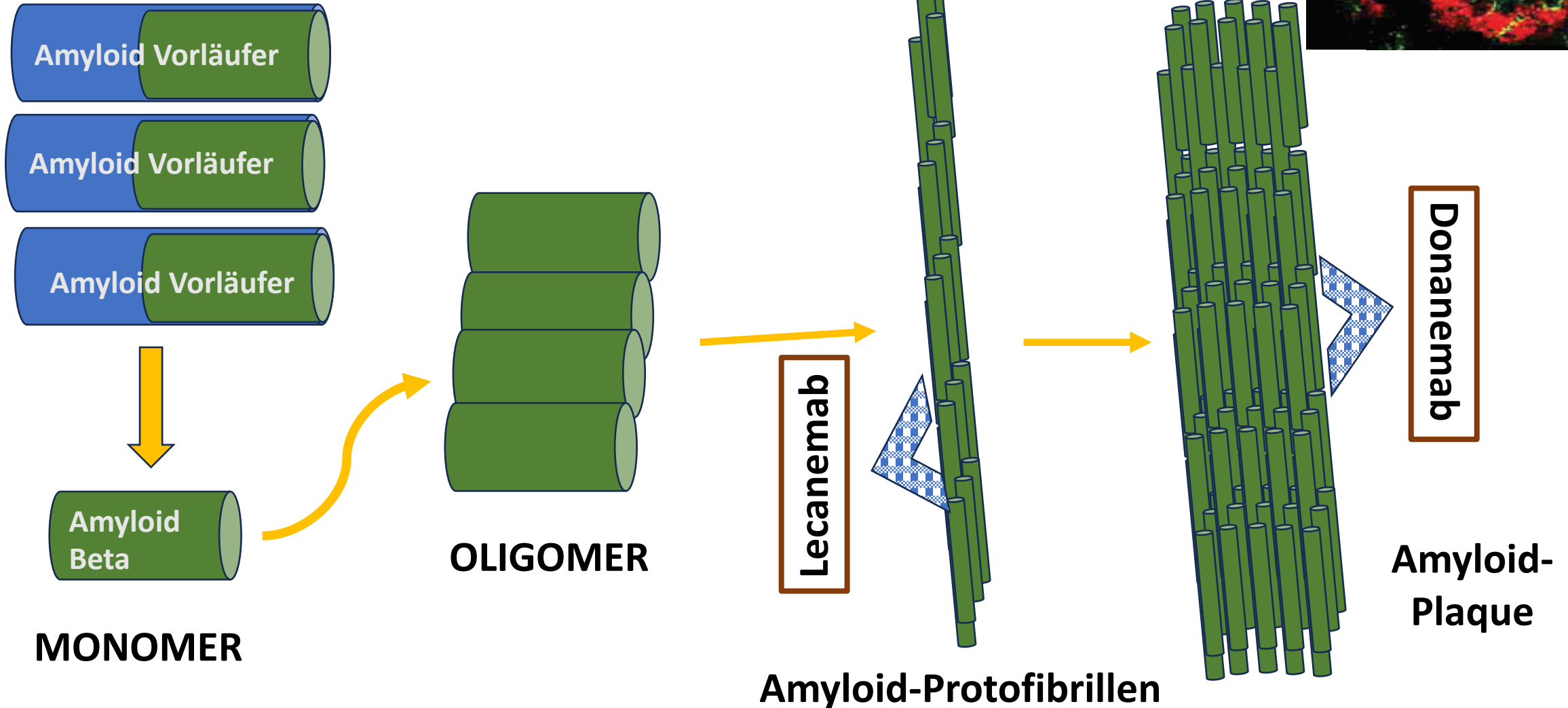
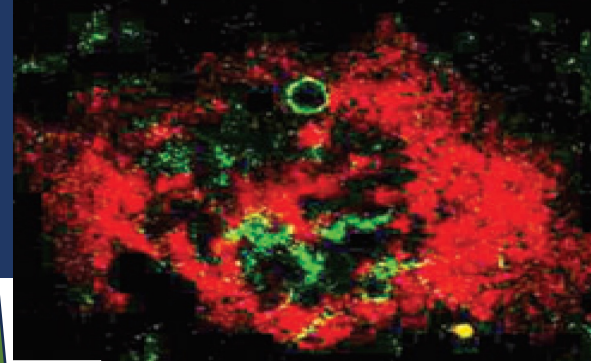


Diese Abbildung zeigt folgendes:

- die Alzheimer Demenz beginnt ca 20 Jahre vor den ersten Symptomen
- die Alzheimer Demenz beginnt mit einer Veränderung bei Amyloid und der Bildung von Amyloid-Plaques
- Jahre danach beginnt die krankhafte Veränderung in den Tau Proteinen
- nochmal Jahre später beginnen die ersten Symptome
- beim Zeitpunkt 0 ist die Diagnose Stellung durch einen Neurologen/Psychiater
- man könnte schon ca 9-10 Jahre vor den ersten Symptomen bei einer Hirnwasser Untersuchung Anzeichen für Alzheimer sehen

Lecanemab und Donanemab

# Die Amyloid Kaskade



MONOMER

OLIGOMER

Amyloid-Protofibrillen

Amyloid-  
Plaque

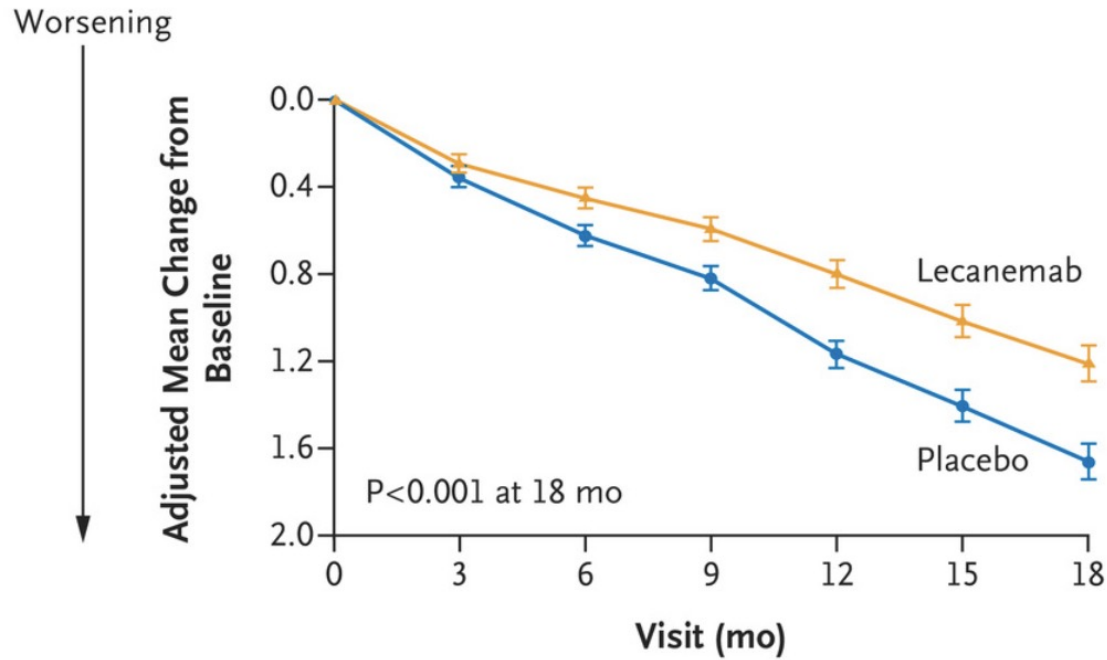
Lecanemab

Donanemab

# Wirkung von Lecanemab und Donanemab

- **Lecanemab:** Ist ein hoch-spezifischer Amyloid-Antikörper, der gegen die Protofibrillen ausgerichtet ist. Die Darreichungsform ist eine intravenöse Therapie (Infusion) alle 2 Wochen.
- **Donanemab:** Ist ein hochspezifischer Amyloid-Antikörper, der gegen die Amyloid-Plaques ausgerichtet ist. Die Darreichungsform ist intravenös alle 4 Wochen.

# Therapie Effekt von Lecanemab

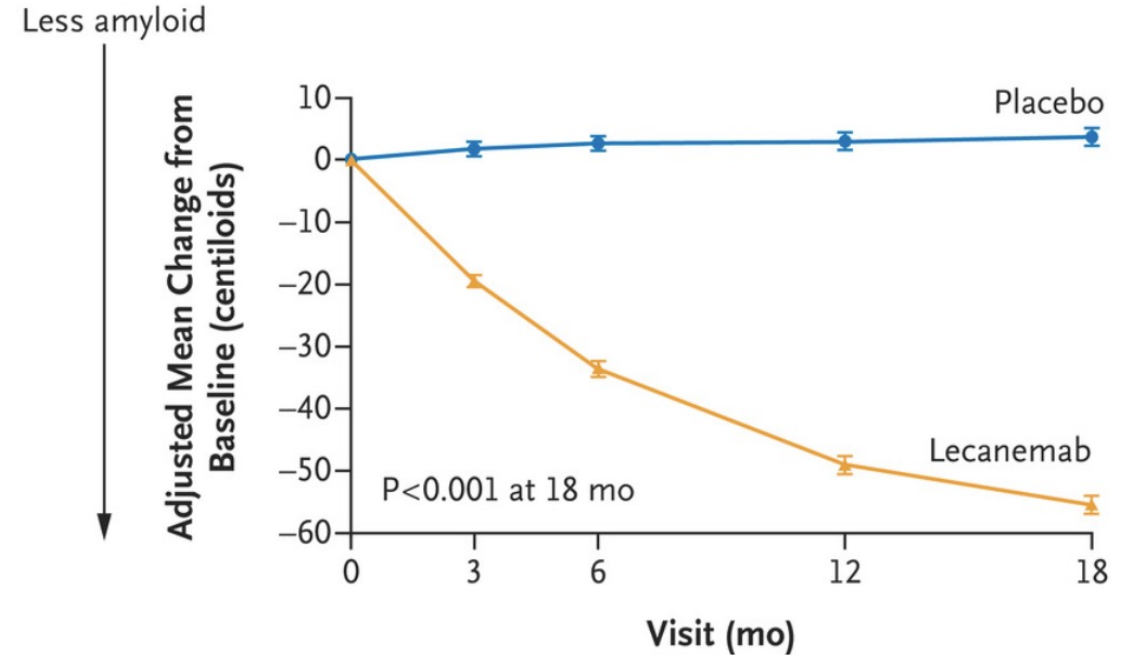


## No. of Participants

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

28% Verlangsamung der Alzheimer Demenz nach 18 Monaten Therapie. Das ist Alltags-relevant mit einer deutlichen Veränderung von 0.5 Punkte im CDR-SOB (Demenz Beurteilungs-Skala)

## B Amyloid Burden on PET



## No. of Participants

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

Nach 18 Monaten Behandlung mit Lecanemab hat sich die Menge an den Alzheimer Demenz verursachenden Plaques um ca 55% verringert

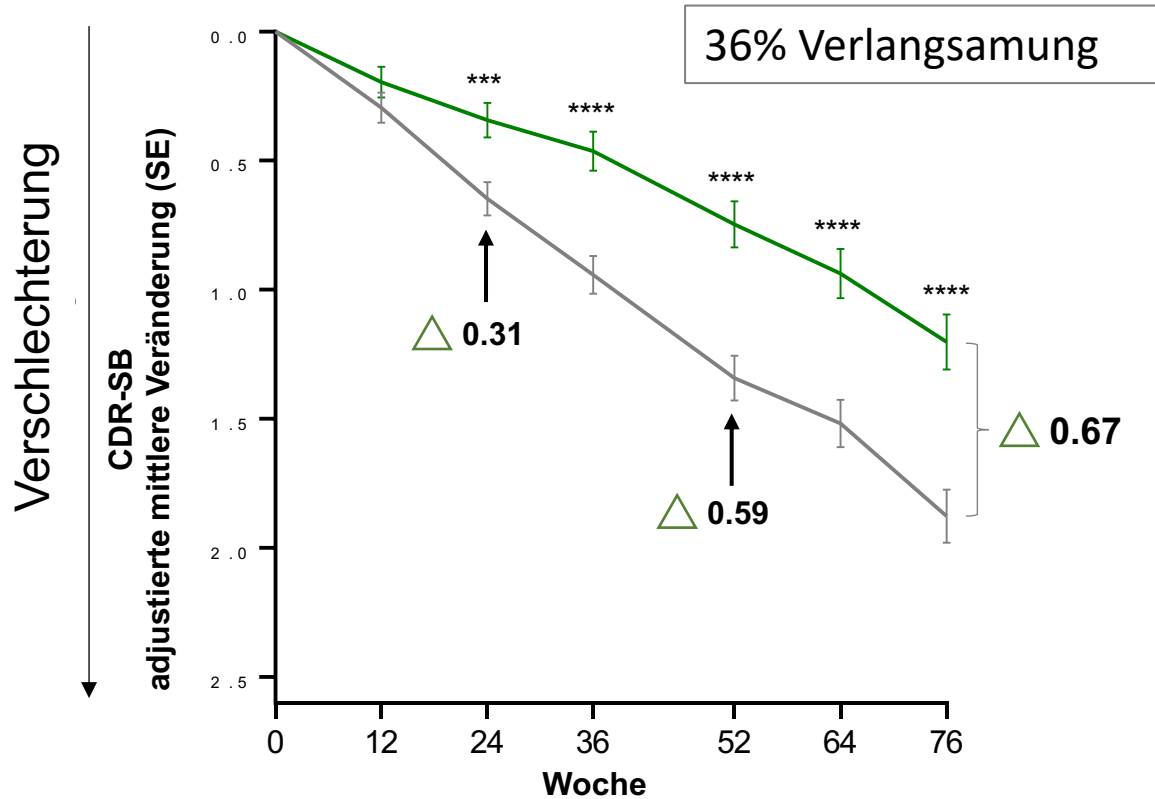
# Nebenwirkungen Lecanemab

| Event   | Lecanemab<br>(N = 898) | Placebo<br>(N = 897) |
|---|------------------------|----------------------|
| <b>Overall — no. (%)</b>  |                        |                      |
| 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)             |
| <b>Adverse event that occurred in ≥5% of participants in either group</b> |                        |                      |
| 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)             |

Es fehlen noch Nachbeobachtungen von Studienpatienten !

# Therapie Effekt von Donanemab

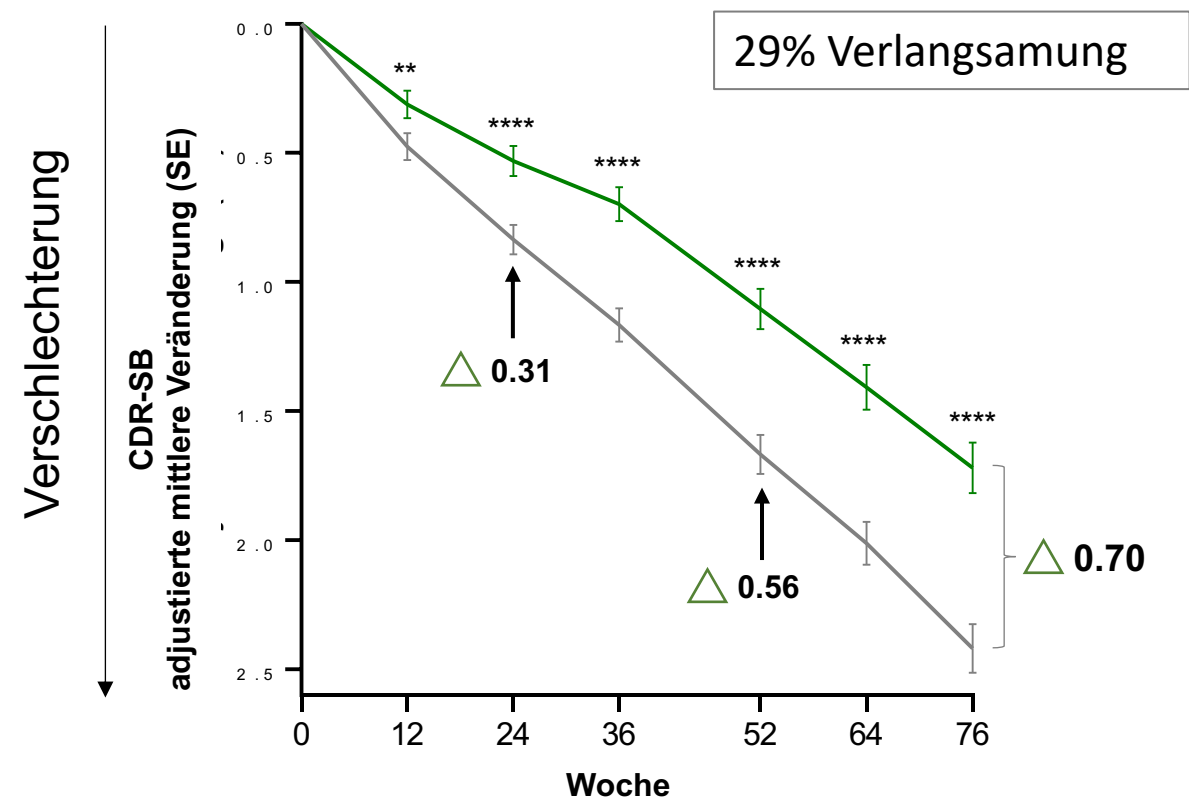
Alzheimer Pat. in einem sehr frühen Stadium



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

**Sehr frühes Stadium** heißt, das die Patienten noch gar nicht auffällig in den neuropsychologischen Tests sind, aber im Alltag eine Störung bemerken

Alzheimer Pat. In einem frühen Stadium

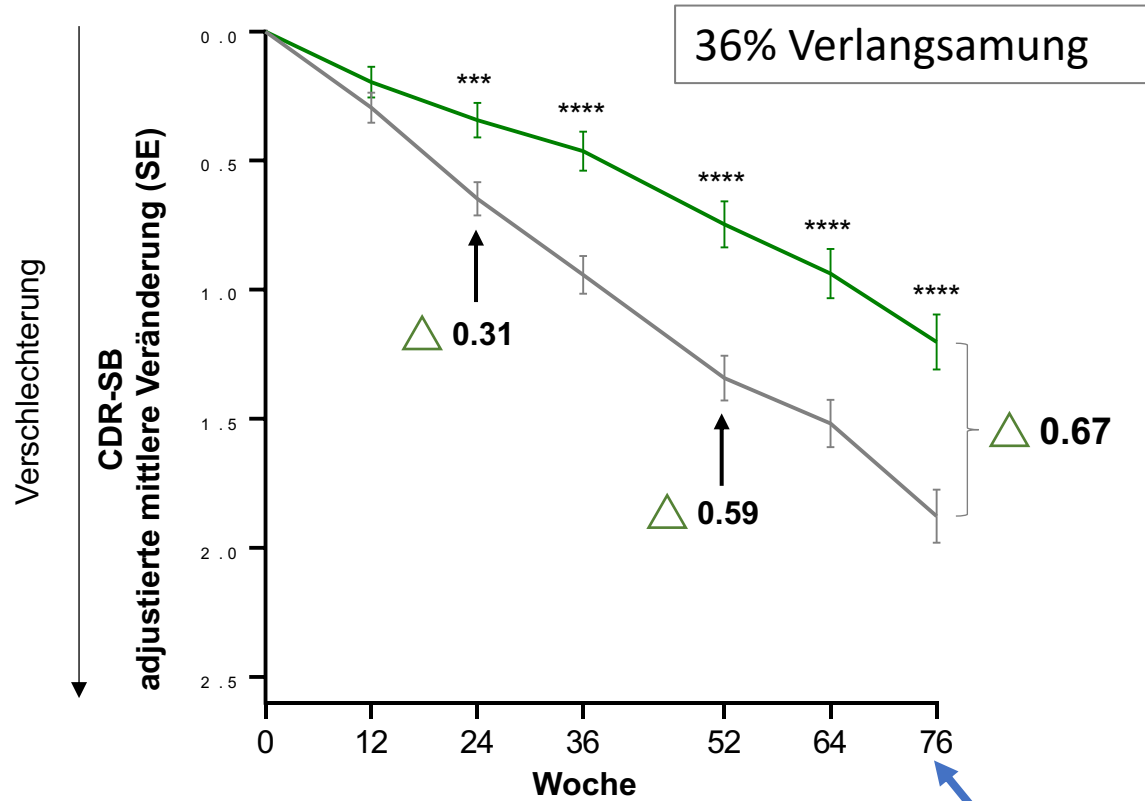


|             |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| — Placebo   | 838 | 825 | 784 | 752 | 713 | 678 | 672 |
| — Donanemab | 794 | 774 | 731 | 682 | 650 | 603 | 598 |

**Frühes Stadium** heißt, das die Patienten noch gar nicht auffällig in den neuropsychologischen Tests sind, aber im Alltag eine Störung bemerken

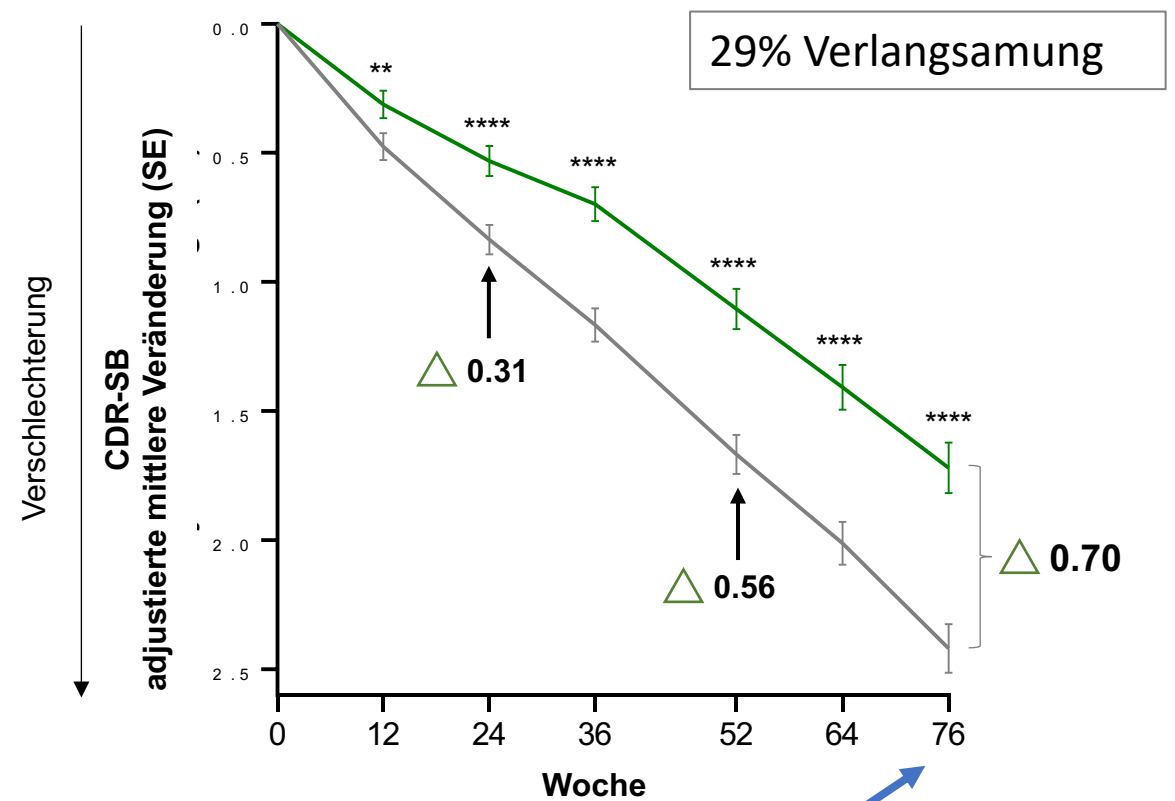
# Therapie Effekt von Donanemab

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 nach 18 Monaten Behandlung. Viele hatten schon nach 52 Wochen keine Amyloid-Plaques mehr und bekamen dann Placebo

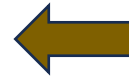


# Nebenwirkungen bei Donanemab

## Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse (UE)

| Teilnehmende, n (%)   | Placebo<br>(N=874) | Donanemab<br>(N=853) |
|---|--------------------|----------------------|
| Todesfall <sup>b</sup>  | 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 <sup>c</sup> | 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

- Keinem wurden Antikoagulanzen oder Antithrombotika verschrieben

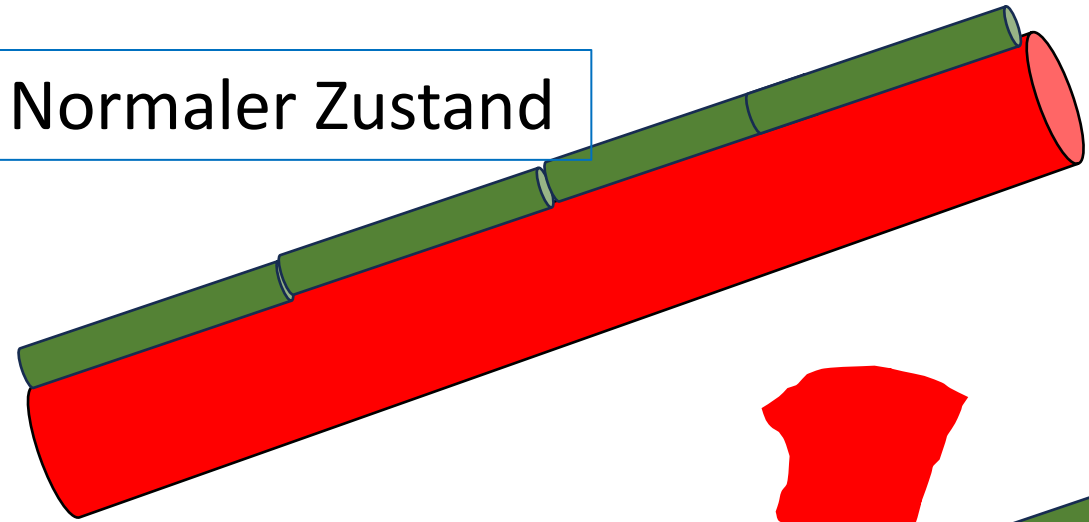
Es fehlen noch Nachbeobachtungen von Studienpatienten !

# ARIA: Amyloid-related Imaging Abnormality

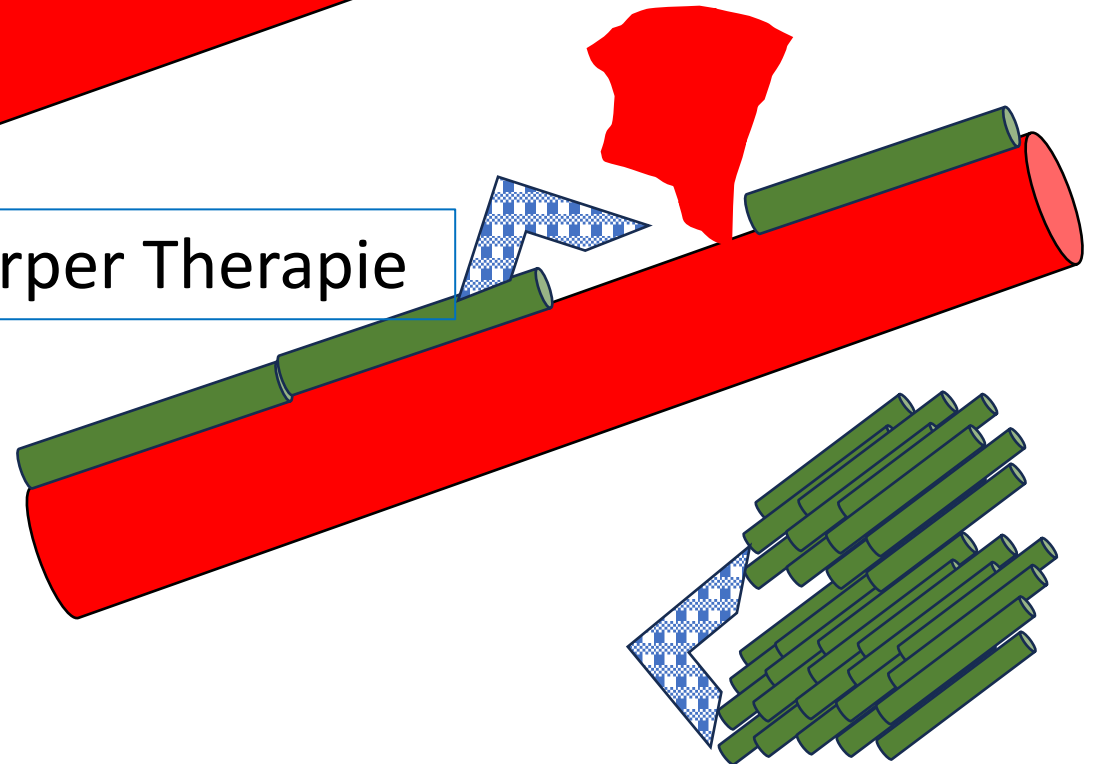
Amyloid ist nicht nur in den Plaques sondern auch in den Gefäßwänden (normaler Zustand)

Wenn nun das Medikament auch das Amyloid in den Gefäßwänden angreift wird die Wand löchrig und es läßt Flüssigkeiten, wie z.B. Blut durch

Normaler Zustand



Antikörper Therapie



# ARIA: Amyloid-related Imaging Abnormality

## ARIA-E (Edema=Ödem)

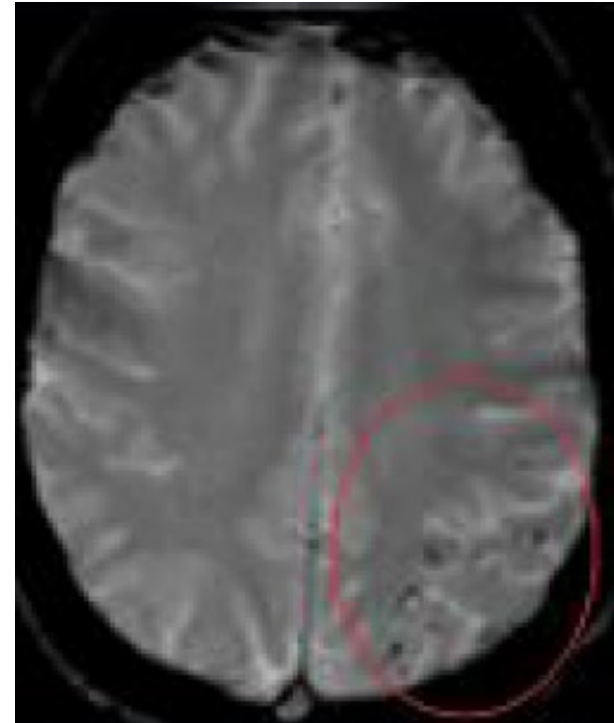


MRT Befund deutlich schlimmer als die Klinik

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

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

## ARIA-H (Hemorrhage=Blutung)



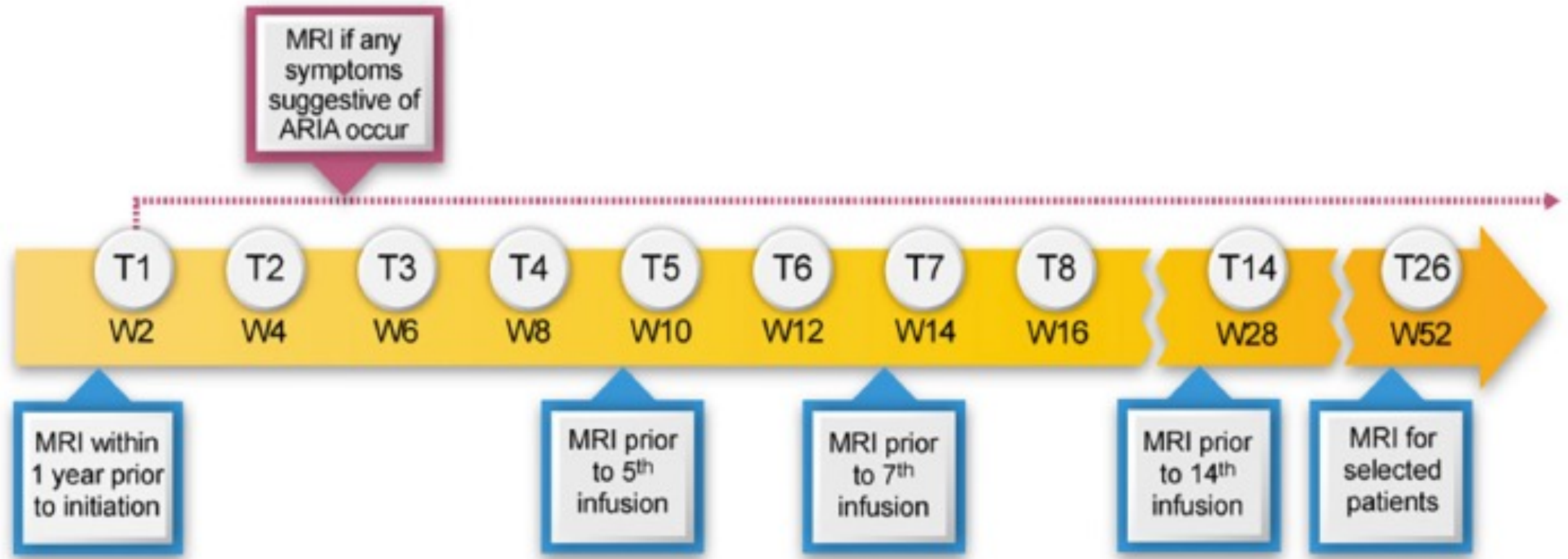
# ARIA-Häufigkeit

| %                        | Lecanemab<br>(Clarity-AD) | Donanemab<br>(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

# Empfehlung: MRT Verlaufskontrollen bei Lecanemab



# 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 unklar
- 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.rer.nat Ulrike Beinhoff, Anna Söllner, Jadranka Denes und Nurten Aykac und Ana Basic
- **AG Demenzforschung Charité:** Laura Göschel, Dr.med. Felix Wohlrab, Jonah Nietiet, PD Dr.med. Péter Körtvélyessy
  - = wird **nicht** von der Charité finanziert
  - = wird von der Charité finanziert

Wir freuen uns über jede Spende, in jeder Höhe:

Spendenkonto: AGZ Charite, IBAN:DE70300606010006584616 Stichwort: Demenzforschung

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

[Peter.koertvelyessy@charite.de](mailto:Peter.koertvelyessy@charite.de)

Termine unter: [demenz-ambulanz@charite.de](mailto:demenz-ambulanz@charite.de) oder  
[mvz-neurologie@charite.de](mailto:mvz-neurologie@charite.de)

