

Neue Therapien in der Behandlung der Alzheimer Erkrankung- erwartete Implikationen für die Patient*innenselektion und entsprechende Strukturüberlegungen Stand Oktober 2023

Elisabeth Stögmann, Walter Struhal, Michaela Defrancesco, Gerhard Ransmayr, Josef Marksteiner, Peter Dal-Bianco, Christian Bancher, Thomas Benke, Reinhold Schmidt
für den Vorstand der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft

Bullet Points

- Etwa 130.000 Österreicher*innen leiden an einer dementiellen Erkrankung, bis 2050 wird diese Zahl auf etwa 260.000 angestiegen sein. Zahlen zu Betroffenen in frühen Stadien dieser Erkrankung liegen nicht vor und schwanken zwischen 300.000 – 700.000 Menschen in Österreich.
- Die Alzheimerdemenz ist mit etwa 60-70% die häufigste Form einer Demenz.
- Aktuell stehen keine kausal wirksamen Behandlungsoptionen zur Verfügung.
- 2024 werden vermutlich neue Wirkstoffe (Lecanemab, Donanemab) zur Behandlung der Alzheimererkrankung in Europa zugelassen werden. Diese Substanzen sind aber lediglich bei Patient*innen in Frühstadien der Erkrankung anwendbar.
- Diese neuen Wirkstoffe bewirken eine Verlangsamung der Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten um etwa 30% gegenüber Placebo, was einem berechneten Gewinn in „gutem kognitiven Zustand“ von etwa 5-7 Monaten (in einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten) entspricht.
- Den positiven Effekten stehen Nebenwirkungen (Gehirnblutungen, Gehirnödeme) und ein zwei – bzw. vierwöchiges Infusionsintervall gegenüber.
- Es wird erwartet, dass anfänglich nur eine überschaubare Anzahl von Patient*innen für eine Behandlung mit diesen neuen Wirkstoffen in Frage kommt, welche jedoch in den nächsten Jahren bei gesteigerter Aufmerksamkeit für Diagnostik und Therapie der Alzheimererkrankung zunehmen wird.
- Sowohl für die Diagnostik, die Behandlung als auch das Monitoring dieser neuen Therapien ist eine Erweiterung der bisherigen personellen und infrastrukturellen Ressourcen unabdingbar.

Hintergrund

In Österreich sind derzeit rund 130.000 Menschen von einer Demenz betroffen. Entsprechende Angaben zur Prävalenz von Menschen mit leichter kognitiver Störung sind noch wesentlich ungenauer und schwanken zwischen 300.000 und 700.000. Die Alzheimer-Krankheit ist mit etwa 60-70% die häufigste Form einer Demenz.

Bereits zwanzig oder mehr Jahre vor Auftreten der ersten Krankheitssymptome können im Gehirn von Alzheimer Erkrankten Alzheimer-typische pathologische Veränderungen nachgewiesen werden. Die Ablagerung des Eiweißes Amyloid- β und des Eiweißes Tau stellen zentrale pathophysiologische Ereignisse dar, welche den Untergang von Nervenzellen im Gehirn anstoßen, der mit der klinischen Symptomatik korreliert (1-4).

Systemisch verabreichte monoklonale Antikörper gegen Amyloid- β binden an das im Gewebe in der Form von senilen Plaques abgelagerte, in verschiedenen Aggregationszuständen vorliegende Protein und führen dadurch zu einer deutlichen Reduktion dieser Veränderungen, was vermutlich sowohl unmittelbare, als auch nachgeschaltete negative Auswirkungen von A β - Aggregaten abschwächt und somit den kognitiven Abbau verlangsamt. Zwei Amyloid- β -Antikörper- Lecanemab und Donanemab – zeigen in rezenten Veröffentlichungen konsistent positive Ergebnisse im Hinblick auf eine klinische Progressionsverzögerung und deutliche Reduktion von zerebralem Amyloid- β , aber auch anderen, biologisch vermutlich nachgeschalteten Biomarkerbefunden. Lecanemab ist in den USA durch die FDA mit einem full approval zugelassen, eine Begutachtung durch die EMA ist derzeit im Laufen und eine entsprechende Entscheidung wird im ersten Quartal 2024 erwartet. Donanemab ist derzeit bei der FDA eingereicht, eine Entscheidung steht aus, bei der EMA erfolgte noch keine Einreichung. Zwei Hauptvariablen definieren, wer mit Lecanemab und Donanemab behandelt werden kann. Einerseits die Gruppe von Patienten, die für das Medikament aus medizinischer Sicht in Frage kommen und wahrscheinlich davon profitieren wird, und andererseits praktische Gegebenheiten, wie die logistischen Herausforderungen und die Kosten, die diese neuen Therapien mit sich bringen.

Studienergebnisse

Lecanemab- der erste Anti-Amyloid Antikörper mit konsistenten Biomarker - und klinischen Effekten

Im Jänner 2023 wurden Daten zu Studienergebnissen von Lecanemab publiziert (6). Lecanemab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1 (IgG1)-Antikörper, der gegen lösliche (Protofibrillen) und unlösliche Formen von Amyloid-beta (A β) gerichtet ist. Lecanemab wurde in einer 18-monatigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie (Clarity AD) untersucht. Es wurden 1795 Personen im Alter von 50 bis 90 Jahren mit früher Alzheimer-Krankheit (leichte kognitive Beeinträchtigung oder leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, MMSE 22-30) mit Nachweis von Amyloid- β in der Amyloid - Positronenemissionstomographie (PET) oder entsprechendem Nachweis von Amyloid - β Pathologie im Liquor cerebrospinalis, durchgeführt. Die Teilnehmer*innen wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 alle 2 Wochen einer intravenösen Lecanemab-Behandlung oder Placebo zugeteilt.

Der primäre Endpunkt war das Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR – SB), eine integrierte Skala, welche sowohl kognitive als auch funktionelle Komponenten beurteilt. CDR-SB bewertet sechs Bereiche, die von Patient*innen und Pflegekräften als wichtig eingestuft werden (Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösung, Gemeinschaftsangelegenheiten, Wohnung und Hobbys sowie persönliche Pflege). Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 18, wobei höhere Punktzahlen eine stärkere Beeinträchtigung anzeigen. Die durchschnittliche Zunahme des CDR – SB (1,21 bei Lecanemab und 1,66 bei Placebo (Differenz: - 0,45; 95% Konfidenzintervall [KI]: -0,67 bis -0,23; $p < 0,001$) war in der Lecanemab Gruppe signifikant geringer ausgeprägt, was einer **Verlangsamung des kognitiven Abbaus um 27,1% in der Lecanemab Gruppe** entsprach. Lecanemab verbesserte alle sekundären Endpunkte, wie die Verlangsamung der Verschlechterung in zahlreichen kognitiven und funktionellen Skalen. Eine Verringerung der Amyloidablagerungen des Gehirns im PET war unter Lecanemab deutlich vorhanden und fehlte unter Placebo. Auch andere Ergebnisse wie Liquor - und Blutbiomarker deuteten in die gleiche Richtung. **Nach 72 Wochen verzögerte sich unter Lecanemab-Behandlung das Fortschreiten der Krankheit im CDR-SB um 5,3 Monate gegenüber Placebo.**

Die relevantesten häufigsten unerwünschten Ereignisse waren infusionsbedingte Reaktionen (26,4% in der Lecanemab Gruppe und 7,4% in der Placebo Gruppe), ARIA (Amyloid-related Imaging Abnormalities) - E (lokale Hirnödeme, 12,6% mit Lecanemab und 1,7 % mit Placebo) und ARIA-H (zerebrale Mikroblutungen, zerebrale Makroblutungen oder superfizielle Siderose, 17,3% mit Lecanemab und 9% mit Placebo. Die Inzidenz von ARIA-E und ARIA-H war höher bei ApoE ϵ 4-Träger*innen im Vergleich zu Nicht-Träger*innen (15,8% gegenüber 5,4% ARIA - E; 19,7% gegenüber 11,9% ARIA - H), wobei die Inzidenz bei homozygoten Träger*innen noch deutlich höher war als bei heterozygoten Träger*innen (32,6% ARIA-E und 39% ARIA - H in homozygoten ApoE ϵ 4-Träger*innen, 10,9% ARIA - E und 14% ARIA - H in heterozygoten ApoE ϵ 4-Träger*innen). 92% der ARIA traten in den ersten 6 Monaten des Behandlungszeitraums auf und verschwanden zu 81% innerhalb von vier Monaten nach ihrer Detektion. Symptomatische ARIA - E traten in 2,8% und symptomatische ARIA – H in 0,7% auf. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Kopfschmerzen, Sehstörungen und Verwirrtheit. Todesfälle traten etwa gleich häufig in der Lecanemab-Gruppe und in der Placebo-Gruppe auf. Kein Teilnehmer der Clarity AD Core Studie (und auch kein Teilnehmer in Vorstudien) starb im Kontext des Auftretens von ARIA. Aus der Verlängerungsstudie wurde aber inzwischen über drei Todesfälle berichtet, die vermutlich mit dem Medikament in Zusammenhang stehen. Alle drei Personen hatten neben einer Alzheimer Erkrankung eine zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA) und erhielten blutverdünnende Medikamente.

Im Januar 2023 erhielt Lecanemab auf Grundlage einer Reduktion von Amyloid- β im PET in der zuvor publizierten Phase-2-Studie als zweiter gegen A β -gerichteter monoklonaler Antikörper eine beschleunigte FDA-Zulassung (7). Die Daten der Clarity AD Phase 3 Studie ebneten den Weg für die vollständige FDA-Zulassung von Lecanemab im Juli 2023 aufgrund des Nachweises der klinischen Wirksamkeit. Dies ist das erste Mal, dass ein Anti-Amyloid- β Antikörper, und somit eine krankheitsmodifizierende Therapie der Alzheimer-Erkrankung, eine vollständige Zulassung durch die FDA erhalten hat. Der Zulassungsantrag bei der EMA wurde angenommen, eine Entscheidung steht derzeit noch aus und wird 2024 erwartet.

Donanemab Daten bringen weitere Evidenz für klinische Effektivität eines Antikörpers gegen Amyloid- β Ablagerungen im leichten Stadium der Alzheimer Krankheit

Im Juli 2023 wurden Daten zu den Ergebnissen der Donanemab Studie (Trailblazer-Alz 2) veröffentlicht. Diese Studie ist etwas anders konzipiert als die der anderen Antikörper (8). Donanemab ist ein monoklonaler Immunglobulin-G1-Antikörper, der gegen ein N-terminales Pyroglutamat-Epitop gerichtet ist, das in reifen A β -Plaques vorkommt. Trailblazer-Alz 2 war eine 76-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo - kontrollierte Phase-3-Studie. Die Studie war ursprünglich als Phase-2-Studie geplant, wurde jedoch im Februar 2021 in eine größere Phase-3-Studie umgewandelt, um die Ergebnisse der früheren Trailblazer-Alz Studie zu bestätigen und zu erweitern (9). Es wurden 1736 Teilnehmer*innen im Alter von 60 bis 85 Jahren mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit (leichte kognitive Beeinträchtigung oder milder Alzheimer-Demenz) eingeschlossen. Die in Frage kommenden Teilnehmer*innen wurden nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 1:1 zu Donanemab oder Placebo randomisiert, und die Substanz wurde alle vier Wochen intravenös verabreicht. Die in Frage kommenden Teilnehmer*innen hatten Screening-Scores der Mini-Mental State Examination (MMSE) von 20 bis 28, und zeigten in PET Untersuchungen eine Amyloid-Pathologie (≥ 37 Centiloide, beurteilt mit ^{18}F -Florbetapir oder ^{18}F -Florbetaben PET) und eine Tau-Pathologie (beurteilt durch ^{18}F -Flortaucipir-PET mit zentraler Bildauswertung). Vor der Randomisierung wurden die Patient*innen anhand der Tau-PET-Basiswerte in Gruppen mit niedriger/mittlerer Tau-Belastung (68,1% der Teilnehmer) oder hoher Tau-Belastung (31,8%) eingeteilt. Wenn die Amyloid-Plaque-Konzentration (gemessen nach 24 und 52 Wochen) bei einem einzelnen Amyloid - PET-Scan weniger als 11 Centiloide oder bei zwei aufeinander folgenden Amyloid PET-Scans weniger als 25, aber größer oder gleich 11 Centiloide betrug, wurde Donanemab verblindet auf Placebo umgestellt. Centiloide sind eine Maßeinheit für die Amyloidbelastung im Gehirn von Alzheimer-Patient*innen auf einer Skala von 0-100, wobei ein Wert unter 30 als negativer bzw. normaler Wert angesehen wird.

Der primäre Endpunkt war anders als in anderen Studien die AD-Bewertungsskala (iADRS). Der iADRS ist eine integrierte Bewertung der kognitiven Fähigkeiten und der Alltagsfunktionen auf der Grundlage der 13 Items umfassenden kognitiven Unterskala der Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog13) und der Alzheimer Disease Cooperative Study-Instrumental Activities of Daily Living (ADCS-

iADL), mit der der Schweregrad der Alzheimer-Krankheit in einem einzigen zusammenfassenden Ergebnis gemessen wird. Die möglichen Punktzahlen des iADRS reichen von 0 bis 144 (niedrigere Punktzahlen weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung hin), und die mutmaßliche aussagekräftige Veränderung liegt bei 5 Punkten für Personen mit leichter kognitiver Störung mit Alzheimer-Krankheit und 9 Punkten für Personen mit leichter Demenz mit Alzheimer-Krankheit. **In der Population mit niedrigem/mittlerem Tau betrug die Änderung des iADRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert nach 76 Wochen -6,02 (95% KI, -7,01 bis -5,03) in der Donanemab-Gruppe und -9,27 (95% KI, -10,23 bis -8,31) in der Placebo-Gruppe (Differenz 3,25 [95% KI, 1,88-4,62]; $p < 0,001$), was einer Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit um 35,1% entspricht. In der Gesamtpopulation (Population mit niedrigem/mittlerem Tau + Population mit hohem Tau) betrug die Änderung des iADRS-Scores nach 76 Wochen gegenüber dem Ausgangswert -10,19 (95% KI, -11,22 bis -9,16) in der Donanemab-Gruppe und -13,11 (95% KI, -14,10 bis -12,13) in der Placebo-Gruppe (Differenz, 2,92 [95% KI, 1,51-4,33]; $p < 0,001$), was einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung um 22,3% entspricht. Für das CDR – SB in der Population mit niedrigem/mittlerem Tau betrug die Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen nach 76 Wochen -0,67 (95% KI, -0,95 bis -0,40), was einer 36%igen Verlangsamung der klinischen Progression gleichkommt. In der kombinierten Population betragen die Unterschiede im CDR-SB zwischen der Donanemab- und der Placebogruppe -0,70 (95% KI, -0,95 bis -0,45), entsprechend einer 28,9%igen Verlangsamung des klinischen Fortschritts. Bei allen sekundären klinischen Endpunkten wurden ähnliche Behandlungsvorteile festgestellt, wobei die Patient*innen mit niedrigem/mittlerem Tau im Allgemeinen größere Effektgrößen aufwiesen als die der Gesamtpopulation. Über die Studiendauer von 76 Monaten übersetzen sich diese Ergebnisse in eine Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit unter Donanemab in der Gruppe mit niedrigem/mittlerem Tau um 4,36 Monate auf dem iADRS und 7,53 Monate auf dem CDR-SB. In der Population mit niedrigem/mittlerem Tau sank der Amyloid-Load im Gehirn unter Donanemab um 88,0 Centiloide, in der kombinierten Tau Population verringerte sich der Amyloid-Load um 87,0 Centiloide. Die Prozentsätze der mit Donanemab behandelten Teilnehmer*innen in der Population mit niedrigem/mittlerem Tau, die eine Amyloid-Clearance erreichten, betragen 34,2% nach 24 Wochen und**

80,1% nach 76 Wochen. In der kombinierten Population wurde die Amyloid-Clearance bei 29,7% der Teilnehmer*innen nach 24 Wochen und bei 76,4% der Teilnehmer*innen nach 76 Wochen erreicht. Die Clearance nach 76 Wochen und die damit verbundene Biomarkerentwicklung der Alzheimer-Krankheit werden derzeit in der laufenden Verlängerungsstudie untersucht. Die Auswirkungen der Behandlung auf Biomarker der Alzheimer-Krankheit, die dem A β nachgeschaltet sind, waren unterschiedlich. Donanemab führte zu einer signifikanten Verringerung der P-tau217-Konzentrationen im Plasma, einem Marker für die A β -vermittelte Tau-Phosphorylierung und -Sekretion. Es wurde jedoch keine Wirkung auf das longitudinale Tau-PET in der frontalen Kortexregion festgestellt, was angesichts der signifikanten Wirkungen in der Phase-2-Studie mit Donanemab überraschend war.

Während der Trailblazer-Alz 2 Studie starben in der Donanemab-Gruppe 3 Teilnehmer*innen mit schwerwiegenden ARIA (2 heterozygote APOE- ϵ 4-Träger und ein Nicht-Träger; keinem wurden Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer verschrieben; ein Teilnehmer nahm die Behandlung nach dem Abklingen schwerer ARIA-E und schwerer ARIA-H wieder auf, und ein Teilnehmer hatte bei Studienbeginn eine superfizielle Siderose). **ARIA-E traten bei 24,0% in der Donanemab-Gruppe (gegenüber 1,9% in der Placebo – Gruppe) auf**, 6,1% erlebten symptomatische ARIA-E. **ARIA – H traten in 19,7% in der Therapiegruppe gegenüber 7,4% in der Placebo – Gruppe auf.** ARIA-E waren bei APOE ϵ 4-Nichtträger*innen zahlenmäßig weniger häufig als bei Träger*innen, wobei die Häufigkeit bei Homozygoten höher war (40,6%) als bei Heterozygoten (22,8%), verglichen mit APOE ϵ 4-Nichtträgern (15,7%). Die meisten Fälle (57,9%) von ersten ARIA-E traten nach etwa 3 Donanemab-Infusionen auf.

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 8,7% der Teilnehmer*innen in der Donanemab-Gruppe gemeldet.

Das Design von Trailblazer-Alz 2 umfasste zwei innovative Aspekte, die sich auf die Patientenversorgung auswirken könnten. Erstens wurde die Belastung mit Amyloidplaques mittels PET nach 24 und 52 Wochen bewertet, und Patient*innen, die im PET die vorgegebenen Abbruchschwellen erreichten, wurden von Donanemab auf Placebo umgestellt, was bei 52% der Patient*innen in der Behandlungsgruppe der Fall war. In Anbetracht des hohen Aufkommens an Patient*innen und der zu erwartenden Kosten für A β -gerichtete monoklonale Antikörper könnte eine begrenzte Therapiedauer die Durchführbarkeit der Behandlung erheblich steigern. Zweitens

wurden die Patienten nach dem Tau-PET-Basiswert stratifiziert, wobei Patient*innen in der Gruppe mit niedrigem/mittlerem Tau-Wert mehr profitierten, während Patient*innen in der Gruppe mit hohem Tau-Gehalt im Vergleich zu Placebo wenig bis gar keinen klinischen Nutzen hatten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass neben den klinischen Kriterien und der A β -Biomarker-Positivität auch die Einstufung von Tau entscheidend für die Identifizierung von Patient*innen, die am meisten profitieren würden, sein kann. Die Umsetzung dieser Verfahren in der klinischen Praxis wird jedoch angesichts des begrenzten Zugangs zu A β - und vor allem Tau-PET eine Herausforderung sein. Es sind weitere Arbeiten erforderlich, um festzustellen, ob blutbasierte Biomarker aufwändige PET-Untersuchungen bei der Messung der Amyloidsenkung und der Vorhersage des klinischen Ansprechens in Zukunft ersetzen könnten.

Hersteller Eli Lilly hat bekannt gegeben, dass die Zulassung für Donanemab bei der US-Arzneimittelbehörde FDA beantragt wurde. Für Europa hat Eli Lilly bisher keine Zulassungs-Beantragung des Wirkstoffes angekündigt.

Siehe auch grafische Darstellung zu „Details zu den Studien zu Lecanemab und Donanemab“.

Details zu den Studien zu Lecanemab und Donanemab

	Lecanemab	Donanemab
MCI due to AD, mild AD	MMSE>22	MMSE>20
Biomarkernachweis	Amyloid PET oder CSF	Amyloid und Tau PET
Dauer	18 mo = 72 wo	76 wo
Alter (Jahre)	50-90	60-85
Infusionsfrequenz	alle 2 Wo	alle 4 Wo
CDR SB	27.1%	36% (28.9%)*
IADRS	-	35.1% (22.3%)*
CDR- SB (Gewinn in Mo) im Zeitraum von 18 Monaten	5.3	7.5
Infusionsassoziierte Reaktionen	26.4 %	8.7%
ARIA - E	12.6%	24%
ARIA - H (gesamt)	17.3%	19.7%

* In Klammer Zahlen für Patient*innen mit niedrigem, mittlerem und hohem Tau im PET

Empfehlung zur angemessenen Verwendung

Die positiven Effekte von Lecanemab und Donanemab sind den Risiken gegenüberzustellen. In diesem Sinne wurden von verschiedenen Autoren Therapieempfehlungen veröffentlicht (10,11).

Sicherlich wird die Therapie in erster Linie für Patient*innen in frühklinischen Stadien der Alzheimer Erkrankung und mit positivem Amyloidnachweis zur Verfügung stehen. Patienten, die für eine solche Therapie in Frage kommen, müssen die klinischen Kriterien für eine **leichte kognitive Beeinträchtigung aufgrund von Alzheimer Erkrankung oder einer leichten Alzheimer-Demenz** erfüllen und einen **Biomarker-Nachweis für eine zugrundeliegende Amyloid – Pathologie (Amyloid-PET oder Liquor)** erfüllen. In Zukunft könnten Plasma-Biomarker zum Nachweis von unterschiedlichen Tau-Isoformen für das Screening von Patient*innen nützlich sein bzw. zum Ausschluss einer zugrundeliegenden Alzheimer Erkrankung dienen. Es ist aber unwahrscheinlich, dass Plasma-Biomarker in naher Zukunft in Europa Liquor - Biomarker oder Amyloid/Tau-PET vollständig ersetzen werden.

Wenn ARIA auftreten, sind sie meist asymptomatisch und bilden sich innerhalb von etwa 10 Wochen zurück. Wenn Symptome auftreten, sind sie in der Regel leicht, manifestieren sich klinisch als Kopfschmerzen, können aber auch schwerwiegendere Symptome wie epileptische Anfälle oder Verwirrheitszustände verursachen. In einigen Fällen können diese Ereignisse lebensbedrohlich sein und zum Tod führen. Es wird wichtig sein, risikomindernde Maßnahmen zu beachten. Mittels **MRT sollte vor Beginn der Therapie der Ausschluss von Patient*innen mit Anzeichen einer signifikanten zerebralen Amyloid-Angiopathie (CAA) sowie einer ausgeprägten Mikroangiopathie (Fazekas 3)** erfolgen. Ab Beginn der Behandlung muss die Durchführung von **MRT-Verlaufsuntersuchungen** in regelmäßigen Abständen erfolgen und konservative Algorithmen für die Unterbrechung oder den Abbruch der Behandlung bei Auftreten von ARIA müssen befolgt werden. **Eine MRT-Untersuchung sollte vor Beginn der Therapie, vor der fünften, siebten und 14. Infusion sowie nach einem Jahr durchgeführt werden.** Die Sensibilität für klinische Symptome im Zusammenhang mit ARIA bei Ärzt*innen, und einheitliche neuroradiologische Diagnosekriterien für ARIAs müssen etabliert werden.

Es wird von entscheidender Bedeutung sein, festzustellen, ob Patient*innen, die eine **Antikoagulation** erhalten, ein höheres Risiko für ARIA -H und damit verbundene

Komplikationen haben. Vorerst kommen Patient*innen, die eine Antikoagulation erhalten, nicht für eine Therapie mit monoklonalen Amyloid- β Antikörpern in Frage. Auch die Behandlung mit akuten Thrombolytika wird vorerst nicht empfohlen.

Das Expertengremium empfiehlt die Durchführung einer **APOE-Genotypisierung** und die Diskussion mit Patient*innen über ihren APOE-Status und ihr Risiko für die Entwicklung von ARIA. Die Bestimmung des APOE-Status ist wichtig angesichts des höheren Risikos von ARIA bei APOE ϵ 4-Trägern, insbesondere bei homozygoten Trägern. Die Beratung zum APOE-Genotyp wird selbst für Ärzt*innen mit Erfahrung in der Alzheimer-Therapie mehr Wissen, Zeit und Aufwand erfordern als bisher. Eine patientenzentrierte Diskussion mit gemeinsamer Entscheidungsfindung vor der Einleitung einer Behandlung wird empfohlen.

Ein **Register** muss ins Leben gerufen werden, um langfristige klinische Ergebnisse und unerwünschte Ereignisse zu verfolgen. International wird die Aufnahme von Patient*innen in das Alzheimer-Netzwerk für Behandlung und Diagnostik (ALZ-NET; www.alz-net.org) oder ähnliche Register empfohlen. Das Verständnis des langfristigen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils dieser Therapien unter realen Bedingungen wird für eine erfolgreiche Integration in die klinische Praxis entscheidend sein. Bemühungen zielen darauf ab, dies in das derzeit in Planung befindliche Demenz Qualitätsregister des Bundesministeriums zu integrieren. Da eine Zulassung für den Europäischen Raum für Lecanemab im Frühjahr 2024 erwartet werden kann, sind die Zeitläufe für die Planung des von der GÖG initiierten Registers eventuell zu lang und es wird erforderlich sein, ein eigenes nationales Register für diese Therapien zu erstellen, wobei Firmenunabhängigkeit anzustreben ist.

Schließlich weist das Expertengremium darauf hin, dass die klinischen Studiendaten hinsichtlich der **Verwendung dieser Antikörper in bestimmten Bevölkerungsgruppen**, darunter unterrepräsentierten Minderheitengruppen sowie Patienten mit autosomal dominanter Alzheimer-Krankheit und Patient*innen mit Down-Syndrom, Einschränkungen aufweisen. Die Besonderheiten von Lecanemab wie auch Donanemab bei diesen Patientengruppen müssen noch vollständig geklärt werden.

Eine wichtige Frage in der klinischen Praxis und für die Kostenträger ist auch, ob und wann die **Behandlung bei fortschreitender Demenz oder zunehmender**

Gebrechlichkeit abgebrochen werden sollte. Auch fehlen noch Empfehlungen, bezüglich des Monitoring von Amyloid-Biomarkern im Verlauf der Behandlung. Diese Fragen können jedoch erst beantwortet werden, wenn Daten über eine längerfristige Behandlung vorliegen.

Siehe auch grafische Darstellung zu „Empfehlungen zur angemessenen Anwendung“.



Diagnose einer Alzheimer Erkrankung in frühen Stadien (MMSE >20)

Gesicherte Biomarkerdiagnose (Amyloid PET oder AD Biomarker im Liquor)

MRT des Schädels zu Beginn der Therapie mit Ausschluss einer CAA und eines hohen vaskulären burdens
MRT im Verlauf der Therapie

Ausschluss von Patient*innen mit Antikoagulation, keine Thrombolyse

Bestimmung des APOE4 Genotyps und entsprechende Patientenaufklärung

Erstellung eines Registers

Aufklärung und Einverständnis des Patienten mit entsprechender Dokumentation

Versorgungsrelevante Aspekte

Prinzipiell ist davon auszugehen, dass die Verfügbarkeit krankheitsmodifizierender Therapien in den nächsten Jahren einen Paradigmenwechsel in der Diagnostik und Behandlung von Menschen mit Demenz bewirken wird. Das wachsende Bewusstsein für die Bedeutung einer frühen und exakten Diagnose wird vermutlich zu einer vermehrten Inanspruchnahme entsprechender Angebote führen.

Tatsächlich besteht derzeit eine große Diskrepanz zwischen der laut demographischen Überlegungen zu erwartenden, und der zum jetzigen Zeitpunkt in den bestehenden Spezialambulanzen behandelten Anzahl von Patient*innen, die für eine Therapie entsprechend der Einschlusskriterien der Lecanemab bzw. Donanemab-Studien für eine Behandlung in Frage kommen würden. Die Gründe hierfür sind komplex. Soziales Stigma auf Patient*innenseite und mangelnde

Verfügbarkeit einer kausalen Therapie der Alzheimer Demenz auf Ärzt*innenseite waren in den letzten Jahren sicherlich Gründe für niedrige frühe Diagnoseraten von Demenzerkrankungen in unserem Gesundheitssystem (12). Patient*innen kommen oft erst in späten Stadien der Erkrankung zu entsprechender fachärztlicher Abklärung, in welchen eine krankheitsmodifizierende Therapie nicht mehr zur Anwendung kommen kann. Weiters ist die für eine solche Therapie notwendige Diagnose mit Biomarkern (Amyloid PET oder AD Biomarker im Liquor) sehr aufwändig und daher nicht sehr weit verbreitet. Zusätzlich würden aus fachärztlicher Sicht aufgrund des derzeit bekannten Nebenwirkungsspektrums viele Patient*innen von einer Amyloid- β Antikörper Therapie ausgeschlossen werden (Patient*innen mit Mikroblutungen und/ oder zahlreichen mikroangiopathischen Läsionen, Patient*innen mit Antikoagulantientherapie). Um eine Amyloid- β Antikörper Therapie in den nächsten Jahren für eine breitere Bevölkerungsgruppe zu ermöglichen, sind folgende Schlüsselpunkte von Bedeutung:

1) Selektion der geeigneten Patient*innen:

In diesem Zusammenhang wird der Begriff des Patientenweges häufig bemüht. Überlegungen dazu gehen von einem 3-stufigen Ansatz aus.

Die erste Anlaufstelle für ältere Menschen mit subjektiv kognitivem Defizit könnten Fachärzt*innen für Allgemeinmedizin sein, die in einem Anamnesegespräch, einer orientierenden Abnahme von demenzrelevanten Laborwerten und einem kognitivem Screeningtest über das tatsächliche Risiko einer beginnenden Alzheimer Erkrankung und eine daraus folgende weitere Überweisung an Fachärzte für Neurologie bzw. Psychiatrie entscheiden. Welcher Screeningtest für frühe Phasen der Erkrankung sinnvoll ist und hier zum Einsatz kommt, ist sehr umstritten und müsste noch breit diskutiert werden.

Menschen, die ein erhöhtes Risiko einer beginnenden dementiellen Entwicklung haben, würden über die Fachärzt*innen eine spezifischere Abklärung mittels eines ausführlichen Tests bei Neuropsycholog*innen sowie einem MRT erhalten.

Diejenigen, die aufgrund der eingeholten Befunde den Verdacht auf eine Alzheimer Erkrankung in einem frühen Stadium haben, würden in spezialisierten Zentren eine weitere Biomarkerdiagnostik mittels Amyloid PET oder Analyse von Alzheimer Biomarkern im Liquor erfahren, und eine spezifische Abklärung der weiteren Ein- und

Ausschlusskriterien durchlaufen. Die Ein- und Ausschlusskriterien müssen sich an den randomisierten Studien und den Zulassungsbedingungen orientieren.

Lediglich wenige spezialisierte Zentren sollten zu Beginn über die Einstellung auf einen monoklonalen Antikörper entscheiden dürfen und diesen dann in Folge auch verabreichen. Die häufig auftretenden ARIA, die zwar meist asymptomatisch oder gering symptomatisch verlaufen, führen in seltenen Fällen zum Tod. Dies macht eine engmaschige und sehr sorgfältige Versorgung dieser Patient*innen mit entsprechenden klinischen und MRT-Kontrollen unabdingbar.

Siehe auch grafische Darstellung zu „Patientenweg“.

Patientenweg



Es ergeben sich potentiell mangelnde Ressourcen in den Bereichen

- Administration einschließlich Anfragenbeantwortung durch Patient*innen und Caregiver
- der allgemeinärztlichen niedergelassenen Begutachtung
- der fachärztlichen niedergelassenen Begutachtung
- der neuropsychologischen Testung bei Neuropsycholog*innen
- der MRT-Untersuchungen und der Verfügbarkeit von geschulten Radiologen
- der Verfügbarkeit von spezialisierten Zentren mit geschulten Fachärzt*innen mit Erfahrung in der Diagnostik im Demenzbereich einschließlich genetischer Aufklärung nach APOE-Testung (Memory Kliniken)

- g) der fachärztlichen Durchführung von Lumbalpunktion und Alzheimer Demenz Biomarker Analyse im Liquor
- h) des Amyloid PET und der Verfügbarkeit von geschulten Nuklearmedizinern
- i) Möglichkeit einer APOE Geno Typisierung

Niedergelassene Allgemeinärzte und Fachärzte, aber auch spezialisierte Memory Kliniken und Radiologen müssen geschult werden.

Zukünftig könnten blutbasierte Biomarker in Kombination mit einer kognitiven Beurteilung des Patienten eventuell eine ressourcenschonendere Alternative im niedergelassenen oder auch im Bereich der Memory Kliniken darstellen. Die Entwicklung solcher Ansätze ist derzeit aber noch nicht so weit ausgereift, dass sie zur baldigen Umsetzung herangezogen werden könnte.

2) Infusionsgabe:

Lecanemab und Donanemab wird 2-bzw 4-wöchentlich i.v. verabreicht. Derzeit gibt es keine ausreichende Verfügbarkeit von spezialisierten Zentren mit geschulten Fachärzt*innen mit Erfahrung in der Diagnostik im Demenzbereich (Memory Kliniken), die monoklonale Antikörper unter angegebenen Sicherheitsmaßnahmen verabreichen könnten (tagesklinische Memory Kliniken).

3) ARIA Management:

Bezüglich des häufigen Vorkommens der Nebenwirkung ARIA würden regelmäßige MRT-Kontrollen bei Patient* innen unter Therapie nötig sein. In der Verschreibungsinformation der USA wird ein MRT vor Beginn der Therapie und danach vor der 5., 7., 14. Infusion und nach einem Jahr empfohlen. Beim Auftreten von ARIA wäre ein noch engmaschigeres MRT-Monitoring nötig.

Radiologen müssen auf valide Beurteilung diese MRT-Veränderungen geschult werden.

4) Patient* innenregister:

Um entsprechende Anwendungs – und Sicherheitserfahrungen mit dieser Therapie zu machen, wäre ein Patientenregister und zumindest zu Beginn der Therapie eine kontrollierte Verabreichung in dafür ausgebildeten spezialisierten Einrichtungen nötig. Dies wird auch in der Verschreibungsinformation der USA vorgeschrieben.

5) Kommunikationskonzept:

Im Falle der Verfügbarkeit von Amyloid- β Antikörpertherapien ist die Erstellung eines Kommunikationskonzepts für Ärzt*innen erforderlich, damit Erwartungen, Vor- und Nachteile der Therapie für Patient*innen und deren Angehörige patient*innenadäquat kommuniziert werden.

Die neuen monoklonalen Amyloid - β Antikörper sind für Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit angezeigt. Der Nutzen oder das Risiko dieser Substanzen bei asymptomatischen Personen, bei Personen mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz, bei gemischt- vaskulärer Alzheimer-Demenz oder bei anderen Krankheiten, die Gedächtnisverlust und kognitive Beeinträchtigungen verursachen, wurde nicht geprüft. Es ist aber zu erwarten, dass diese Patienten sich für eine Behandlung mit den neuen Therapien melden. Eine transparente Darstellung muss erarbeitet und festgelegt werden, warum die krankheitsmodifizierende Therapie für diese Patienten derzeit nicht in Frage kommt.

Die Darstellung der klinischen Wirkungen des Medikaments in für Patienten verständlichen Maßstäben, z. B. in Form von gewonnener Zeit hinsichtlich kognitiver Verschlechterung, kann bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung helfen. Für die in Frage kommenden Patienten sind unter anderem folgende Faktoren wichtig: 1) Verständnis dafür, dass die Wirksamkeit der neuen Therapien zum jetzigen Erkenntnisstand vermutlich nur moderat ist, 2) Verständnis für das Risiko eines Hirnödems oder einer Blutung, 3) Verständnis dafür, dass es sich um eine zweimal oder einmal monatlich zu verabreichende Infusion handelt, die regelmäßige Kontrollen erfordert.

Weiters wird vor der Einstellung auf diese Therapien im Hinblick auf Risikominimierung von ARIA eine genetische Testung des APOE-Genotyps nötig sein. Auch hier müssen entsprechende genetische Befunde sachlich richtig vermittelt werden können, insbesondere da sie auch Implikationen für Nachkommen der Patient*innen haben.

Geschätzte benötigte Ressourcen für eine adäquate Betreuung

In einem gemeinsamen Diskussionsprozess hat der Vorstand der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft nachfolgende Schätzungen über mögliche zu erwartende Ressourcennotwendigkeiten erarbeitet. Diese beinhalten einerseits Angaben zum Selektionsprozess, der zur Stellung einer Therapieindikation nötig ist (Erstkontakt und Zweitkontakt), als auch Angaben zu Notwendigkeiten, die sich durch die Verabreichung der neuen intravenösen Alzheimer Therapien ergeben würden (Einstellung MAB). Diese sind zum jetzigen Zeitpunkt als präliminär zu betrachten, auch wurde mit den unterschiedlichen Berufsgruppen bisher keine strukturierte, abschließende Diskussion geführt.

Siehe auch Darstellung im angehängten Excel file „ÖAGÖGN_MAB“.

Referenzen:

1. Aisen PS, Cummings J, Jack CR Jr, Morris JC, Sperling R, Frölich L, Jones RW, Dowsett SA, Matthews BR, Raskin J, Scheltens P, Dubois B. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Aug 9;9(1):60
2. Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. The Amyloid- β Oligomer Hypothesis: Beginning of the Third Decade. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(s1):S567-S610
3. Braak H, Feldengut S, Del Tredici K. Pathogenese und Prävention des M. Alzheimer: Wann und auf welche Weise beginnt der pathologische Prozess? [Pathogenesis and prevention of Alzheimer's disease: when and in what way does the pathological process begin?]. *Nervenarzt.* 2013 Apr;84(4):477-82
4. Oboudiyat C, Glazer H, Seifan A, Greer C, Isaacson RS. Alzheimer's disease. *Semin Neurol.* 2013 Sep;33(4):313-29
6. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 5;388(1):9-21
7. Swanson, C.J., Zhang, Y., Dhadda, S. et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alz Res Therapy* 13, 80 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8>
8. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* Published online July 17, 2023. doi:10.1001/jama.2023.13239
9. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1691-1704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33720637.

10. Frölich, L., Jessen, F. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations — A Commentary from a European Perspective. *J Prev Alzheimers Dis* 10, 357–358 (2023). <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.44>
 11. Cummings, J., Apostolova, L., Rabinovici, G.D. et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* 10, 362–377 (2023). <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.30>
 14. Giorelli M. Current and future perspectives of an early diagnosis of cognitive impairment. *Front Neurol.* 2023 Apr 5;14:1171681. doi: 10.3389/fneur.2023.1171681. PMID: 37090988; PMCID: PMC10113481.
-

	Neurologe/Psychiater	Psychologie	DGKP	MTD	Labor	Radiologie	Admin	Gesamt in Minuten	Gesamt in Stunden
1 Pat. gesamt	2750	330	7900	30	0	210	1170	12390	206,5
Erstkontakt gesamt	90	90	200	30	0	60	90	560	9,3
Zweitkontakt gesamt	210						30	240	4,0
Infusionszyklus (35 Infusionen)	2450	240	7700			150	1050	11590	193,2

Erstkontakt Aufschlüsselung					Anmerkung:
Erstgespräch	60				15 Anamnese, NS, MMSE
Blutabnahme			20		
Neuropsychologie		90			15
MRT					15 Slots? Standardisiertes Protokoll
Lumbalpunktion	30		180		15 DGKP incl 3 h Patientenbeobachtung nach LP
Liquorbefund				30	15 Standardisiertes Vorgehen
PET					15 Slots? Standardisiertes Protokoll

Zweitkontakt Aufschlüsselung					
Zweitgespräch	60				15
Arztbrief	60				15
Risk Benefit MAB Einstellung	60				ARIA, APOE, MRT
Apoe Testung mit Aufklärung	30				Genetisches Risiko der Nachkommen

Einstellung MAB Start Infusion					
CDR SB zum Zeitpunkt 0		60			Maximale Therapie über 18 Monate, insgesmat 36 Infusionen Zielparameter als follow up bei Therapie
Infusion	30		210		10 DGKP incl 3 h Patientenbeobachtung nach Infusion
Brief schreiben pro Infusion	20		10		20
Registereintrag pro Infusion	20				
Zusatzdiagnostik im Infusionszyklus					
MRT mind. 4x über 18 Monate				120	MRT KO vor der 5., 7. und 14. Infusion sowie nach einem Jahr
CDR SB zum Zeitpunkt 6, 12 und 18 Mo		180			Zielparameter als follow up bei Therapie
PET zum Zeitpunkt 18 Mo				30	Zielparameter als follow up bei Therapie
Gesamt für 1. Infusion	70	60	220		30
Gesamt für 35 Infusionen	2450	240	7700	150	1050

Keine zusätzlichen Berechnungen bei Auftreten von ARIA beinhaltet