

# Alzheimer-Antikörper Lecanemab – nun also doch?

Entgegen seiner früheren Haltung hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA dem öffentlichen Druck nachgegeben und im November 2024 die Zulassung des Amyloid-Antikörpers Lecanemab (Leqembi) zur Alzheimer-Behandlung empfohlen, was aber nicht zur Zulassung führte, sondern zu einer weiteren Runde von Rückfragen der EU-Kommission. Erst nach deren Beantwortung erteilte sie im April 2025 die Marktzulassung, wenn auch unter erheblichen Auflagen. Kritische Stimmen halten dies weiterhin für eine Fehlentscheidung, da Art und Schweregrad der Nebenwirkungen den klinischen Nutzen nicht aufwiegen.

Der gentechnisch in Ovarialzellen des Chinesischen Zwerghamsters (CHO-Zellen) hergestellte humanisierte murine Antikörper Lecanemab verhindert die Ablagerung von Beta-Amyloid in betroffenen Hirnarealen von Patienten mit Alzheimer-Demenz. Nach einem mehr als holprigen Verfahren von der EU-Kommission zugelassen (1), steht er als Handelspräparat Leqembi auch in Deutschland zur Verfügung. Aber keineswegs allen Alzheimer-Patientinnen und -Patienten.

Zunächst müssen sich Patientinnen und Patienten in einem sehr frühen Stadium der Alzheimer-Erkrankung befinden, also noch nicht die typische Symptomatik haben. Das zu erkennen, ist eine Herausforderung, da zur Diagnose-Sicherung aufwendige Kognitionstests durchgeführt werden müssen, was nur spezialisierte Praxen und Zentren beherrschen, sowie Untersuchungen des Liquors und/oder Bildgebung des Gehirns mit Magnetresonanztomografie (MRT) oder, noch besser, mit Amyloid-PET/CT. Auch nach dieser Diagnose-Sicherung darf Lecanemab noch nicht eingesetzt werden. Vorab ist eine genetische Analyse der ApoE-ε4-Konstellation erforderlich. Das auch als Risikogen bezeichnete ApoE-ε4 erhöht die Wahrscheinlichkeit, an Alzheimer zu erkranken. Nur Patienten ohne oder mit einer Kopie des ApoE-ε4-Gens kommen für die Behandlung infrage. Bei zwei Kopien ist die Behandlung ausgeschlossen, da zudem bei ApoE-ε4-Homozygoten die typischen Nebenwirkungen (siehe unten) häufiger und schwerer sind als bei Heterozygoten und Nichtträgern.

Sobald die Indikation zum Einsatz von Lecanemab gesichert ist, müssen therapiebegleitende MRT-Untersuchungen zur Detektion von Nebenwirkungen erfolgen, zunächst alle drei Monate, bei auffälligen Befunden ein- oder zweiwöchentlich. Angesichts der bestehenden Belastungen des Gesundheitssystem eine praktisch kaum zu realisierende Vorgehensweise. Ganz abgesehen von der erheblichen Belastung für den Patienten, die laut Definition bisher nichts oder kaum etwas von der Erkrankung spüren.

Warum diese restriktiven Anforderungen an Diagnostik und Überwachung? Es ist das kritisierte Missverhältnis zwischen geringem klinisch-therapeutischem Effekt und erheblichem Nebenwirkungsrisiko. Bei 13 % der Studienteilnehmer verursachte Lecanemab begrenzte Hirnschwellungen (Hirnodeme). Bei jedem sechsten Patienten traten Blutungen in bestimmten Hirnarealen auf. Glücklicherweise waren diese als ARIA bezeichneten Störungen in der Mehrzahl der Fälle nur im MRT nachweisbar und verursachten wenig klinische Symptome. Bei rund 3 % der Studienteilnehmer ging die durch Lecanemab verursachte Hirnschwellung jedoch mit Kopfschmerzen, Sehstörungen und Verwirrtheit einher. Bei knapp 1 % trat eine große Hirnblutung mit zum Teil schweren neurologischen Symptomen auf.

Mühlbauer, B.

## Literatur

1 European Commission. Commission authorises medicine for treatment of early Alzheimer's disease. Press Release; 15.4.2025. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/newsroom/sante/items/879055/en>.

ARIA als unerwünschte Wirkung dieses therapeutischen Prinzips sind nicht neu. Bereits von den beiden anderen gegen Beta-Amyloid gerichteten monoklonalen Antikörpern Aducanumab und Donanemab ist diese möglicherweise invalidisierende oder lebensbedrohliche Nebenwirkung bekannt. Aducanumab wurde nach kurzer Zeit wieder vom Markt genommen. Ob Donanemab die Zulassungshürde der EMA schaffen wird, bleibt abzuwarten.

Die Alzheimer-Demenz stellt zweifellos eine schwerwiegende Erkrankung dar, für die bislang keine wirksame Therapie verfügbar ist. Die auf Beta-Amyloid abzielende Antikörperstrategie erscheint plausibel und zeigt auf der Ebene von Surrogatparametern eine nachweisbare Wirksamkeit. Vielleicht wären die genannten Nebenwirkungen vertretbar, besäße Lecanemab eine patientenrelevante Effektivität. Der Blick auf die Daten ist eher ernüchternd.

Für die klinische Verbesserung durch Lecanemab wird eine Verringerung im Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR-SB) angeführt, ein 18-Punkte-Score für die Bewertung der kognitiven Funktionen. Der durchschnittliche Baseline-Score von 3,2, entsprechend einer milden kognitiven Beeinträchtigung, verschlechterte sich innerhalb von 18 Monaten auf 4,86 unter Placebo und auf 4,41 unter Lecanemab (2). Der relative Unterschied von 0,45 ist nur knapp die Hälfte dessen, was typischerweise als von den Patienten wahrgenommener klinischer Effekt angenommen wird (3). Dass der klinische Effekt selbst im Vergleich, zu dem am häufigsten bei M. Alzheimer eingesetzten Acetylcholinesterase-Inhibitor Donepezil enttäuschend ist, wurde in einem früheren AVP-Artikel beschrieben (4).

Ob sich der Effektunterschied zwischen Lecanemab und Placebo bei längerfristiger Anwendung vergrößert, müssen aktuelle und zukünftige Studien erst noch erweisen. Bis auf weiteres ist die Ärzteschaft gut beraten, bei Menschen, die an frühem M. Alzheimer erkrankt sind oder dies befürchten, die Erwartungen an die  $\beta$ -Amyloid-Antikörper zu dämpfen und das aufwendige Procedere sowie Nutzen-Risiko-Verhältnis nüchtern zu erläutern. Vordringlich, vermutlich für die Mehrheit der Patienten, ist die Vermittlung der Information, dass diese therapeutische Strategie bei bereits relevanter klinischer Symptomatik nicht mehr infrage kommt.

#### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

2 van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* 2023; 388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.

3 Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, Delmar P, Pross N, Qin S et al. Establishing Clinically Meaningful Change on Outcome Assessments Frequently Used in Trials of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2023; 10(1):9–18. doi: 10.14283/jpad.2022.102.

4 Mühlbauer B. Alzheimer-Antikörper erhält keine Zulassung – ein patientenorientierter Beschluss der EMA. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2024; 51(2):176–8.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer