

Alzheimer: Sind anhaltende Antikörper-Behandlung und Blut-Biomarker der Schlüssel?

Datum: 23.08.2023

Original Titel:

Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study

Kurz & fundiert

- Alzheimerkrankheit: Ablagerungen von A β -Amyloid zentral
- Lecanemab: humanisierter monoklonaler Antikörper gegen A β (lösliche Protofibrillen)
- Analyse der Wirksamkeit von Lecanemab in Doppelblindstudie, Behandlungspause und offener Erweiterung
- Effektiver Abbau von Amyloid-Ablagerungen
- Behandlungslücke: Anstieg von Serum-A β 42/40-Verhältnis und p-tau181-Spiegel schneller als Ablagerungen
- Anhaltende Behandlung vermutlich wichtig
- Wichtige Biomarker: A β 42/40-Verhältnis und p-tau181-Spiegel

MedWiss - Eine Reihe von Wirkstoffen versucht, Ablagerungen von A β -Amyloid bei der Alzheimerkrankheit aufzulösen. Der monoklonale Antikörper Lecanemab zielt dabei auf Vorstufen der Ablagerungen, und zwar noch lösliche Protofibrillen von A β . Er zeigte sich in einer Doppelblindstudie und offenen Erweiterungsstudie als effektiv zur Auflösung von Ablagerungen und Verbesserung von Blutwerten. Eine Behandlungslücke zwischen randomisierter und offener Studienphase zeigte zudem, dass eine fortlaufende Behandlung und vermutlich Normalisierung der Blutwerte A β 42/40-Verhältnis und p-tau181-Spiegel notwendig sein könnten für eine effektive Verlangsamung des Krankheitsfortschritts.

Im Verlauf der Alzheimerkrankheit kommt es zu zunehmenden Ablagerungen des Proteins A β in Form von Amyloid-Plaques sowie zu Ablagerungen von Fibrillen des Tau-Proteins im Gehirn. Lecanemab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen A β in seiner noch löslichen, aber bereits Protofibrillen-Form, die sich zunehmend zu längeren Fibrillen (in der sogenannten Amyloid-Konfiguration) anlagert. Lecanemab zeigte sich effektiv zur Reduktion von fibrillärer Amyloid-Reduktion und verlangsamte den klinischen Verlauf bei früher Alzheimerkrankheit. Die vorliegende Analyse untersuchte nun die Wirksamkeit von Lecanemab in unterschiedlichen Phasen einer Doppelblind-Studie und offenen Erweiterungsstudie.

Ablagerungen von A β -Amyloid abbauen kann Alzheimerkrankheit bremsen

Die Analyse basiert auf Daten der Lecanemab-Studie 201 mit einer verblindeten Phase, einer offenen (open-label) Erweiterung und einer Phase zwischen verblindeter und offener Studienperiode. In der randomisierten, placebokontrollierten Studie erhielten 856 Studienteilnehmer alle zwei Wochen eine von 5 verschiedenen Dosierungen von Lecanemab oder ein Placebo. In der offenen Erweiterung erhielten die Teilnehmer alle zwei Wochen Lecanemab (10 mg/kg) für bis zu 24 Monate. Die dazwischen liegende Phase ohne Behandlung umfasste zwischen 9 und 59 Monaten (Durchschnitt 24 Monate).

Analyse der Wirksamkeit von Lecanemab in Doppelblindstudie, Behandlungspause und offener Erweiterung

Nach 12 und 18 Monaten in der doppelblinden Behandlungsphase erreichte Lecanemab eine dosisabhängige Reduktion von Amyloid-Ablagerungen im Gehirn. Diese Bildgebungs-Ergebnisse (Positron-Emissionstomographie, PET) ging einher mit korrespondierenden Änderungen von Blutwerten und einem verlangsamten Abbau der Denkleistung.

In der Behandlungslücke zwischen Doppelblind-Phase und offener Erweiterung war die klinische Progression der Alzheimerkrankheit vergleichbar zwischen Patienten, die zuvor Lecanemab erhalten hatten und Patienten der Placebo-Gruppe. Allerdings blieb ein klinischer Behandlungsunterschied zwischen Wirkstoff und Placebo in dieser behandlungsfreien Phase über im Schnitt 24 Monate erhalten. In dieser Phase stiegen Blutwerte (A β 42/40-Verhältnis und p-tau181-Spiegel) rascher auf Werte vor Behandlungsbeginn an, als die im PET-Verfahren dargestellte Amyloid-Menge.

Reduktion von Amyloid-Plaques und langsamerer klinischer Verlauf mit Lecanemab

Zu Beginn der offenen Erweiterung waren Behandlungsunterschiede im Vergleich zu Placebo nach 18 Monaten der randomisierten Studienphase weiterhin nachweisbar. In der offenen Erweiterung reduzierte Lecanemab die im PET nachweisbaren Amyloid-Ablagerungen weiter und verbesserte das A β 42/40-Verhältnis sowie die p-tau181-Spiegel im Blutserum.

Anhaltende Behandlung vermutlich wichtig

Die Behandlung mit Lecanemab erreichte somit eine signifikante Reduktion der Amyloid-Plaques und verlangsamte den klinischen Verlauf der Alzheimerkrankheit. Die Daten deuten darauf, dass eine rasche und anhaltende Reduktion der Amyloid-Ablagerungen mit klinischen Vorteilen korreliert und potenziell krankheitsmodifizierende Effekte hat. Dies wurde durch erhobene Blutwerte unterstützt.

Wichtige Biomarker: A β 42/40-Verhältnis und p-tau181-Spiegel

Auf der Basis dieser Studiendaten scheint die fortlaufende Behandlung mit Lecanemab zur Entfernung von A β -Protofibrillen in der frühen Erkrankungsphase auch dann vorteilhaft zu sein, wenn im PET keine Amyloid-Ablagerungen im Gehirn mehr nachweisbar sind. Dies liegt vermutlich an anderen Formen von Amyloid, die nicht im PET erkennbar sind, vermuten die Autoren. Vielmehr könnten die Normalisierung von A β 42/40-Verhältnis und p-tau181-Spiegel im Blut womöglich bessere Marker zur Einschätzung krankheitsmodifizierender Effekte bei der Alzheimerkrankheit darstellen.

Referenzen:

McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Swanson CJ, Reyderman L, Kanekiyo M, Koyama A, Irizarry M, Kramer LD, Bateman RJ. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the

randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther.* 2022 Dec 21;14(1):191. doi: 10.1186/s13195-022-01124-2. PMID: 36544184; PMCID: PMC9768996.