

Ist ein Fortschritt in der Therapie des Morbus Alzheimer in Sicht?

Eine aktuelle Publikation zur experimentellen Immuntherapie bei Morbus Alzheimer (MA) in einer sehr angesehenen Zeitschrift (1) hat kürzlich für große Aufmerksamkeit in den Medien gesorgt. Demnach scheint es einen Fortschritt zu geben mit einem Therapieansatz bei MA, der vereinfachend und sehr euphorisch bereits als "Impfung gegen das Vergessen" bezeichnet wurde (2, 3). Nach der sog. Amyloid-Hypothese ist das bei Patienten mit MA im Gehirn als Plaques abgelagerte und nicht abgeräumte Amyloid beta (A β) nicht wirkungslos, sondern für die vielfältigen morphologischen und funktionellen Abbauprozesse mitverantwortlich. Nun wurde nachgewiesen, dass ein monoklonaler Antikörper (Aducanumab = BIIB037) an diese A β -Aggregate bindet und Mikrogliazellen diese mit Antikörpern markierten Plaques aus dem Gehirn abräumen, zumindest im Mausmodell.

Dass dieses Konzept auch beim Menschen funktioniert, glaubt nun eine Gruppe aus Cambridge/Massachusetts und Zürich nachgewiesen zu haben (1). Die Studie ist eine Phase-I-Studie, dient also nicht zum Nachweis der Wirksamkeit, sondern der Dosisfindung bzw. der Ermittlung von pharmakokinetischen und – falls möglich – pharmakodynamischen Eigenschaften des Antikörpers. Weil die Daten nicht an gesunden Probanden, sondern bereits an Patienten mit MA ermittelt wurden, ist sie als Phase-Ib-Studie deklariert. Primärer Studienendpunkt sind unerwünschte Ereignisse über einen Zeitraum von vier Jahren. Sekundäre Endpunkte sind pharmakokinetische Eigenschaften, immunologische Reaktionen und Veränderungen im PET-CT (vgl. 4) des Gehirns, speziell das Verhalten der Ablagerungen von A β . Die nun publizierten Daten sind Zwischenergebnisse nach 12 Monaten, d.h. die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Fast alle Autoren (26 von 27) sind oder waren Angestellte und Aktionäre der Firmen Biogen und Neurimmune, die den Antikörper entwickelt haben.

Insgesamt wurden an 33 Studienorten in den USA 165 Patienten eingeschlossen. Über die Zahl der gescreenten Patienten, die Art der Aufklärung und der Einwilligung wird nicht berichtet. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer prodromalen oder frühen Form von MA. Die Diagnose wurde von den behandelnden Ärzten an Hand von Funktionstests gestellt, z.B. Mini-Mental-State-Examination (MMSE; vgl. 5) oder global Clinical Dementia Rating (CDR; vgl. 6) sowie einem bildgebenden Verfahren (Florbetapir-PET; 7). Andere pathologische Veränderungen im Gehirn wurden mittels zerebralen MRI ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 72,6 Jahre alt, 50% waren weiblich, 41% hatten eine prodromale und 59% eine milde Form des MA. Der mittlere MMSE-Wert betrug bei Studienbeginn $24,2 \pm 3,5$ Punkte (maximal 30) und der sog. PET SUVR composite Score (Standard Uptake Value Ratio), ein Maß für die Amyloidlast, betrug $1,44 \pm 0,17$ (s.u.).

Die Patienten erhielten über ein Jahr monatlich eine Plazebo- oder Aducanumab-Infusion. Es gab fünf Gruppen: ein Plazeboarm (n = 40) und vier Arme mit unterschiedlichen Antikörper-Dosierungen (1, 3,

6, oder 10 mg/kg KG; Größe der Gruppen: n = 30-32). Bei 40 von 165 Patienten (24,2%) wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, bei 12,1% wegen Nebenwirkungen. Die häufigsten waren sog. Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA) im Verlauf des zerebralen MRI (n = 34) sowie Kopfschmerzen und Infekte (Harnwege, obere Luftwege). Patienten mit ARIA (27 der 34) hatten ein fokales Hirnödeme, wahrscheinlich ausgelöst durch eine reaktive Entzündung. Solche Ödeme wurden bei keinem der Patienten mit Plazebo, aber – dosisabhängig – bei 3%-41% der Patienten gesehen, die den Antikörper erhielten. Bei 15 von 27 Patienten mit Hirnödeme wurde die Studie abgebrochen. Alle Patienten mit einem ARIA wurden, da zur Verlaufskontrolle dieser Nebenwirkung häufigere MRI erforderlich waren, teilweise entblindet, d.h. also rund ein Drittel aller mit Verum Behandelten.

Die Behandlung mit Aducanumab führte nach einem Jahr dosisabhängig zu einer Abnahme des PET SUVR composite Score, also zu einer Verminderung des A β (Plazebo: +0,003 vs. Verum -0,055 bis -0,26 im Vergleich zum Ausgangswert von $1,44 \pm 0,17$). Hierbei handelt es sich allerdings nicht um eine Intention-to-treat-Analyse, sondern um die Ergebnisse der Patienten unter laufender Behandlung (30 mit Plazebo, 91 mit Verum). Der prognostische Wert des verwendeten Scores für den Verlauf bei MA wird nicht weiter erläutert. Klinische Veränderungen wurden auch erfasst. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass die Studie hierfür weder ausgelegt noch ausreichend statistisch gewertet war. Sie berichten trotzdem über eine dosisabhängige Verlangsamung der funktionellen Verschlechterung, z.B. beim MMSE: -2,8 mit Plazebo vs. -2,1 bzw. -0,7 bzw. -1,9 bzw. -0,5 Punkte mit Aducanumab.

Eigentlich sollten Zwischenergebnisse von Phase-I-Studien mit ihren vielen potenziellen Störfaktoren hier nicht besprochen werden. Andere pharmazeutische Unternehmer (pU), die das gleiche Konzept verfolgt haben, nämlich A β -Plaques mit Hilfe monoklonaler humanisierter Antikörper zu entfernen, z.B. Solanezumab (8) oder Bapineuzumab (9), sind mit weit größeren Phase-III-Studien (> 1.000 Patienten) gescheitert. In ihnen wurde nicht, wie in dieser Studie (1) ein Surrogat als Endpunkt der Wirksamkeit bewertet, sondern bereits klinische Ergebnisse. Somit steht das auf pathophysiologischen Hypothesen basierende Behandlungskonzept als Ganzes noch auf dem Prüfstand (10). Es bleibt abzuwarten, ob Aducanumab nicht nur hilft, A β -Plaques abzubauen, sondern auch die neurodegenerativen Veränderungen und damit die kognitiven Verschlechterungen bei Patienten mit MA deutlich zu verlangsamen. Ein wissenschaftlicher Fortschritt ist möglicherweise erreicht, aber von einem Durchbruch in der Behandlung oder gar in der Prävention kann nach unserer Meinung, aber auch nach einem kritischen Kommentar in der Neuen Zürcher Zeitung, nicht gesprochen werden (11).

Fazit: Ablagerungen von Amyloid beta im Gehirn von Patienten mit Morbus Alzheimer können offenbar durch wiederholte Injektionen des Antikörpers Aducanumab reduziert werden. Dies zeigen präklinische Daten an Mausmodellen und aktuelle Zwischenergebnisse einer Phase-I-Studie, die viel Aufmerksamkeit in den Medien hervorgerufen hat. Ob durch ein solches Konzept auch der kognitive Abbau wirksam gebremst werden kann, ist ungewiss und somit auch die Nutzen-Risiko-Relation.

Literatur

1. Sevigny, J., et al. (PRIME): Nature 2016, **537**, 50. [Link zur Quelle](#)

2. <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/alzheimer-antikoeper-zerstoert-eiweissablagerungen-im-gehirn-a-1110334.html> [Link zur Quelle](#)
3. <http://www.welt.de/gesundheit/article155645438/Eine-Impfung-soll-die-Alzheimer-Epidemie-stoppen.html> [Link zur Quelle](#)
4. http://www.nuklearmedizin.de/docs/petct_broschur.pdf [Link zur Quelle](#)
5. <https://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/geriatriische-onkologie/MMSE%20Folstein.pdf> [Link zur Quelle](#)
6. Hughes,C.P, et al.: Br. J. Psychiatry 1982, **140**, 566. [Link zur Quelle](#)
7. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002422/WC500137635.pdf [Link zur Quelle](#)
8. Doodey,R.S., et al. (EXPEDITION 1 und 2): N. Engl. J. Med. 2014, **370**, 311. [Link zur Quelle](#)
9. Salloway,S., et al.: N. Engl. J. Med. 2014, **370**, 322. [Link zur Quelle](#)
10. <http://deutsch.medscape.com/artikel/4901849> [Link zur Quelle](#)
11. <http://www.nzz.ch/meinung/kommentare/alzheimerdemenz-warten-auf-den-durchbruch-ld.114358> [Link zur Quelle](#)