

Neue Therapieoptionen bei Alzheimer-Demenz? [CME]

Zusammenfassung

Immer mehr Therapieversuche zielen bei der Alzheimer Demenz (AD) darauf ab, zerebrale Ablagerungen pathologischer Eiweiße (Amyloid, Tau-Proteine), die als möglicherweise ursächlich angesehen werden, frühzeitig zu entfernen. Nachdem erste Studien zur sog. „Amyloid-Targeting-Therapie“ klinisch nicht erfolgreich verliefen, gibt es inzwischen aus Phase-III-Studien mit verschiedenen Antikörpern günstigere Ergebnisse. Die Antikörper binden an das Amyloid im Gehirn, welches dann durch das körpereigene Immunsystem größtenteils eliminiert wird. Die klinischen Effekte sind sehr klein und nicht konsistent. Zudem birgt die Behandlung Risiken: Therapiebedingt kommt es zu Ödemen und Einblutungen im Gehirn. Deshalb muss die Therapie eng und aufwändig überwacht werden. Zur Frage, wer von den vielen Betroffenen diese teure Behandlung erhalten soll, wird es eine sehr komplexe medizinethische Diskussion geben müssen.

In Deutschland sind von 83 Mio. Einwohnern etwa 700.000 Menschen an einer Alzheimer-Demenz (AD) erkrankt, und jedes Jahr wird die Diagnose bei 200.000 Menschen neu gestellt (Prävalenz um 1%; ^[1]). Die Schätzungen für Österreich für das Jahr 2030 lauten: Prävalenz 117.000 und Inzidenz 24.000, bei 9 Mio. Einwohnern ^[2]. Etwa 15% der Betroffenen sind zwischen 65 und 74 Jahre, 50% zwischen 75 und 84 und 35% ≥ 85 Jahre alt ^[3]. Wegen der Altersentwicklung ist mit erheblichen Zunahmen in den nächsten Jahren zu rechnen.

Der AD geht über 15 bis 20 Jahre eine *präklinische Phase* voraus, ohne Symptome, aber mit charakteristischen Veränderungen in der Bildgebung (zerebrales MRT, PET-CT) und im Liquor. Es folgt eine 3 bis 6 Jahre dauernde „*Prodromalperiode*“ mit ersten kognitiven Beeinträchtigungen („mild cognitive impairment“ = MCI), meist Störungen des Kurzzeitgedächtnisses oder Wortfindungsstörungen. Im *Frühstadium der AD* werden die Betroffenen vergesslich und sie haben Konzentrationsschwierigkeiten. Ein unabhängiges Leben ist mit Unterstützung bei komplexeren Tätigkeiten aber noch weitgehend möglich. Im *mittleren Stadium der AD* nimmt die Vergesslichkeit zu, und es treten Sprach- und Orientierungsprobleme auf. Außerdem kommt es häufig zu Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus, Misstrauen und aggressivem Verhalten. Die Aktivitäten des täglichen Lebens sind nur noch mit Hilfe möglich. Im *fortgeschrittenen Stadium der AD* werden Gespräche zunehmend unmöglich, und vertraute Personen werden oft nicht mehr erkannt. Die Betroffenen sind nun vollständig auf fremde Hilfe angewiesen. Das *Endstadium* ist gekennzeichnet durch körperliche Schwäche, Stürze, Dehydrierung, Unterernährung und Infektionen. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach Diagnosestellung liegt zwischen 8 und 10 Jahren ^[4].

Das Fortschreiten der AD kann anhand verschiedener Funktionstests gemessen werden. Der „Mini-Mental State Examination“ (MMSE) und der „Montreal Cognitive Assessment“ (MoCA)-Test sind Screeninginstrumente, die aber auch zur Graduierung verwendet werden. AD-Patienten verlieren durchschnittlich 3-3,5 Punkte pro Jahr im MMSE ^[3]. Außerdem gibt es viele weitere, differenziertere Tests mit Vor- und Nachteilen, wie z.B. die „Clinical Dementia Rating“ (CDR)-Skala oder die „Cognitive subscale of the Alzheimer’s Disease Assessment Scale“ (ADAS-cog).

Die genauen Ursachen der AD sind weiterhin unklar. Bei jungen Patienten und positiver Familienanamnese finden sich häufig Mutationen in Genen bestimmter Proteine, wie dem „Amyloid Precursor Protein“ (APP) oder Präsenilin (PSEN). Meist liegt aber eine sporadisch auftretende Form vor. Bei älteren Patienten ist oft die Variante 4 des Apolipoproteins E (ApoE4) nachweisbar ^[5]. Ein gesunder Lebensstil mit viel Bewegung und mediterraner Ernährung, eine konsequente Blutdruckkontrolle und auch höhere Bildung scheinen statistisch einen gewissen protektiven Effekt zu haben. Welche Rolle Infektionen, Depressionen, Stoffwechselerkrankungen, Hirntraumata, Alkohol, Rauchen oder auch Medikamente bei der Entstehung der AD spielen, ist noch weitgehend unklar.

Neuropathologisch ist die AD u.a. gekennzeichnet durch eine Anhäufung von extrazellulärem Beta-Amyloid (Beta-A) im Gehirn. Dabei handelt es sich um ein neurotoxisches Bruchstück aus dem APP, welches als Membranprotein bei der Bildung von Synapsen, deren Plastizität und dem Wachstum von Neuriten eine noch wenig aufgeklärte Rolle spielt. Beta-A kann in mehreren Konformationen vorliegen: als lösliche Mono- oder Oligomere, als Fibrillen oder als unlösliche Beta-A-Aggregate oder -Plaques. Beta-A ruft selbst weitere Reaktionen hervor (sog. „Amyloidkaskade“). Dazu zählt auch die Ablagerung von phosphorylierten Tau-Proteinen in das Zytoskelett.

Beta-A und Tau-Proteine lassen sich bildgebend mittels spezifischer PET-CT-Untersuchungen darstellen und im Liquor nachweisen. Es gibt auch verschiedene Gentests, beispielsweise für ApoE4, APP-, PSEN1- und PSEN2-Mutationen. Diese sind aber allenfalls als unterstützende Diagnostik und nicht als Suchtests geeignet.

Obwohl die pathophysiologischen Zusammenhänge bei AD noch nicht geklärt sind, sind viele der genannten Proteine und Prozesse Ziel einer krankheitsmodifizierenden Behandlung (Übersicht bei ^[1]). Dazu zählt die sog. „Amyloid-Targeting-Therapie“. Dabei binden spezielle Antikörper an das Beta-A im Gehirn und induzieren eine Immunreaktion mit Eliminierung der Ablagerungen. Aktuell besteht die Hoffnung, dass bei frühem Therapiebeginn der Krankheitsverlauf verzögert werden kann. Ein Nachteil ist, dass durch die induzierten Entzündungsreaktionen zerebrale Ödeme und Einblutungen ausgelöst werden. Daher muss die Behandlung mittels MRT überwacht und ggf. abgebrochen werden. Die mit der Therapie assoziierten zerebralen Veränderungen werden als „Amyloid-related imaging abnormalities“ (ARIA) bezeichnet.

2021 wurde in den USA der Antikörper **Aducanumab** (Aduhelm[®]) des pharmazeutischen Unternehmers (pU) Biogen zur Behandlung der frühen AD mit MCI zugelassen. Aducanumab bindet an die aggregierte Form von Beta-A. Obwohl eine deutliche Reduktion der Beta-A-Ablagerungen in der zerebralen Bildgebung beobachtet wurde, waren die klinischen Effekte aber nur minimal. Wir haben 2021 resümiert: „Wir hoffen, dass sich die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) bei ihrer

Entscheidung mehr an den vorliegenden Daten und den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin orientiert als die FDA“ (vgl. ^[6]). Und tatsächlich hat der wissenschaftliche Ausschuss der EMA die Zulassung von Aducanumab wegen unzureichend belegtem Nutzen und unklarem Sicherheitsprofil nicht empfohlen. Der Zulassungsantrag bei der EMA wurde daraufhin vom pU zurückgezogen ^[7]. In den USA wurde der Preis für eine einjährige Behandlung inzwischen von 56.000 US\$ auf 28.200 US\$ gesenkt ^[8].

Anfang 2023 hat die amerikanische Zulassungsbehörde einen zweiten Antikörper zur Behandlung der frühen AD zugelassen, und der pU hat auch einen Zulassungsantrag bei der EMA gestellt. Der Antikörper **Lecanemab** bindet an die löslichen Beta-A-Protofibrillen, die für die Neuronen toxischer sind als die aggregierte Form. Die für die Zulassung relevante Phase-III-Studie „Clarity AD“ wurde von den beiden pU Biogen und Eisai konzipiert und finanziert und im Januar 2023 im N. Engl. J. Med. veröffentlicht ^[9].

Lecanemab wurde an 1.795 Patienten in der Prodromal- (62%) oder Frühphase der AD (38%) an 235 Zentren in Nordamerika, Europa und Asien doppelblind gegen Placebo getestet. Das Verhältnis zwischen gescreenten zu randomisierten Personen beträgt 3,3:1. Primärer Studienendpunkt waren die individuellen Veränderungen in den kognitiven Funktionen, nach 18 Monaten Behandlung. Als primäres Messinstrument wurde die „Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes“ (CDR-SB) verwendet.

Die Studienpatienten waren im Mittel 71 Jahre alt, 52% Frauen, 77% Weiße, 17% Asiaten und 12% Hispanier; 68% waren Träger der ApoE4-Variante. Der Ausgangswert beim MMSE-Test betrug im Mittel 25,5 Punkte, und die Beta-A-Belastung im PET-CT 76 Centiloide, eine ansteigende Skala, wobei 0 keiner und 100 einer sehr ausgeprägten A-Ablagerung entspricht. Rund 83% beendeten die Studie gemäß Protokoll. Die Studienergebnisse wurden nach der „Intention to treat“-Analyse mitgeteilt.

Der mittlere CDR-SB-Score betrug bei Studienbeginn 3,2 Punkte (Skala 0-18 Punkte, wobei höhere Scores eine stärkere Beeinträchtigung bedeuten). Mit Lecanemab nahm dieser Score innerhalb von 18 Monaten um 1,21 Punkte zu, mit Placebo um 1,66 Punkte (Differenz: 0,45 Punkte; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,67-0,23; $p < 0,001$). Die klinische Bedeutung dieses Unterschieds bleibt unklar, auch weil laut Aussagen der Autoren nicht definiert ist, was beim CDR-SB einem klinisch bedeutsamen Effekt entspricht. Ähnlich gering – aber statistisch signifikant – waren die Unterschiede beim ADAS-cog14-Score (Differenz 1,44 bei einer Spanne von 0-90 Punkten) und zwei weiteren Tests. Bei einem Teil der Studienteilnehmer ($n = 698$) wurde der Therapieeffekt mittels PET-CT kontrolliert. Dabei fanden sich nach 18 Monaten unter Lecanemab die Amyloidablagerungen deutlich verringert: -55,4 Centiloide vs. +3,6 in der Placebogruppe (Differenz: -59,1; CI: -62,6 bis -55,6; $p < 0,001$).

In den mindestens 3 Kontroll-MRTs (nach 6, 12 und 18 Monaten) wurden im Lecanemab-Arm signifikant mehr ARIAs beschrieben: Ödeme (ARIA-E) bei 12,6% vs. 1,7% und Einblutungen (ARIA-H) bei 17,3% vs. 9,0%. ARIA-E gingen mit Sehstörungen und Verwirrheitszuständen einher, ARIA-H mit Schwindel. APOE-E4-positive Patienten hatten ein 2-3mal höheres Risiko für ARIAs. Klinisch trat mit Lecanemab häufiger Kopfschmerz auf (11,1% vs. 8,1%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UAE) waren häufiger im Lecanemab-Arm (14,0% vs. 11,3%). Dabei handelte es sich um infusionsbedingte Reaktionen, Vorhofflimmern, Synkopen und Angina pectoris. Todesfälle waren

gleich häufig (0,7% und 0,8%).

Im Juli 2023 wurde die TRAILBLAZER-ALZ-2-Studie publiziert^[10]. In dieser wurde der Beta-A-Antikörper **Donanemab** getestet. Er bindet an eine bestimmte Konformation der Beta-A-Plaques (Beta-A_{pE} = N-terminal verkürzte, Pyroglutamat-modifizierte Beta-A-Peptide). Die Studie wurde vom pU Eli Lilly konzipiert und bezahlt. Sie wurde an 1.736 Personen an 277 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien durchgeführt. Das Verhältnis von gescreenten zu randomisierten Personen beträgt 4,7:1.

Die Patienten waren im Mittel 73 Jahre alt, 57,4% Frauen 89% Weiße und 71% Träger der ApoE4-Variante. 20% befanden sich in der Prodromal- und 80% in der Frühphase der AD, der Ausgangswert beim MMSE-Test betrug im Mittel 22,3 Punkte. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte über 72 Wochen. 76% der Patienten beendeten die Studie gemäß Protokoll. Nur deren Ergebnisse wurden mitgeteilt.

Primärer Studienendpunkt waren Veränderungen in der „Integrated Alzheimer Disease Rating Scale“ (iADRS). Diese setzt sich aus 4 Einzeltests zusammen und ist nach Angaben der Studienautoren geeignet, um Behandlungseffekte in frühen Phasen der AD nachzuweisen. Der iADRS-Ausgangswert betrug im Mittel 104 Punkte (Spanne 0 bis 144 Punkte, wobei niedrigere Werte eine stärkere Beeinträchtigung bedeuten). Nach 76 Wochen wurde im Donanemab-Arm eine Verschlechterung um 10,1 Punkte und mit Placebo-Arm um 13,1 Punkte gefunden. Der absolute Unterschied beträgt nur 2,9 Punkte, war aber statistisch signifikant (CI: 1,51-4,33; $p < 0,001$). Als klinisch relevante Veränderung werden beim iADRS 5 Punkte angesehen. In einer vordefinierten Subgruppe zeigte sich ein etwas größerer Effekt bei Personen mit niedrigem/mittlerem Taugehalt im PET-CT. Die Veränderungen beim CDR-Test betrugen im Mittel +1,72 Punkte mit Donanemab und +2,42 Punkte im Placebo-Arm (Differenz: 0,7 Punkte; CI: 0,95-0,45; $p < 0,001$) und waren vergleichbar mit denen in der Clarity-AD-Studie (+1,22 bzw. +1,66 Punkte in 18 Monaten, s.o.).

Die Beta-A-Plaques im PET-CT hatten mit Donanemab nach 76 Wochen um durchschnittlich 87 Centiloide abgenommen, mit Placebo blieben sie unverändert. Das im Blutplasma gemessene P-tau217 sank gegenüber dem Ausgangswert mit Donanemab leicht und blieb mit Placebo unverändert.

In den Kontroll-MRT wurden im Donanemab-Arm signifikant mehr ARIAs beschrieben: Ödeme bei 24,0% (vs. 1,9% mit Placebo) und Einblutungen bei 19,7% (vs. 7,4%). Auch hier war das Risiko für ARIAs bei APOE-E4-positiven Patienten erhöht. Wichtig ist möglicherweise auch der Befund, dass unter Donanemab das Volumen des gesamten Gehirns, speziell des Hippocampus, abnahm und das Ventrikelvolumen zunahm.

Unter Donanemab wurden häufiger Kopfschmerzen (14,4% vs. 9,8%) und infusionsbedingte Reaktionen (8,7% vs. 0,5%) berichtet. Es gab 16 Todesfälle im Donanemab- und 10 im Placebo-Arm (1,9% vs. 1,1%). Schwerwiegende UAE waren mit Donanemab häufiger (17,4% vs. 15,8%), ebenso Studienabbrüche wegen UAE (13,1% vs. 4,3%).

Ein dritter Antikörper wurde in der sog. A4-Studie getestet^[11]. In einem multizentrischen RCT (Australien, Kanada, Japan und USA) testete der pU Eli Lilly in einer „public-private partnership“ mit

den „National Institutes of Health“ und philanthropischen Spendern den Antikörper **Solanezumab** an Personen mit präklinischer AD. Solanezumab bindet an die mittlere Domäne des Beta-A-Monomers. Dies scheint aber nicht effektiv zu sein.

Insgesamt wurden 1.169 Personen randomisiert. Das Verhältnis von gescreenten zu randomisierten Personen betrug 5,7:1. Das mittlere Alter war 73 Jahre, 57% waren Frauen, 94% Weiße, und der Ausgangswert im MMSE-Test betrug im Mittel 28,8 Punkte.

Primärer Studienendpunkt war die Verschlechterung der kognitiven Funktion nach 4,5 Jahren. Es handelt sich also um die längste der drei Studien. Als Messinstrument wurde der „Preclinical Alzheimer Cognitive Composite“ (PACC)-Score verwendet. Dieser besteht aus 4 Einzeltests. Von den Teilnehmern beendeten 71% die Studie gemäß Protokoll; die Ergebnisse wurden nach „Intention-to-treat“ mitgeteilt.

Die mittlere Veränderung des PACC-Scores betrug mit Solanezumab -1,43 und mit Placebo -1,13 Punkte. Die Differenz (-0,30; CI: -0,82 bis +0,22) war nicht signifikant ($p = 0,26$). Auch Analysen vorab festgelegter Subgruppen kamen zum gleichen negativen Ergebnis. In beiden Gruppen kam es bei rund einem Drittel der Studienteilnehmer zu einer Progression im globalen CDR-Score und das PET-CT zeigte, dass es mit Solanezumab zu keiner Abnahme der zerebralen Plaquelast kam und sich in beiden Armen weiterhin Beta-A ablagerte.

Aus den vielen Kommentaren zu diesen drei Studien^[12],^[13],^[14],^[15] und nach eigener Einschätzung lassen sich die Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen:

1. Es gibt kleine Erfolge mit der „Amyloid-Targeting-Therapie“ bei frühen Formen der AD, wobei diese in erster Linie Surrogatendpunkte betreffen (Reduktion der Amyloidlast im PET-CT). Klinisch wird die Verschlechterung kognitiver Funktionen gering verzögert. Diese Effekte liegen im Bereich derer von Acetylcholinesterasehemmern^[14].
2. Nicht alle geprüften monoklonalen Antikörper gegen Beta-A sind positiv wirksam. Wahrscheinlich ist für die Wirksamkeit die jeweilige Zielstruktur von Bedeutung, z.B. lösliche Mono- oder Oligomere, Fibrillen, bestimmte Epitope der Beta-A-Aggregate. Der kürzlich in den USA zugelassene monoklonale Antikörper Lecanemab scheint mit seiner Affinität zu löslichen Beta-A-Protofibrillen Vorteile gegenüber dem dort bereits zugelassenen Aducanumab zu haben^[15]. Direkte Vergleiche gibt es jedoch nicht.
3. Die Therapie-assoziierten Schäden (zerebrale Ödeme, Blutungen) müssen sorgsam überwacht und bei einer Therapieentscheidung in die Nutzen-Risiko-Abwägung einbezogen werden.
4. Die „Amyloid-Targeting-Therapie“ wurde an einer stark selektionierten Population und fast ausschließlich an Menschen mit weißer Hautfarbe getestet. Eine Übertragung der Ergebnisse auf alle Patienten mit AD ist nicht zulässig.
5. Die Behandlung mit Beta-A-Antikörpern ist sehr aufwändig und sehr teuer. Sollte sich diese Behandlung etablieren, müssen komplexe Probleme gelöst werden. Dazu zählen:
 - die Definition von Kriterien für die Indikation der Behandlung,

- die Bereitstellung einer entsprechenden Expertise, z.B. in Form flächendeckender Memory-Kliniken,
- die Bereitstellung der erforderlichen Diagnostik (PET-CT, MRT, Liquor-Diagnostik) und
- die Einrichtung tagesklinischer Kapazitäten für die Infusionsbehandlung und Therapieüberwachung.

Das begleitende Editorial der Clarity-AD-Studie hat den Titel „Moving the Needle on Alzheimer’s Disease“^[16]. Die Nadel hat sich gerade – etwas – bewegt. Die Hoffnung der Patienten und Angehörigen auf eine gut und sicher wirksame Pharmakotherapie ist derzeit noch nicht erfüllt.

Literatur

1. Frölich, L., und Hausner, L.: Nervenarzt 2021, 92, 1239 ([Link zur Quelle](#))
2. Wancata, J.: Österreichischer Demenzbericht 2014, Kapitel 4, Verbreitung von Demenz. ([Link zur Quelle](#))
3. Keene, D., und Montine, T.J.: Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. UpToDate. Literature review current through: Jun. 2023. This topic last updated: Aug. 23, 2022. ([Link zur Quelle](#))
4. <https://www.gesundheitsinformation.de/alzheimer-demenz.html> (Zugriff 5.8.2023). ([Link zur Quelle](#))
5. Lou, T., et al.: Neuroscience 2023, 514, 123. ([Link zur Quelle](#))
6. AMB 2021, 55, 57. ([Link zur Quelle](#))
7. https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-aduhelm-aducanumab_en.pdf (Zugriff 5.8.2023). ([Link zur Quelle](#))
8. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/biogen-cut-price-alzheimers-drug-by-half-2021-12-20/> (Zugriff 5.8.2023). ([Link zur Quelle](#))
9. van Dyck, C.H., et al. (Clarity AD = A Study to Confirm Safety and Efficacy of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer’s Disease): N. Engl. J. Med. 2023, 388, 9. ([Link zur Quelle](#))
10. Sims, J.R., et al. (TRAILBLAZER-ALZ 2 = A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer’s Disease): JAMA 2023, Jul. 17, e2313239. ([Link zur Quelle](#))
11. Sperling, R.A., et al. (A4 = Anti-Amyloid treatment in Asymptomatic Alzheimer’s disease): N. Engl. J. Med. 2023, Jul. 17. Epub ahead of print. ([Link zur Quelle](#))
12. Manly, J.J., und Deters, K.D.: JAMA 2023, Jul 17. Epub ahead of print. ([Link zur Quelle](#))
13. Reardon, S.: Nature 2023, 619, 682. ([Link zur Quelle](#))
14. Burke, J.F., et al.: Neurology 2023, ([Link zur Quelle](#))
15. Söderberg, L., et al.: Neurotherapeutics 2023, 20, 195. ([Link zur Quelle](#))
16. Gandy, S., und Ehrlich, M.E.: N. Engl. J. Med. 2023, 388, 80. ([Link zur Quelle](#))