Erstes kausal wirkendes Medikament gegen Alzheimer?

Die FDA lässt Aducanumab zu

Klaus Hager

Institut für Allgemeinmedizin und Palliativmedizin, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland

In Deutschland sind die Cholinesterasehemmer sowie Memantin zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit zugelassen. Seit fast 20 Jahren hat es keine Neuzulassungen von Medikamenten gegen diese Erkrankung mehr gegeben, was für Patienten wie Ärzte sehr enttäuschend war. Die bisher für die Alzheimer-Krankheit zugelassenen Medikamente besitzen lediglich eine symptomatische Wirkung. Notwendig wäre eine kausale Therapie („disease modifying“), die den Verlauf der Erkrankung tatsächlich aufhalten soll.

Monoklonale Antikörper

Das derzeit am weitesten entwickelte Therapieprinzip im Rahmen der Amyloid-Hypothese sind monoklonale Antikörper gegen Amyloid-Beta (Aβ) im Sinne einer passiven Immunisierung. Amyloid-Beta entsteht im Rahmen des Abbaus des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) im Gehirn als 1–42- oder 1–40-Beta-Amyloid. Amyloid-Beta hat die Tendenz zu aggregieren, Monomere, Oligomere, Fibrillen und schließlich den Amyloidkern der Alzheimer-Plaques zu bilden. Die Antikörper sollen einerseits dem Immunsystem helfen, das Aβ abzubauen, andererseits können sie die Aggregationstendenz von Amyloid beeinflussen, z. B. die Bildung von Oligomeren, denen die größte Neurotoxizität zugeschrieben wird.

Eine Reihe von Antikörper ist schon in Phase-III-Studien geprüft worden. Sie vermindern teilweise den Amyloidgehalt des Gehirns, konnten hingegen die kognitiven Funktionen nur gering verbessern [1]. Für eine Zulassung reichten die Ergebnisse bis-

lang nicht aus [2]. Der letzte Antikörper, der keine ausreichende Wirksamkeit nachweisen konnte, war Solanezumab [3]. Das Deutsche Ärzteblatt berichtete 2016 über die Einstellung der Weiterentwicklung [4].

Die Antikörper unterscheiden sich in verschiedenen Eigenschaften, sodass die Unwirksamkeit eines Antikörpers nicht zwangsläufig bedeutet, dass dies bei einem anderen Antikörper ebenfalls der Fall sein muss.

Typische Nebenwirkungen der Antikörpertherapie sind die sog. ARIAs („amyloid-related imaging abnormalities“), also Effekte, die im Magnetresonanztomogramm (MRT) gesehen werden können. Es werden ARIA-E und ARIA-H unterschieden. Bei ARIA-E tritt ein fokales Hirnödemauf, bei ARIA-H Mikroblutungen im Gehirn. Die Häufigkeit der ARIAs hängt unter anderem vom jeweiligen Antikörper, dem Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke und von der Menge des Antikörpers ab.

Aducanumab

Aducanumab (Aduhelm) ist ein monoklonaler Antikörper der Firmen Eisai und Biogen. In einer Phase-I-Studie wurde eine dosisabhängige Verminderung von Beta-Amyloid (Aβ) in der Positronenemissionstomographie (PET) gefunden [5]. Aufgrund dieser positiven Signale wurde von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) ein beschleunigtes Zulassungsverfahren („fast track“) beschlossen und es konnte auf eine Phase-II-Studie verzichtet werden. In 2015 wurden dann zwei identische Phase-III-Studien, die EMERGE- sowie die ENGAGE-Studie, gestartet. Als primärer Endpunkt verwendeten beide Studien eine Verbesse-

QR-Code scannen & Beitrag online lesen

rung in der Clinical Dementia Rating Scale-sum of the boxes (CDR-SB).

Im März 2019 führte Biogen eine im Rahmen des Studiendesigns geplante Futility-Analyse durch und stoppte in beiden Studien die Rekrutierung, da der CDR-SB-Score in der Verum- sowie in der Placebogruppe weiter gefallen war (zit. n. [6]). Die Therapie sowie die Verblindung wurden aber weitergeführt und die Daten in der Folge erneut analysiert. Die ENGAGE-Studie zeigte zu diesem Zeitpunkt keinen Vorteil, während die EMERGE-Studie mit der höheren Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht eine signifikante Verbesserung des CDR-SB erbrachte. In beiden Studien konnte in den Amyloid-PET-Analysen eine deutliche Verminderung der zerebralen Amyloidmenge nachgewiesen werden, d. h. das Ziel der Behandlung, die Reduktion des Amyloids im Gehirn, schien also erreicht worden zu sein. In einer Pressemitteilung im Oktober 2019 teilten die Firmen dann mit, dass sie in der höheren Dosierung der EMERGE-Studie doch eine Wirksamkeit sahen, was im Juli 2020 zu einem Zulassungsantrag bei der US Food and Drug Administration (FDA) und bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) führte.

Bei einem Treffen am 06.11.2020 präsentierte einerseits Reviewer von FDA und Biogen die bisherigen Erkenntnisse aus einem klinischen Blickwinkel sowie andererseits eine Gruppe unabhängiger Reviewer aus einer wissenschaftlich-statistisch geprägten Sicht. Die Ergebnisse von EMERGE und ENGAGE sind bislang zwar noch nicht „peer reviewed“ veröffentlicht, die Transparenz der FDA geht aber soweit, dass die Präsentation von Biogen vor der FDA öffentlich zur Verfügung steht [7]. Hinsichtlich der Wirksamkeit hatte sich nach 78 Wochen unter Aducanumab der CDR-SB als primärer Endpunkt um 22 % weniger verschlechtert als unter Placebo. Die sekundären Endpunkte hinsichtlich der Kognition, der Mini-Mental-Status-Test (MMSE) und die kognitive Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAScog), hatten gegenüber Placebo um 18 % bzw. um 27 % weniger abgenommen als unter Placebo. Bei der Funktionalität ergab sich mit der verwendeten Skala (ADCS-ADL-MCI) eine um 40 % geringere Verschlechterung als unter Placebo

und beim Neuropsychiatrischen Inventar in der 10-Item-Version (NPI-10) führte die Behandlung mit dem Verumpräparat zu einer 87 % geringeren Verschlechterung als mit Placebo.

Aus der Darstellung von Biogen [7] geht auch die Häufigkeit der ARIAs hervor. Danach traten in beiden Studien zusammengekommen bei 35,0 % der Probanden ARIA-E und in 19,1 % ARIA-H auf [7]. Obwohl viele dieser in der MRT zu detektierenden Nebenwirkungen ohne klinische Symptome blieben, ergibt sich daraus doch, dass eine Reihe von MRT-Kontrollen im Rahmen der Therapie stattfinden werden müssen, was die Kosten der Behandlung erhöhen würde.

In Stellungnahmen hatten sich einige Autoren aus prinzipiellen Erwägungen hinsichtlich des Studiendesigns gegen die Zulassung des Medikamentes geäußert (z. B. [8, 9]), andere sprachen sich u. a. mit Hinweis auf die positiven Ergebnisse in der EMERGE-Studie, die Amyloidreduktion im Gehirn und die Notwendigkeit einer Therapieoption für die Erkrankung für eine Zulassung aus (z. B. [10, 11]).

Entscheidung der FDA

Der Zulassungsantrag von Biogen bei der FDA wurde nun am 07.06.2021 positiv entschieden [12]. Damit existieren mit Aducanumab ein erstes Medikament mit kausaler Wirkung gegen die Alzheimer-Krankheit und ein Hoffnungsträger, der die Amyloid-Hypothese unterstützt sowie der weiteren Entwicklung von Medikamenten einen starken Schub geben sollte.

Fazit

Trotz aller Euphorie über diese Entwicklung bleibt in Deutschland die Entscheidung der EMA abzuwarten. Dann müssten Kosten und Nutzen bewertet werden. In der Praxis könnte es sein, dass die Kosten sowie die Nebenwirkungen der Therapie mit Aducanumab bewirken, dass das neue Therapieprinzip erst einmal an wenigen Zentren und nur bei einem beschränkten Patientenkontingent eingesetzt werden könnte.

Den vielen Patienten, die nun durch die Presse informiert mit großen Hoffnungen in den Praxen anfragen, wird man sagen

müssen, dass die neue Behandlung frühestens nach Zulassung durch die EMA im Verlauf des Jahres und, da die in die EMERGE-Studie eingeschlossenen Patienten ein leichtes Stadium der Erkrankung aufgewiesen hatten, dann auch nur für einen kleinen Teil der Betroffenen in einem frühen Stadium verfügbar sein wird. Das Resümee ist also: Hoffnung ja, aber doch noch etwas Geduld.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Klaus Hager
Institut für Allgemeinmedizin und
Palliativmedizin, Medizinische Hochschule
Hannover (MHH)
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover,
Deutschland
Hager.Klaus@mh-hannover.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt. K. Hager wurde von der Firma Biogen einmalig zu einem Experten-Workshop eingeladen.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D (2021) Effects of monoclonal antibodies against amyloid-beta on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: a systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 68:101339
2. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP (2019) A critical appraisal of amyloid-beta-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 15:73–88

3. Honig LS, Vellas B, Woodward M et al (2018) Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 378:321–330
4. Deutsches Ärzteblatt (2016) Morbus Alzheimer: Antikörper Solanezumab scheitert endgültig in Phase 3-Studie
5. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T et al (2016) The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537:50–56
6. Fillit H, Green A (2021) Aducanumab and the FDA – Where are we now? *Nat Rev Neurol* 17:129–130
7. FDA (2020) Meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/november-6-2020-meeting-peripheral-and-central-nervous-system-drugs-advisory-committee-meeting#event-materials>. Zugriffen: 26. Mai 2021
8. Knopman DS, Jones DT, Greicius MD (2021) Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: an analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimers Dement* 17:696–701
9. Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS (2021) Evaluation of aducanumab for Alzheimer disease: scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety, and futility. *JAMA* 325:1717–1718
10. Sabbagh MN, Cummings J (2021) Open peer commentary to „Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: an analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen December 2019“. *Alzheimers Dement* 17:702–703
11. Cummings J, Aisen P, Lemere C, Atri A, Sabbagh M, Salloway S (2021) Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alzheimers Res Ther* 13:98
12. Cavazzoni P (2021) FDA's decision to approve new treatment for Alzheimer's disease. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>. Zugriffen: 31.08.2021

Spendenaufwurf für die Ukraine

Sammlung von chirurgischem Material

Neben vielen unschuldigen Toten und der größten Flüchtlingsbewegung in Europa seit dem II. Weltkrieg führt der Krieg gegen die Ukraine zu massiven Zerstörungen der Infrastruktur des Landes. Ärztinnen und Ärzte arbeiten daher aktuell unter extrem schwierigen Bedingungen.

Prof. Andrij Nykonenko ist Gefäßchirurg aus Zaporizhzhya (Südrukraine) und Vertreter der Ukraine bei der ESVS. Er musste aus seiner Heimatstadt fliehen und arbeitet nun im Regionalkrankenhaus in Uzhgorod, in der Nähe der slowakisch-ukrainischen Grenze. Er ist sehr gut mit den gefäßchirurgischen Kolleginnen und Kollegen aus der Ukraine vernetzt und bittet Sie um Spenden.

Besonders benötigt werden: Schmerzmittel, Antibiotika und orale Antikoagulantien sowie Nahtmaterial (Polypropylen 4/0-7/0), Abdeckmaterialien, OP-Kittel, resorbierbare Hämostyptika, Fogarty-Katheter, Vacuum-Verbände inkl. wiederverwendbarer Pumpen und Stirnlampen (da oft in abgedunkelten Räumen operiert werden muss).

Prof. Nykonenko ist in der Lage, o.g. Materialien innerhalb der Ukraine an Kliniken im ganzen Land zu verteilen. Die Gefäßchirurgie am Klinikum rechts der Isar übernimmt die Koordination in Deutschland. Wir bitten Sie sehr herzlich, Sachspenden an folgende Adresse zu schicken:

Klinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie
Sekretariat Prof. H.-H. Eckstein
Klinikum rechts der Isar
Ismaningerstrasse 22
81675 München

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, www.gefaesschirurgie.de