

Therapie der Alzheimer-Demenz

Ein neuer Antikörper gegen β -Amyloid?

Fragestellung: Die Phase-II-Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit des humanisierten monoklonalen Antikörpers Donanemab bei Patienten mit leichter kognitiver Störung beziehungsweise leichter Demenz.

Hintergrund: Die Immunisierung als Therapie für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit hatte ihren Beginn im Jahr 1999, als gezeigt werden konnte, dass eine aktive Immunisierung gegen β -Amyloid die Plaquelast im Gehirn von transgenen APP-Mäusen reduzierte und auch die Verhaltensstörungen positiv beeinflusst werden konnten. Die initiale aktive Immunisierungsstudie mit AN-1792 an Personen mit Demenz war vorzeitig abgebrochen worden, aber inzwischen sind eine Reihe von Ansätzen mit unterschiedlichen aktiven und passiven Immunisierungsverfahren in klinischen Studien untersucht worden. Derzeit befinden sich mehrere Substanzen in einer Phase-III-Testung, die für eine Zulassung gefordert wird.

Der jetzt untersuchte Antikörper ist gegen N-terminales Pyroglutamat-modifiziertes β -Amyloid ($A\beta$) gerichtet, das nur in senilen Plaques vorhanden ist und im Verdacht steht, eine Schlüsselrolle für die Initiierung der Krankheit zu spielen. Pyroglutamat- $A\beta$ fehlen zwei Aminosäuren am N-terminalen Ende des Moleküls, eine dritte ist von einem Glutamat zu einem Pyroglutamat umgewandelt; dadurch ändern sich die biochemischen Eigenschaften: die Pyroglutamat-Variante verklumpt über hundertmal schneller zu toxischen Aggregaten als die „ungekürzte“ Form.

Patienten und Methodik: In die Studie wurden 257 Patienten im Alter von 65–80 Jahren mit leichter kognitiver Störung und positiven Biomarkern oder mit leichter Alzheimer-Demenz (Mini-Mental State Examination 20–28/30 Punkten) eingeschlossen und erhielten entweder Donanemab (700 mg für die ersten drei Dosen, danach 1.400 mg) oder Placebo. Zum primären Endpunkt

wurde die Veränderung der Punktzahl auf der iADRS (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale) vom Ausgangswert bis zu 76 Wochen gewählt; die Punktzahl der Skala kann 0–144 Punkte betragen, wobei niedrigere Punktzahlen ein größeres kognitives Defizit und eine stärkere Beeinträchtigung der Fähigkeit zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens anzeigen. Sekundäre Endpunkte umfassten klinische Outcomes und Biomarker, zudem wurden Nebenwirkungen der Substanz erfasst.

Ergebnisse: Als Hypothese für einen positiven Studienausgang wurde ein 6-Punkte-Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Donanemab-Gruppe im primären Endpunkt angenommen (Abnahme von 12 Punkten in der Kontrollgruppe und 6 Punkten in der Donanemab-Gruppe im iADRS). Die Veränderung des iADRS-Scores nach 76 Wochen gegenüber dem Ausgangswert betrug -6,86 in der Donanemab- und -10,06 in der Placebogruppe, was eine Differenz von 3,20 Punkten bedeutet (95%-Konfidenzintervall: 0,12–6,27; $p=0,04$). Für die meisten sekundären Endpunkte lieferten die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen keine klinische Unterstützung für die Wirksamkeit von Donanemab. Nach 76 Wochen war die Reduktion der Amyloidplaques, gemessen mittels Florbetapir-PET, in der Donanemab-Gruppe um 85,06 Zentiloide größer als in der Placebogruppe (-84,13 vs. 0,93 Zentiloide; die Zentiloid-Skala wurde zur Standardisierung der Ergebnisse des $A\beta$ -PET entwickelt). Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Todesfällen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Inzidenz von ARIA-E (amyloidbedingte Bildgebungsanomalien aufgrund von Ödemen) war unter Donanemab signifikant höher als unter Placebo (26,7% vs. 0,8%), allerdings waren symptomatische ARIA-E deutlich niedriger, aber auch hier zeigte sich in der Verumgruppe ein höherer Wert (6,1% vs. 0,8%). ARIA-H (amyloidbedingte Bildgebungsanomalien aufgrund von Hämosiderinablagerungen) waren mit 30,5% in der Verum- und 7,2% in der Kontrollgruppe nachweisbar.

Schlussfolgerung: In der Phase-II-Studie mit dem Antikörper Donanemab wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht.

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C et al. Donanemab in early Alzheimer's Disease. *New Engl J Med* 2021; 384: 1691–704

– **Kommentar** von Richard Dodel, Essen

Warten auf die Phase-III-Daten

Inwiefern der erreichte Unterschied von 3,2 Punkten in der iADRS (max. Punktwert der Skala: 144 Punkte) nach 72 Wochen für den primären Endpunkt klinisch relevant ist, ist unklar, da der minimale klinisch relevante Unterschied auf dieser Skala bisher nicht definiert wurde. Die publizierten Daten der Studie lassen annehmen, dass der Antikörper in der Anwendung bei Patienten mit früher Alzheimer-Demenz klinisch sicher ist. Basierend auf diesen Ergebnissen hat die Firma bereits eine Phase-III-Studie begonnen (NCT04437511). Das Ende der Studie wird für Dezember 2023 erwartet. Wir sind gespannt...



Prof. Dr. med. Richard Dodel, Essen

Lehrstuhl für Geriatrie, Universität Duisburg-Essen, Geriatrie-Zentrum Haus Berge, Katholische Kliniken Essen
E-Mail: richard.dodel@uk-essen.de