

Morbus Alzheimer



## Donanemab reduziert Amyloid-Plaques

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen  
 Mit einem Kommentar des Autors

**In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei 257 Patienten mit beginnender Alzheimer-Krankheit führte Donanemab, ein monoklonaler Antikörper, der an Beta-Amyloid bindet, zu einer minimalen Besserung kognitiver Funktionen.**

**B**ei Morbus Alzheimer kommt es zur Akkumulation und Ablagerungen von Beta-Amyloid im Gehirn und zur Anreicherung von Tauprotein in Neuronen. Bei Beta-Amyloid ist nach wie vor unklar, ob es sich nur um einen Biomarker der Erkrankung handelt, oder ob die Ablagerungen das pathologische Agens der Erkrankung sind. Vermehrte Beta-Amyloid-Ablagerungen lassen sich im Gehirn bereits zu einem Zeitpunkt nachweisen, zu dem viele der Betroffenen noch keine Symptome aufweisen. Fast alle Studien, die mit dem Ziel durchgeführt wurden, Beta-Amyloid-Ablagerungen im Gehirn zu reduzieren oder die Progression zu verlangsamen, sind fehlgeschlagen.

Donanemab ist ein humanisierter IgG1-Antikörper, der an Amyloid-Plaques bindet.

In einer ersten Studie war der Antikörper in der Lage, die Konzentration von

Amyloid-Plaques im Gehirn zu reduzieren. Dieser Nachweis gelang mit Positronenemissionstomographie-Studien.

Jetzt sollte die Substanz in einer klinischen Studie an Patienten mit beginnender Alzheimer-Erkrankung untersucht werden.

### Studiendesign

Es handelte sich um eine Phase-II-Studie mit Donanemab bei Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit, die Tau- und Amyloid-Ablagerungen in der Positronenemissionstomographie (PET) aufwiesen (Tab. 1). Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten entweder Donanemab (700 mg für die ersten drei Dosen und 1400 mg danach) oder Placebo intravenös alle vier Wochen für bis zu 72 Wochen.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Punktwerts auf der Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS; Bereich: 0 bis 144), wobei niedrigere Werte eine stärkere kognitive und funktionelle Beeinträchtigung anzeigen. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die Veränderung der Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes (CDR-SB), die 13-Item-kognitive Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog13), der Alzheimer's Disease Cooperative Study-Instrumental Activities of Daily Living (ADCS-iADL) und die Mini-Mental State Examination (MMSE) sowie die Veränderung der Amyloid- und Tau-Belastung im PET.

### Ergebnisse

Insgesamt wurden 257 Patienten in die Studie aufgenommen; 131 erhielten Donanemab und 126 erhielten Placebo. Die Patienten waren im Mittel 75 Jahre alt und 59% wurden mit Acetylcholinesterasehemmern behandelt. Der MMSE-Score bei Studieneinschluss betrug im Mittel 23,6. Der iADRS-Basis-score lag in beiden Gruppen bei 106.

Die Veränderung des iADRS-Scores nach 76 Wochen gegenüber dem Ausgangswert betrug -6,86 bei Donanemab und -10,06 mit Placebo (Differenz 3,20; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,12-6,27; p=0,04).

Die Ergebnisse für die meisten sekundären Endpunkte zeigten keinen wesentlichen Unterschied. Nach 76 Wochen kam es zu einer signifikanten Reduktion der Amyloid-Plaques. Wesentliche Veränderung von Tau-Protein wurden nicht beobachtet.

Bei einigen Patienten in der Verumgruppe kam es zu einem asymptomatischen Hirnödem.

### Kommentar

Insgesamt ist das Ergebnis der Studie sehr ernüchternd. Die Studiengruppe fand zwar einen signifikanten Unterschied zwischen Donanemab und Placebo für den primären Endpunkt, wobei der geringe Unterschied von 3,2 Punkten auf einer Skala, die von 0 bis 144 reicht, sehr wahrscheinlich klinisch nicht relevant ist. Für einen fehlenden Therapieeffekt spricht auch die Tatsache, dass die Studie für alle sekundären Endpunkte negativ war. In der Positronenemissionstomographie zeigte sich zwar eine deutliche Reduktion von Beta-Amyloid, wobei sich diese Veränderung jedoch nicht in den kognitiven Funktionen widerspiegelte. Es zeigten sich auch keine Unterschiede für das Volumen des Hippocampus in der Kernspintomographie. Wie bei früheren Studien besteht offenbar eine Diskrepanz zwischen abnehmenden Amyloid-Plaques in der zerebralen Bildgebung und einem Fortschreiten der Erkrankung gemessen

Tab. 1. Studiendesign [nach Mintun MA, et al.]

Indikation	Morbus Alzheimer
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase II
Patienten	257
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Donanemab</li> <li>■ Placebo</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Veränderung des Punktwerts auf der Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale
Sponsor	Eli Lilly
Studienregisternummer	NCT 03367403 (ClinicalTrials.gov)

mit klinischen Skalen. Darüber hinaus brachen 30 % der Patienten die Behandlung in der Verum-Gruppe wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Wie in früheren Studien führte der monoklonale Antikörper auch bei einigen

Patienten zu einem Hirnödem. Wahrscheinlich müssten größere und längere Studien durchgeführt werden, um einen potenziellen Therapieeffekt von Donanemab zu zeigen.

#### Quelle

Mintun MA, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* published online March 13, 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2100708.

## Migräneprophylaxe mit CGRP-Antikörpern

### Fremanezumab – auch vierteljährlich appliziert erfolgreich

Sabine M. Rüdeshheim, Frechen

**CGRP-Antikörper (CGRP: Calcitonin-gene-related-peptide) überzeugen bei der prophylaktischen Migränebehandlung in puncto Wirksamkeit und Verträglichkeit. Auch im Versorgungsalltag haben sie sich bewährt: Für besonders mobile Menschen steht Fremanezumab auch in einer Quartalsdosierung zur Verfügung. Studiendaten und Praxiserfahrungen wurden bei einem von Teva veranstalteten virtuellen Symposium im Rahmen des Schmerz- und Palliativtags 2021 diskutiert.**

**M**igräne ist eine häufige Erkrankung: Jeden Tag erleiden 7 bis 8 % der Bevölkerung in Europa eine Migräneattacke; 27 % der Betroffenen sind schwer in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Allerdings erkennen lediglich 70 % der Betroffenen, dass sie unter Migräne leiden, und nur 41 % von ihnen suchen einen Arzt auf. Nach einer Befragung unter Hausärzten erhalten etwa 30 % der Kopfschmerzpatienten keine spezifische Diagnose und der Großteil von ihnen erhält keine adäquate Akuttherapie.

Entdeckung des migräneauslösenden Neuropeptids CGRP war Grundlage für die Entwicklung einer medikamentösen Prophylaxe, die spezifisch in die komplexe Abfolge der Migränekaskade eingreift, indem CGRP bzw. sein Rezeptor durch spezifische monoklonale Antikörper blockiert werden. Für CGRP-(Rezeptor-)Antikörper besteht nach den Leitlinien eine Indikation, wenn  $\geq 3$  Migräneattacken pro Monat auftreten, Migräneattacken regelmäßig länger

als 72 Stunden anhalten, bei Nichtansprechen bzw. -tolerieren der Akuttherapie, Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als zehn Tagen im Monat sowie bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden und/oder langanhaltenden Auren.

Ist die Indikation für einen CGRP-Antikörper abgeklärt, sind juristische, medizinische und wirtschaftliche Faktoren zu beachten und das Ansprechen durch eine genaue Dokumentation zu belegen. Dabei sind bei der Beurteilung des Therapieerfolgs neben der Reduzierung der Kopfschmerztage vom Patienten berichtete Behandlungserfahrungen, die mit dem Headache-Impact-Test-6 oder Migraine-Disability-Assessment-Score erfasst werden können, als alternative Kriterien in den Leitlinien verankert [1].

#### Behandlung unter Real-Life-Bedingungen

Im klinischen Alltag ist die Persistenz mit etwa 25 % nach sechs Monaten bei der

Behandlung mit CGRP-(Rezeptor-)Antikörpern wesentlich besser als bei den herkömmlichen Prophylaktika, für die Nebenwirkungen und fehlende Wirksamkeit als häufigste Gründe für einen Therapieabbruch angegeben werden. Im Westdeutschen Kopfschmerzzentrum (WKZ) des Universitätsklinikums Essen wurden bislang 46 Patienten mit dem monoklonalen CGRP-Antikörper Fremanezumab behandelt, 40 davon mit einer Quartalsdosierung (675 mg alle drei Monate). Von diesen wechselten fünf Patienten im Verlauf auf monatliche Dosierung (225 mg jeden Monat). Von 33 Patienten liegen 3-Monats-Behandlungsdaten vor, von denen 15 an chronischer und 18 an episodischer Migräne litten. Bei allen wurde nach 3-monatiger Therapie eine signifikante Reduktion der Kopfschmerz- bzw. Migränetage sowie Einnahmetage von Akutmedikation mit Fremanezumab beobachtet. Als Nebenwirkungen traten lediglich Rötungen um die Injektionsstelle auf. In keinem Fall wurden die typischen Nebenwirkungen der „alten Prophylaktika“ wie Müdigkeit, kognitive Nebenwirkungen, Gewichtszunahme oder Depression beobachtet und es wurde kein Therapieabbruch verzeichnet. Mit dem CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab vorbehandelte Patienten respondierten in dieser Fallserie zwar schlechter als ein naives Kollektiv – trotzdem ist ein Therapiewechsel sinnvoll, weil einige Patienten ein sehr gutes Ansprechen auf den zweiten Antikörper zeigen, signalisierte Prof. Dagny Holle-Lee, Essen.

Der Einsatz als Quartalsdosierung ist in Deutschland zurzeit lediglich mit Fremanezumab möglich [2]. Ein thera-